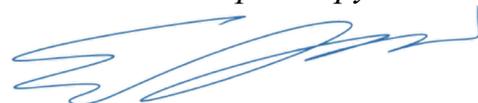


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Мокин Егор Дмитриевич

**Предиктивное фенотипирование в аспекте персонифицированной
оценки эффективности программ лечения искусственным микроклиматом
при респираторной патологии у лиц молодого возраста в условиях санатория**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ачкасов Евгений Евгеньевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ.	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Персонализированная превентивная медицина в аспекте восстановительных и здоровьесберегающих технологий при болезнях органов дыхания.....	18
1.2 Основные факторы риска формирования нарушений функционального состояния органов дыхания.....	20
1.3 Аэрозоли окружающей среды и табакокурение.....	23
1.4 Преморбидный и полиморбидный фон.....	24
1.5 Семейный анамнез и гендерный фактор.....	26
1.6 Предрасполагающие к хроническим болезням лёгких полиморфизмы генов.....	26
1.7 Методы оценки функционального респираторного статуса.....	31
1.8 Методы немедикаментозной коррекции микроклимата как управляемого фактора риска хронических болезней легких.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Характеристика пациентов.....	41
2.1.1 Распределение пациентов на клинические группы.....	41
2.2 Методы диагностики.....	45
2.2.1 Сбор анамнестических данных.....	45
2.2.2 Показатели функции внешнего дыхания: спирометрия.....	45
2.2.3 Анализ выдыхаемых газов и пульсоксиметрия.....	46
2.2.4 Респираторный акустический анализ.....	47
2.2.5 Альфа-1-антитрипсин.....	49

2.2.6 Оценка показателей качества жизни.....	50
2.3 Методы лечения.....	50
2.3.1 Лечебная физкультура	50
2.3.2 Оксигенотерапия.....	53
2.3.3 Водолечение.....	53
2.3.4 Аппаратная физиотерапия.....	54
2.3.5 Теплолечение, грязелечение и массаж.....	55
2.3.6 Лечение искусственным микроклиматом.....	56
2.4 Математический (статистический) анализ данных.....	57
2.5 Разработка компьютерной программы.....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ.....	59
3.1 Анализ по основным критериям: антропометрические и клинико-анамнестические данные.....	59
3.2 Анализ по основным критериям: спирометрия, газоанализ, акустическая работа дыхания.....	63
3.3 Анализ по дополнительным критериям: полиморфизмам Альфа-1-антитрипсин – Серпина-1.....	67
3.4 Оценка особенностей различий по Альфа-1-антитрипсину и Серпина-1 между группами.....	68
3.5 Сравнение полиморфизма, дисперсионный анализ и корреляция.....	74
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КРИТЕРИЕВ ДЛЯ ФЕНОТИПОВ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО РИСКА ПО ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕЗНЯМ ЛЁГКИХ	79
4.1 Фенотипирование на основе критериальных показателей риска.....	79
4.2 Дифференциальная оценочная шкала.....	90
4.3 Компьютерная программа.....	93

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОКЛИМАТОМ ГАЛОКАМЕРЫ И СПЕЛЕОКАМЕРЫ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА РИСКА.....	95
5.1 Оценка динамики функциональных показателей для разных фенотипов, в зависимости от методики воздействия микроклиматом (галотерапия, спелеотерапия).....	95
5.2 Оценка динамики показателей качества жизни для разных фенотипов, в зависимости от методики воздействия микроклиматом.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	118
ВЫВОДЫ.....	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	169
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	173
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	174
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	175
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	178

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронические болезни легких (ХБЛ) – это серьезная проблема здравоохранения, занимающая одно из первых мест во всем мире, поскольку на долю болезней органов дыхания приходится около 40% всех случаев заболеваемости, что превосходит уровни заболеваемости по другим классам болезней [5]. Табакокурение, как активное, так и пассивное, является доказанным фактором экзогенного риска в формировании ХБЛ. Генетическая предрасположенность может усугублять последствия воздействия курения для здоровья [66]. Показан ряд факторов риска в формировании континуума ХБЛ, среди которых семейный анамнез респираторных заболеваний, рецидивирующие респираторные инфекции в детстве и в последующей жизни, неблагоприятная окружающая среда, насыщенная различными аэрополлютантами и др. [152]. ХБЛ – это фенотипически гетерогенная группа заболеваний, вариабельность и разнообразие которой зависят от возраста, генетического фона, времени начала болезни, триггеров, сопутствующей патологии, степени тяжести, функции легких и др. [133].

В настоящее время, в период расшифрованного генома человека, предпринимаются попытки выявления конкретно связанных с ХБЛ генетических локусов. Европейскими учеными рекомендуется определенная последовательность шагов для генотипирования возможных вариантов прогнозирования развития ХБЛ у взрослых, среди которых краеугольным камнем является оценка сывороточных уровней альфа1-антитрипсина, наряду с секвенированием гена Серпина-1 [59]. В то же время не до конца раскрыты особенности более раннего фенотипирования прогностического риска развития ХБЛ, начиная с детского и подросткового возраста, все стороны оценки состояния здоровья легких при превентивном

фенотипировании, возможности установления обратимых поражений легких у молодежи, способных развиваться по континууму ХБЛ [24]. Внедрение персонализированной (4P) медицины для таких сложных заболеваний, как ХБЛ, требует широкого использования биомаркеров и всестороннего понимания того, как генетические, эпигенетические и экологические вариации способствуют фенотипическому разнообразию и прогрессированию данной патологии [190]. В этом контексте, в последние годы, внимание ученых привлекает создание алгоритмов, в основе которых лежит выделение фенотипов, включающих в себя характеристики заболевания, биомаркеры и геномную информацию, что позволяет исследователям более персонализированно подходить к ведению пациентов с ХБЛ [184]. Помимо факторов окружающей среды, в развитии ХБЛ важным критерием риска является генетика, при этом доказано значение функционально подтвержденной обструкции дыхательных путей, связь между генетикой, окружающей средой и фенотипами ХБЛ остается малоизученной [214]. Хотя показано, что взрослые потомки родителей с ХБЛ могут иметь больший риск развития заболевания: распространенность ХБЛ у потомков пациентов с ХБЛ составляет больше, чем в основной популяции, что указывает на более высокий риск в этой когорте, дискуссионной остается связь между конкретными генными полиморфизмами, ХБЛ и фенотипами заболевания, хотя этот вопрос активно изучается [274].

Полногеномные ассоциативные исследования выявили несколько генетических рисков тяжелой ХБЛ и эмфиземы среди генов, значимо связанных с тяжелой ХБЛ и эмфиземой – PSMA4, EGLN2, WNT3, DCBLD1 и LILRA3 [220]. Ряд исследователей выделяют так называемый синдром перекреста астма-ХОБЛ, беря за основу такие критерии, как: ОФВ₁, индекс массы тела и индекс курения, симптомы кашля и одышки, результаты теста САТ [129]. Пациенты с ХБЛ демонстрируют разные клинические характеристики: по выраженности клинических симптомов, частоте обострений, индексу курения, баллам вопросника САТ, ОФВ₁%, ОФВ₁/ФЖЕЛ [129]. У взрослых пациентов с ХБЛ проводятся

исследования по фенотипированию ХБЛ с целью определения целевой фармакотерапии [60]. В то же время у лиц молодого возраста исследований по фенотипированию и прогнозу ХБЛ недостаточно, хотя ранняя предикция и превенция позволили бы предотвратить развитие заболевания или отсрочить его манифестацию при переходе молодых людей в более зрелую возрастную группу, что продлило бы период их качественной и активной жизни в дальнейшем.

Малоизученной остается роль немедикаментозных, природных лечебных факторов, в программе ведения пациентов в парадигме 4P-M, начиная с молодого возраста. Например, медицинская климатология, достигшая несомненных успехов в изучении лечебного воздействия климата, в том числе, микроклимата соляных пещер как природного лечебного фактора, при болезнях органов дыхания, привлекает интерес ученых многие годы, поскольку в основе лечебного воздействия спелео- и галотерапии (СПТ и ГЛТ) лежит саногенез без применения или с минимизацией медикаментозной терапии. Механизм клеточно-молекулярного воздействия СПТ и ГЛТ связан с генерацией активных форм кислорода, противоаллергическим и иммуностропным действием [28, 29, 42, 152, 272]. Это особенно актуально в ракурсе персонализированной и доказательной медицины; накопленные научные исследования и накопленный опыт свидетельствует об эффективности и широких возможностях лечебно-реабилитационного и профилактического применения галотерапии, что требует особенно детального изучения в аспекте профилактики и лечения болезней органов дыхания в парадигме 4P-медицины у детей и взрослых.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время отмечается крайне малое количество работ отечественных ученых, посвященных изучению влияния генетических мутаций на раннее развитие хронических болезней легких, в то время как за рубежом данная проблема изучается достаточно активно. Так, по данным специалистов Европейского

респираторного общества, дефицит альфа-1-антитрипсина и полиморфизмы генетического комплекса Serpine играют одну из ключевых ролей в раннем формировании ряда патологий, в том числе и респираторных (в частности эмфиземы легких и ХОБЛ) [European Respiratory society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alfa-1-antitrypsine deficiency, 2017]. Наряду с этим, с развитием персонализированной медицины, все больший интерес ученых и практических врачей вызывают немедикаментозные методы лечения, в особенности лечение климатом, как природным, так и искусственным, поскольку помещение пациента, в частности, с болезнями органов дыхания, в асептическую, абактериальную среду, насыщенную активными аэроионами, позволяет реализовать сразу несколько лечебных механизмов действия, включая муколитический иммуностропный, общеоздоровительный. Исследований отечественных ученых по данной теме значительно больше [1, 2, 9, 15]. В частности, в 2008 году было выполнено исследование Микитченко Н.А. (2008) [29], под руководством академика РАН А.Н. Разумова, посвященное изучению эффективности применения галотерапии при оздоровлении детей в общеобразовательных учреждениях. В ходе данного исследования был подтвержден эффект стимуляции мукозального иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей, а также улучшение показателей функции внешнего дыхания. Группой пермских ученых, под руководством Комаровой Е.В. изучена эффективность спелеотерапии в условиях сальвинитовых пещер при немедикаментозном лечении аллергического ринита и конъюнктивита (поллинозов) [28].

В то же время следует отметить, что целенаправленных исследований эффективности искусственного микроклимата в терапии заболеваний бронхов и легких в России и на постсоветском пространстве на сегодняшний день немного. Из имеющихся необходимо выделить исследования Торохтина М.Д. (1987) [37], посвященное эффективности спелеотерапии при достижении ремиссии бронхиальной астмы, а также Абдуллаева А.Ю. (2014), подтверждающее роль

спелеотерапии в замедлении прогрессирования ХОБЛ и уменьшении симптомов дыхательной недостаточности [1].

Цель и задачи исследования

Цель: совершенствование комплексной программы реабилитации пациентов с хроническими болезнями легких на основе оценки фенотипов риска развития заболевания с использованием программ немедикаментозного лечения и улучшением результатов реабилитации.

Задачи:

1. Выявить факторы риска развития заболеваний органов дыхания с выделением фенотипов риска развития и прогрессирования хронических болезней легких.

2. Определить предиктивное значение генотипирования с определением комплекса альфа1-антитрипсин-Серпина-1 в оценке состояния органов дыхания у пациентов с хроническими болезнями легких.

3. Разработать диагностический алгоритм оценки прогностического риска развития хронических болезней легких.

4. Разработать персонифицированную программу комплексной реабилитации пациентов с хроническими болезнями легких на основе терапии с применением искусственного микроклимата и оценкой её эффективности.

5. Разработать алгоритм персонализированного ведения пациентов с хроническими болезнями легких с учетом фенотипа риска развития заболевания в условиях санатория.

Научная новизна

В процессе выполнения работы в рамках когортного скринингового исследования с применением специально разработанного скринингового вопросника проведена сравнительная комплексная оценка набора анамнестических, клинико-функциональных, инструментальных параметров. На основании проведенных исследований впервые разработан комплекс эпигенетических (клинико-инструментальных) критериев, позволяющих проводить градацию обследуемых по группам (фенотипам), прогностического риска развития хронических болезней лёгких (патент на изобретение №2761742 «Способ формирования фенотипов риска развития хронической обструктивной болезни легких у лиц молодого возраста от 11 до 23 лет» от 13.12.2021 г.).

Впервые сформированы дополнительные (генетические) критерии оценки прогностического риска: альфа1-антитрипсин и комплекс Серпина-1, повышающие эффективность градации обследуемых по фенотипам риска (заявка на патент №2023127478/14(061099) «Способ генетической предиктивной оценки риска развития хронических неспецифических заболеваний легких у лиц молодого возраста от 11 до 18 лет» от 25.10.2023 г.).

Разработана шкала прогностического риска развития ХБЛ на основе эпигенетических (основных) и генетических (дополнительных) критериев и алгоритма его оценки. На базе разработанного алгоритма оценки прогностического риска создана компьютерная программа для определения группы (фенотипа) риска у конкретного пациента в автоматическом режиме (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021616822 «Оценка прогностической степени риска хронической обструктивной болезни легких у подростков» от 27.04.2021 г.).

Разработана схема немедикаментозной терапии с применением искусственного микроклимата (гало- и спелеотерапии). В аспекте персонализированного подхода разработан алгоритм подбора

персонализированных программ реабилитации пациентов с учетом фенотипа риска (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024613814 «Персонализированная оценка протокола ведения подростков групп риска по хроническим болезням легких в санатории»).

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены значимые факторы риска раннего развития хронических болезней легких и их прогрессирования, к которым относятся неблагоприятные факторы окружающей среды, табакокурение, отягощенный семейный анамнез, неблагоприятный коморбидный фон.

Сформированы фенотипы прогнозируемого риска развития хронических болезней легких: низкий, умеренный, высокий и крайне высокий.

Разработаны теоретические основы персонификации программ медицинской реабилитации на основе применения искусственного микроклимата с активной генерацией ионов или без таковой, в зависимости от фенотипа риска развития хронических болезней лёгких у конкретного пациента.

В ходе проведенного генотипирования установлено, что гены группы Serpine-1 играют одну из ключевых ролей в развитии хронических болезней лёгких.

Методика превентивного фенотипирования позволяет эффективно прогнозировать риск развития хронических болезней легких у пациентов молодого возраста.

Разработанный алгоритм определения фенотипов риска на основе эпигенетических и генетических критериев позволяет сократить частоту и продолжительность обострений хронических болезней легких в 1,5 раза. Созданная на основе разработанного алгоритма программа для ЭВМ позволила определять фенотипы риска в автоматическом режиме и тем самым значительно упростила диагностический процесс. Составленные схемы медицинской реабилитации

пациентов с применением искусственного микроклимата позволили улучшить качество жизни в 1,5 раза и снизить частоту осложнений хронических болезней легких в 2 раза.

Методология и методы исследования

В ретропроспективное когортное исследование, которое проходило в четыре этапа, было включено 299 пациентов в возрасте от 11 до 18 лет. На I этапе проведена оценка различий по основным, эпигенетическим, факторам риска хронических болезней лёгких: клинические симптомы, анамнез, курение (индекс курения, опросник по мотивации к отказу от курения, оценка степени никотиновой зависимости с помощью теста Фагерстрема), антропометрия, спирометрия, газоанализ и акустический анализ – электронная аускультация и бронхофонография) [24]. Пациенты разделены на две группы сравнения (I и II), каждая из которых в свою очередь разделялась на две подгруппы (A и B): IA группа – некурящие без диагноза хронических болезней лёгких (132 человек, в том числе 51 мужского и 81 женского пола), IB группа – курящие без диагноза ХБЛ (54 чел., 39 муж. и 15 жен.), IIА группа – некурящие с диагнозом ХБЛ (86 чел., 38 муж. и 48 жен.), IIВ группа – курящие с диагнозом ХБЛ (27 чел., 10 муж. и 17 жен.) [24].

На II этапе оценивали различия по дополнительным генетическим критериям риска развития ХБЛ по генетическим комбинациям комплекса *Serpina-1*, альфа1-антитрипсин (ААТ) в группах сравнения (69 человек), в том числе: 1 группа – 15 человек (9 мужского и 6 женского пола), 2 группа – 20 человек (13 муж. и 7 жен.), 3 группа – 18 человек (12 муж. и 6 жен.), 4 группа – 16 человек (10 муж. и 6 жен.) [24].

На III этапе, на основании данных, полученных на первых двух этапах, была разработана система анализа основных (эпигенетических) и дополнительных (генетических) критериев риска с созданием дифференцированной шкалы и компьютерной программы для определения фенотипа риска ХБЛ [24].

На IV этапе с помощью разработанной компьютерной программы 177 пациентов (фенотипов 2 и 3), в возрасте 11-17 лет ($15,6 \pm 0,8$ лет), в том числе 95 мужского пола и 82 женского пола, распределились так: в группе фенотипа 2 – 101 чел. (46 муж. и 55 жен. пола); в группе фенотипа 3 - 76 чел. (45 муж. и 31 жен. пола) [24]. В период восемнадцатидневного пребывания в санатории, все эти пациенты в дополнение к стандартному набору санаторных процедур получали терапию искусственным микроклиматом (гало- и спелеотерапию, распределение пациентов между данными методами происходило методом простой рандомизации) с оценкой клинико-инструментальных показателей и качества жизни в начале и в конце лечения [24].

Положения, выносимые на защиту

1. В основе превентивного фенотипирования лежит комплексный анализ эпигенетических и генетических показателей, а также выявление степени риска возникновения хронических заболеваний легких.
2. Фенотипирование выступает основой для формирования индивидуальных программ реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями легких.
3. Включение в комплексные реабилитационные программы искусственной климатотерапии позволяет улучшить результаты лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Настоящее диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности по шифру: 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация в части: п.2 – изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов, при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма; п.3 – разработка

персонализированных технологий восстановительной коррекции нарушений состояния здоровья; п.4 – разработка и внедрение здоровьесберегающих технологий превентивной, персонифицированной и цифровой медицины с использованием природных лечебных факторов и других средств немедикаментозной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы, обоснованность главных положений и выводов основываются на необходимом числе наблюдений, четких критериях отбора в исследование, продолжительности наблюдения, глубине проработки проблемы с помощью литературы, применении современных методов выполнения исследований и статистической обработки данных с использованием программ IBM SPSS Statistics.

Результаты диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения-2021» (г. Самара, 15 октября 2021 г.) XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 26-29 октября 2021 г.), Всероссийской научно-практической конференци с международным участием «Мечниковские чтения-2022» (г. Санкт-Петербург, 28-29 апреля 2022 г.) и VI Национальном конгрессе «Реабилитация-XXI век: традиции и инновации» (г. Санкт-Петербург, 18-20 сентября 2023 г.).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №9 от 12.03.2024 г.).

Внедрение результатов в практику

Полученные результаты исследования применяются в учебной деятельности – курсе лекций и практических занятий на кафедре спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), в практической деятельности ГБУЗ Самарский областной детский санаторий «Юность», ГБУЗ СО «ТГКБ №5» (Отделение медицинской реабилитации детей «Лесной голосок»).

Личный вклад автора

В ходе выполнения работы автором были разработаны идея и план (дизайн) исследования, проанализирована научная литература по рассматриваемой проблеме, сформулированы цели, задачи, выводы и положения, разработаны практические рекомендации. В полном объеме собран клинический материал по диссертационной работе, подобраны методы исследования, выполнены лечебно-восстановительные мероприятия, статистический анализ полученных результатов, учет данных проведенных исследований, написан текст диссертационной работы, проведены выступления с докладами на различных конференциях, по теме диссертации оформлены публикации.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в

которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 патент на изобретение, 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 заявка на патент на изобретение, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 13 рисунками. Список литературы содержит 276 источников, из них 43 отечественных и 233 зарубежных.

Благодарности

Автор выражает благодарность научному руководителю – заведующему кафедрой спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), доктору медицинских наук, профессору Ачкасову Евгению Евгеньевичу, коллективу кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), коллективу отделения №1 ГБУЗ СОДС «Юность» и лично главному врачу Григанову Андрею Вениаминовичу и заведующей отделением №1

ГБУЗ СОДС «Юность» Щербаковой Алине Радиковне, коллективу отделения медицинской реабилитации детей «Лесной голосок» ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница №5» и лично главному врачу Кираснову Алексею Николаевичу и заведующей отделением Ивановой Вере Николаевне.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Персонализированная превентивная медицина в аспекте восстановительных и здоровьесберегающих технологий при болезнях органов дыхания

Здоровье и болезни человека – динамические свойства сложной, нелинейной, и многоуровневой биологической системы: человеческого тела. Достижения в области омикс-технологий, в медицинской диагностике, наряду с биоинформационными технологиями, прокладывают путь к «4P-медицине» (прогностической, профилактической, персонализированной, основанной на участии пациента), направленной на смену куративной стратегии на превентивную, в целях оптимального сохранения здоровья человека [118].

В последние годы персонализированная или прецизионная медицина добилась эффективных успехов в лечении заболеваний, включая респираторные. Путь к внедрению этого подхода неизменно должен начинаться с идентификации и валидации биологических биомаркеров, которые тесно связаны с диагностикой, лечением и прогнозом пациентов с респираторными заболеваниями. В этом отношении для большинства респираторных заболеваний и классов болезней определены биологические биомаркеры большей или меньшей надежности, хотя и необходимо большое количество исследований в поисках новых показателей [139].

Общим отличительным клиническим признаком для пациентов с хроническими болезнями легких (ХБЛ) является ограничение воздушного потока (обструкция). При этом бронхиальная обструкция не является единственным прогностическим предиктором дальнейшего развития заболевания. За последние десятилетия, значительно продвинулось понимание факторов риска,

определяющих гетерогенность клинической картины, траектории и динамики заболевания, реакции на существующие методы лечения. В дополнение к легочным аномалиям и ингаляционной терапии изучаются внелегочные особенности и сопутствующие заболевания, образ жизни, как важные компоненты комплексного ведения пациента, а алгоритмы диагностики и лечения ХБЛ становятся все более персонализированными. Традиционные методы оценки риска прогрессирования болезней легких базируются на симптомах, функциональном статусе, спирометрии, и комбинации этих инструментов. Такие биомаркеры, как эмфизема, заболевания крупных и мелких дыхательных путей, аномалии легочных сосудов, также связаны с плохими долгосрочными исходами у пациентов с ХБЛ. Сегодня к традиционным методам добавились новые технологии цифрового мониторинга, генетического скрининга, хотя они, несомненно, требуют детального изучения как у взрослых, так и у детей [256].

Каждый год в медицинских и научных журналах появляется много тысяч статей, касающихся астмы, однако до сих пор нет единого мнения относительно того, как следует определять это состояние. Ограниченный репертуар реакций легких и дыхательных путей приводит к тому, что пациенты с очень разными патологиями испытывают очень похожие симптомы и признаки. Все это диктует необходимость применения концепции 4P-медицины для дифференцированного определения фенотипов болезни [160]. Фенотипирование является одной из современных методик 4P-медицины. Фенотипы заболевания могут выделяться на основе клинических, функциональных, инструментальных, лабораторных признаков, особенностей реакций на проводимое лечение [256]. В рамках концепции 4P-медицины при ХБЛ, относительно недавно, появился термин «признаки заболевания, поддающиеся лечению», в парадигме таргетной терапии, к которым относятся, в частности, длительная малопоточная кислородо-терапия, заместительная терапия альфа-1 антитрипсином (ААТ). Предпринимаются согласованные усилия по использованию этих концепций для выявления фенотипов ХБЛ на как можно более ранних стадиях заболевания [144]. Изучается

потенциал 4P-медицины при atopической астме. На основе уточнений в патофизиологии ринита, хронического риносинусита, бронхиальной астмы, пищевой аллергии, гиперчувствительности к лекарственным средствам, появилось лучшее понимание о классификации различных фенотипов, в том числе, нацеленных на специфические для фенотипа механизмы действия. Тем не менее многие состояния остаются малоизученными, и прогнозирование исходов заболеваний, выявление пациентов с риском более быстрого и тяжелого прогрессирования болезни остается актуальной задачей медицинской науки и практики, сегодня возложенной на 4P-медицину [93].

1.2 Основные факторы риска формирования нарушений функционального состояния органов дыхания

Хронические неспецифические заболевания легких (ХБЛ) – это серьезная проблема здравоохранения, занимающая одно из первых мест во всем мире, поскольку на долю болезней органов дыхания приходится около 40% всех случаев заболеваемости, что превосходит уровни заболеваемости по другим классам болезней [5]. ХБЛ включают в себя такие нозологически самостоятельные формы, как хронический бронхит с бронхиальной обструкцией или без нее, бронхиальную астму, эмфизему легких, бронхоэктатическую болезнь, рецидивы и последствия перенесенных пневмоний, и легочный фиброз. Ряд авторов относят к ХБЛ и интерстициальные болезни легких, которые также включаются в официальную статистику по хроническим болезням легких (ХБЛ) [5].

Следует отметить, что оздоровление детей является постоянно развивающимся направлением охраны здоровья населения страны и региона. В течение последних, более чем, ста двадцати лет. Так, в 1902 году, заболевания у детей, поступающих в региональный санаторий, располагались в следующем порядке, по убыванию их частоты: малярия, золотуха (экссудативно-катаральный

диатез), воспаление легких (реконвалесценция), малокровие (анемия), головные боли (циркуляторная дистония), корь, дифтерия, суставной ревматизм, эпилепсия, брюшной тиф (реконвалесценция), воспаление почек (пиелонефрит), воспаление уха (отиты), зоб, инфлюэнца (грипп), коклюш, оспа (натуральная), рожа, туберкулез костей [12]. Спустя 120 лет, в 2022 году структура заболеваемости детей в санатории была следующая: болезни органов дыхания, болезни желудочно-кишечного тракта, болезни нервной системы, психические расстройства, инфекционные заболевания (туберкулез), болезни эндокринной системы, болезни системы кровообращения, болезни глаза, болезни костно-мышечной системы, болезни кожи и подкожной клетчатки, врожденные аномалии развития, болезни мочеполовой системы, болезни уха. При оценке показателей 2022 года, в сравнении, с 1902 годом, установлено, что наибольшая прибавка в весе, в 2022 и в 1902 гг., отмечалась у обоих полов, пре-пубертатного и пубертатного возраста: у мальчиков 9-11 лет, 12-15 лет, а также у девочек 10-11 и 15 лет. По учебным заведениям, на летний отдых в 1902 году направлялись дети-учащиеся по убыванию: гимназия, прогимназия, земская школа сельская, город. 4-х классное училище, городское 2-х классное училище, земское 2-классное училище, школа общества приказчиков, городские приходские училища, школа жигулевского завода [12]. То есть, две трети детей в 1902 году были направлены на оздоровление из школы жигулевского завода, городских приходских школ, городских двухклассных училищ. В 2022 году, структура учебных заведений была следующая по убыванию: школа общеобразовательные, частные общеобразовательные учреждения, лицей, школы-интернаты, гимназия, нетиповые образовательные учреждения, начальные школы. В 2022 году две трети детей, направленных на санаторно-курортное оздоровление, являлись учащимися общеобразовательных школ [12].

Среди доказанных факторов риска развития ХБЛ состояние микро- и макро-окружающей среды, в том числе, загрязнение окружающей среды аэрозолями, в том числе табакокурением, профессиональными и промышленными аэрополлютантами, преморбидный фон (частые повторные инфекционные

заболевания, в т. ч. ОРВИ, аллергия, пневмония и лор-патологии), наследственная предрасположенность и генетические дефекты, в том числе дефицит альфа1-антитрипсина. Несмотря на прогресс, достигнутый в снижении бремени неинфекционных заболеваний, глобальные тенденции указывают на то, что необходимы дополнительные усилия, такие как профилактика риска и внимание к детерминантам здоровья [223].

В аспекте персонализированной медицины следует отметить, что важным дополнением к аналитическим 4P-методам анализа, остается оценка качества жизни как валидный способ мониторинга статуса здоровья, как здоровых людей, так и лиц с хроническими заболеваниями, самых разных возрастных групп [7]. Для оценки общего статуса здоровья часто используются вопросники SF-36 (у взрослых) и SF-10 (у детей), которые позволяют проанализировать физический и психологический компонент статуса здоровья [48, 211, 247]. Вопросник SF-10, для родителей детей от 5 до 18 лет, переведенный на 170 языков, показал себя как многообещающий инструмент комплексной оценки психофизического здоровья у детей. Девять пунктов вопросника SF-10 распределены на 8 шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье; показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: психологическое (душевное) и физическое благополучие; результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Эти характеристики обуславливают надежность и валидность вопросника для самых разных клинических исследований у детей и подростков [44, 58, 138, 139, 140, 167, 183, 211, 214, 253].

1.3 Аэрозоли окружающей среды и табакокурение

Загрязнение воздуха является одним из величайших бедствий нашей эпохи, как внутренней, так и внешней среды, и вследствие этого роста заболеваемости и смертности. Аэрозоли загрязненной окружающей среды могут оказывать различные воздействия на здоровье – от краткосрочных (например, кратковременный контакт с ингаляционными токсинами в ходе пожара) до долгосрочных (период взросления ребенка в промышленной зоне с высокой степенью загрязнения окружающей среды) [118]. Различают внутренние и наружные источники аэрогенного загрязнения (табачный дым, продукты горения, строительные материалы, бытовая химия и продукты косметического ухода, биоаэрозоли, в том числе бактериальные и грибковые, пыльцевые аллергены, пестициды, поллютанты окружающего воздуха (CO, NO, SO₂). Заболевания, возникающие из-за вышеупомянутых аэрополлютантов, включают в себя в основном патологии органов дыхания, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма, бронхиолит, а также злокачественные новообразования, патологии сердца и сосудов, дисфункции центральной нервной системы [118]. Рядом автором отмечается, что на протяжении последних 30-40 лет табакокурение достигло 60% по распространенности среди представителей мужского пола, а среди лиц женского пола тенденции в курении были неоднородными, в частности, распространенность удвоилась в возрасте старше 55 лет и в более молодом возрасте, в том числе, в подростковом [223, 224].

Установлена связь между пассивным курением и детской БА. При этом дети более младшего возраста, как правило, больше страдают от развития диагностированной БА, а более старшего (подростки) больше страдают от периодических хрипов (свистящего дыхания). Показана положительная взаимосвязь между пассивным курением и возникновением детской БА, астмоподобного синдрома и хрипов. Эти результаты подкрепляют дальнейшие усилия по сокращению воздействия пассивного курения в детском возрасте [100].

Отмечено, что воздействие токсичных частиц и газов, включая сигаретный дым, является основным фактором риска развития ХБЛ и потому современные стратегии лечения ХБЛ направлены на отказ от курения и предотвращение обострений [267]. Генетическая предрасположенность может усугублять последствия воздействия пассивного курения для здоровья, а эпигенетические факторы могут повлиять на восприимчивость к заболеваниям у детей [65].

1.4 Преморбидный и полиморбидный фон

Преморбидный фон, в частности частые повторные ОРВИ, пневмонии, также относится к доказанным факторам риска развития ХБЛ, начиная с детского возраста, в том числе, с точки зрения снижения функции легких, качества жизни и прогноза [123]. Китайские исследователи определили 12 факторов риска формирования ХБЛ. Среди них: частота ОРВИ в детстве и рецидивирующие респираторные инфекции в последующей жизни, пол, низкий уровень образования, семейный анамнез, атопический анамнез, воздействие аэрополлютантов [224]. Показано, что дети, у которых в раннем возрасте возникали повторные эпизоды хрипов, вызванные ОРВИ, имеют больший риск развития ХБЛ [239]. Высокий индекс массы тела (ИМТ) приводит к повышенному риску обострений и пневмоний у людей с ХБЛ. Генетически определенный высокий ИМТ связан с повышенным риском рецидивирующих обострений и пневмоний у лиц с ХБЛ [146].

Ряд авторов указывают, что повторные ОРВИ делает пациентов с ХБЛ особенно уязвимыми, что еще больше дестабилизируют иммунитет, клинические симптомы более серьезны, наблюдается заметное усиление нейтрофильного воспаления и повреждения тканей [170, 218]. ОРВИ, особенно респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и риновирус, являются наиболее важными факторами риска возникновения хрипов у детей, особенно в раннем возрасте. РСВ составляет примерно 70% всех случаев ОРВИ, за ним следуют риновирус, аденовирус, коронавирус, метапневмовирус и бокавирус. Связь между бронхолитом,

вызванным РСВ, и развитием рецидивирующего свистящего дыхания и/или БА до сих пор изучается и является предметом научных дискуссий. В любом случае имеется достаточно доказательств, подтверждающих, что респираторные вирусы, и, в частности, риновирус, являются наиболее частыми причинами обострений ХБЛ у детей [195].

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным ХБЛ как у детей, так и у взрослых. В концепции 4P-медицины, для более точной характеристики различных фенотипов БА разработаны различные методы, на основе факторов риска, которыми могут быть частота ОРВИ с раннего возраста, аллергические заболевания и нарушение функции легких, семейный анамнез, генетика [121]. Парадигма борьбы с БА смещается от управления заболеванием к первичной профилактике, и в качестве методов предотвращения повторяющихся хрипов и БА у детей – как потенциальные стратегии профилактики БА [205]. В формировании потенциальных стратегий профилактики ХБЛ вообще и БА в частности ключевой момент – выявление факторов риска. В Японии и других развитых странах с быстро стареющим населением серьезной клинической проблемой является рецидивирующая пневмония (РП), требующая определения ведущих факторов риска [229]. Рядом авторов было идентифицированы фенотипы риска ХБЛ у детей, в частности обструктивного бронхолита, для наиболее тяжелого из которых характерны: проблемы дыхания/экзема в раннем детском возрасте с респираторно-синцитиальной вирусной (и риновирусной) инфекцией, высокое количество эозинофилов, эпизоды повторного свистящего дыхания [88, 89, 91]. Для такой разновидности ХБЛ, проявляющейся с детского возраста как бронхоэктатическая болезнь также определен ряд биомаркеров, среди которых, хронический влажный кашель, иммунодефицит с персистенцией патологической микробиоты, в сочетании с имидж-признаками компьютерной томографии высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии, для последующего наблюдения за детьми из группы риска по ХБЛ [78].

1.5 Семейный анамнез и гендерный фактор

Хронические болезни легких (ХБЛ) – это группа гетерогенных заболеваний, в зависимости от возраста начала болезни, триггеров, сопутствующей патологии, степени тяжести, функции легких [77]. При ХБЛ отмечается преобладание мальчиков до полового созревания и более сбалансированная по полу картина заболеваемости после начала полового созревания [123]. Раннее выявление рисков развития ХБЛ имеет решающее значение для реализации превентивных стратегий. В моделях прогнозирования для развития ХБЛ чаще всего используются фактор курения, пол и возраст. В то же время для разработки новых моделей прогнозирования необходимо расширять спектр опорных критериев для лучшего прогнозирования превентивных стратегий при ХБЛ [54].

Известно, что в детской практике наиболее распространенным ХБЛ являются БА, а ее факторами риска развития – атопия, мужской пол, семейный анамнез по БА, расовая, этническая, генетическая и эпигенетическая предрасположенность [174]. «Поколенческие» ассоциации при ХБЛ могут возникнуть в результате действия ряда факторов: генетических, окружающей среды и/или факторов жизненного цикла. При этом взрослые потомки родителей с ХБЛ могут подвергаться значительно большему риску, особенно при отягощенном анамнезе у обоих родителей, что предполагает потенциальную стратегию для скрининга, раннего выявления и вмешательств в группах риска [70].

1.6 Предрасполагающие к хроническим болезням лёгких полиморфизмы генов

Альфа1-антитрипсин (ААТ) – это гликопротеин острой фазы, он подавляет как трипсин, так и целый ряд серинпротеиназ, а его главная физиологическая роль заключается в ингибировании протеолитического энзима нейтрофильной. По разным оценкам, $\geq 1\%$ лиц с ХБЛ имеют дефицит альфа-1-антитрипсина (ААТ).

Дефицит ААТ – один из наиболее доказанных наследственных факторов риска такой формы ХБЛ, как эмфизема. У пациентов с дефицитом ААТ наблюдается ускоренное снижение функции легких, вызванное протеолитическими ферментами. Следует отметить, что в целом у носителей дефицита ААТ могут быть различные его генотипы [128]. Дефицит ААТ является наследственным, и, кроме эмфиземы легких, его проявлениями могут быть бронхоэктазия и заболевания печени [116]. Поиск причины связи между заболеваниями легких и недостатком ААТ привел к развитию так называемой протеиназно-антипротеиназной теории. Развитие современных технологий открыло новые возможности для анализа ААТ-ассоциированных заболеваний [46]. Дефицит ААТ ассоциирован с развитием ХБЛ, тогда как повышенный уровень ААТ в сыворотке крови возникает в ответ на воспаление. На основании данных 10-летнего проспективного когортного исследования группа японских ученых показала, что пациенты с ХБЛ с более высоким уровнем в сыворотке крови ААТ имели более выраженное системное воспаление и более высокую 10-летнюю смертность [186]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), Европейским респираторным обществом (ERS), Американским торакальным обществом (АТС) разработаны Руководства по скринингу на дефицит ААТ [176]. Эффективное управление состояниями дефицита ААТ и сопутствующими заболеваниями включают в себя: активную профилактику табакокурения, вакцинацию, ЛФК, правильное питание, рациональную фармакотерапию, в том числе, очищенным ААТ для пациентов с недостаточным его уровнем. Рекомендации ERS по диагностике и лечению заболеваний легких содержат параметры оценки дефицита ААТ, разработанные на основании РКИ [60].

Молекулярная патология ХБЛ и ХБЛ все еще исследуется. Доказательства сверхэкспрессии Серпина-1, ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) в мокроте и крови пациентов с ХБЛ растут. Рядом авторов изучена взаимосвязь между полиморфизмом делеций промоторов 4G/5G РАI-1 и развитием ХБЛ. Все испытуемые являлись курильщиками мужского пола. Авторы заключили, что генетические вариации РАI-1 4G/5G связаны с развитием ХБЛ у мужчин [115].

Аллель 5G характеризуется более низкой активностью по в отличие от аллеля 4G, вследствие чего носители последнего концентрация PAI-1 отмечается выше, чем у носителей аллеля пять джи, что увеличивает вероятность тромбообразования. Исследования показывают, что уровень активности PAI-1 в плазме отвечает за регуляцию всего процесса фибринолиза через взаимодействие tPA/PAI-1. В промоторном участке гена PAI-1 содержится участок с последовательностью либо из четырех оснований гуанина (4G), либо из пяти оснований гуанина (5G). Вследствие этого в популяции встречаются 3 варианта генотипа: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G [36]. Исследования показали, что в крови людей с генотипом 4G/4G концентрация PAI-1 значительно выше, чем у тех, кто имеет генотипы 5G/5G и 5G/4G. Различия в фенотипах, связанных с генотипом PAI-1, объясняются тем, что с промотором 5G взаимодействуют как активаторы, так и ингибиторы, в то время как промотор 4G способен связываться исключительно с активаторами. Следовательно, аллель 5G легко активируется и легко выключается, а ген 4G активируется легко, однако деактивируется с трудом [36].

Аллель 5G сопряжен с выраженной функцией активаторов плазминогена, что приводит к ускоренной трансформации плазминогена в плазмин и более интенсивной активации тканевых металлопротеиназ, оказывающих деструктивное воздействие на соединительные ткани [36]. Вышеперечисленные процессы повышают у носителей 5G риск появления аневризмы аорты по сравнению с носителями 4G. Полиморфизм 4G/4G не только увеличивает вероятность тромбообразования, но и предрасполагает к ожирению и повышению уровня холестерина. Торможение фибринолиза значительно увеличивает риск летального исхода от септических инфекций у детей [35, 87].

В настоящее время, в период расшифрованного генома человека, предпринимаются попытки выявления связанных с ХБЛ генетических локусов. Сочетание генетической информации с эпигенетическими факторами повышает прогностическую силу оценки при ХБЛ. Так, функциональный редкий вариант в SERPINA1 (rs28929474: Glu342Lys) был в значительной степени связан с индексом

Тиффо ОФВ1/ФЖЕЛ и в особенности с его, постбронходилататорным приростом. Гетерозиготный генотип имел значительно более низкую функцию легких и более высокий процент, и тяжесть ХБЛ, чем гомозиготный генотип. Это исследование показало значительную для всего генома связь rs28929474 серпина-1 с функцией легких; имеется связь эмфиземы с гетерозиготным генотипом и показателями тяжести клинических исходов [98]. Секвенирование генома у пациентов с тяжелой ХБЛ позволяет выявить новые генетические детерминанты заболевания. Так, при тяжелой форме ХБЛ идентифицировало большое количество потенциально важных функциональных вариантов с наиболее сильными ассоциациями в известных локусах риска ХБЛ, включая Серпина-1 [208].

Выявление неоднородности фенотипов ХБЛ на основе полиморфизма генов важно для развития 4P-медицины [221]. Полногеномные исследования ассоциации выявили множественные ассоциации с апикобазальным распределением эмфиземы [155]. С использованием методов точного картирования, включающие в себя функциональную аннотацию, экспрессию генов и различия в неравновесном сцеплении между этническими группами, выявлены новые гены, кодирующие белки, имеющие прогностическую значимость при ХБЛ [177]. Анализ генной ассоциации легочной вентиляционной функции, в части наследственности и генетических вариантов, связанных с диффузионной способностью легких и газообменом, выявил генетический вариант ADGRG6, существенно связанный с экспрессией генов DLCO/VA ADGRG6 в легочной ткани человека со снижением экспрессии у пациентов с ХБЛ и у субъектов со сниженной DLCO/VADLCO и DLCO/VA [44].

Патофизиологическая роль (PAI-1) – Серпина1 в респираторном здоровье может в большей степени определяться регуляцией его экспрессии, чем обычными генетическими вариантами. Семейное исследование преимущественно курящих взрослых показало, что метилирование в двух участках цитозин-фосфат-гуанина (CpG) в гене Серпина-1 связано с риском ХБЛ. Алгоритм лабораторной оценки полиморфизма Серпина-1 Европейского респираторного общества (ERS)

представлен на рисунке 1. Он включает в себя определенную последовательность шагов: анализ на ААТ в плазме крови, фенотипирование возможных вариантов (изоэлектрическое фокусирование) и/или генотипирование, если праймеры доступны и если праймеры недоступны и/или их нет, и/или ожидаются нулевые варианты, то проводится секвенирование экзонов по Серпина-1, и если необходимо, то интронное секвенирование по Серпина-1, всей последующей жизни [60].

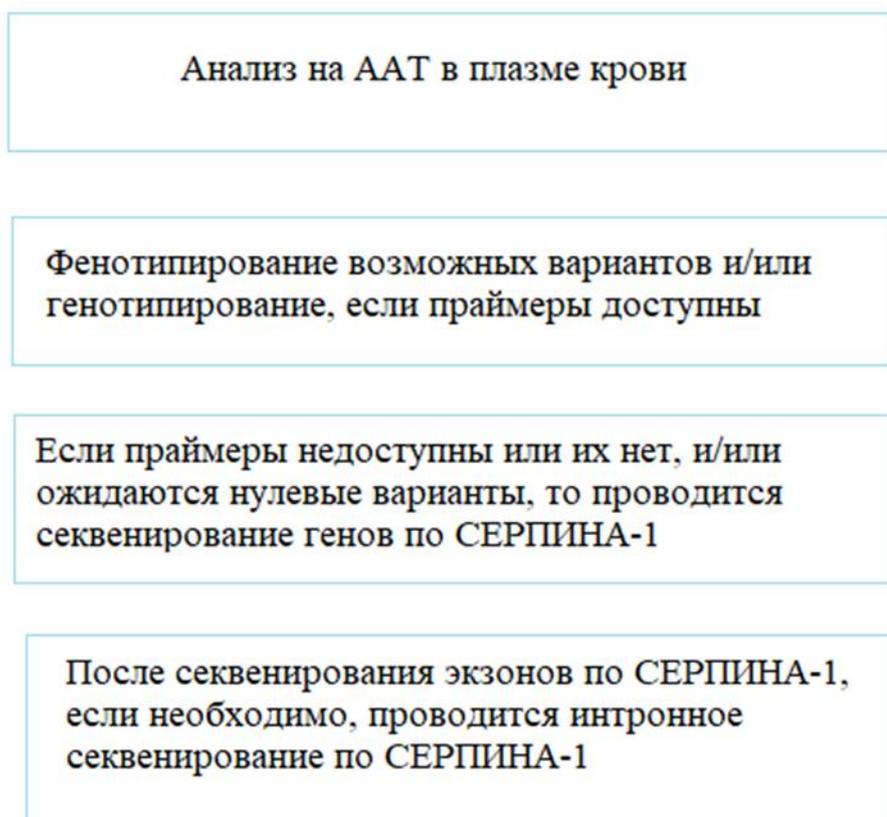


Рисунок 1 – Алгоритм Европейского респираторного общества по лабораторной оценке полиморфизма Серпина-1

1.7 Методы оценки функционального респираторного статуса

Дыхание представляет собой одну из базовых функций, необходимых для поддержания жизнедеятельности человека. Оно представляет собой сложный физиологический механизм, направленный на потребление организмом кислорода (O_2), выведение углекислого газа (CO_2) и паров воды (H_2O), образующихся при метаболизме [39]. Данные процессы состоят из следующих этапов: внешнее дыхание, газообмен в легких, транспорт газов в крови и тканевое дыхание. Функция внешнего дыхания реализуется благодаря согласованной работе респираторной системы, состоящей состоит из легких, сосудов малого круга кровообращения, грудной клетки, дыхательных мышц а также системы нервной и гуморальной регуляции дыхания [39]. Для максимальной эффективности внешнего дыхания требуется сочетание 3 базовых механизмов: 1) вентиляции легких; 2) диффузии кислорода и углекислого газа через аэрогематический барьер; 3) легочной перфузии, включающей в себя кровоток в легочных капиллярах и оптимальное соотношение вентиляции и перфузии во всех отделах легких [39, 248]. Различают несколько видов нормальной и патологической вентиляции легких, в том числе нормовентиляция (нормальная вентиляция, при которой парциальное давление углекислого газа (P_aCO_2) в альвеолах поддерживается в районе 40 мм.рт.ст.), гипервентиляция (чрезмерная вентиляция, превышающая текущие потребности организма в кислороде, когда P_aCO_2 два менее 40 мм.рт.ст.) и гиповентиляция (уровень вентиляции не отвечает метаболическим потребностям организма, P_aCO_2 два выше 40 мм.рт.ст.) [39, 175]. При респираторных патологиях, сопровождающихся изменением проницаемости аэрогематического барьера, у пациентов снижается диффузионная способность легких, что вызывает гипоксемию. Проявления гипоксемии у таких пациентов наблюдаются как при физической активности, так и в состоянии покоя [33, 39, 88].

Оценка функции внешнего дыхания включает в себя следующие показатели: дыхательный объем (ДО, V_t , или TV) – объем воздуха, вдыхаемый или

выдыхаемый при спокойном дыхании во время каждого дыхательного цикла, резервный объем вдоха (РОВд, IRV) – максимальный объем воздуха, вдыхаемый дополнительно после спокойного вдоха при максимальном инспираторном усилии, резервный объем выдоха (РОВыд, ERV) – максимальный объем воздуха, выдыхаемый после спокойного выдоха при максимальном экспираторном усилии, и остаточный объем легких (ООЛ, RV) – объем воздуха, остающийся в легких после максимального выдоха [39, 51]. Также различают 4 емкости легких: общая емкость легких (ОЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), функциональная остаточная емкость (ФОЕ) и емкость вдоха (Евд). ЖЕЛ относится к одним из ключевых и наиболее часто измеряемых показателей функции внешнего дыхания. Величина ЖЕЛ зависит от ряда факторов, в том числе от пола, роста, возраста, массы тела и общего физиологического состояния. При равных массе, росте и возрасте у лиц женского пола показатель ЖЕЛ ниже, чем у лиц мужского пола [39, 54, 201].

На протяжении жизни ЖЕЛ постепенно изменяется: с момента рождения до 30-35 лет данный показатель повышается, в последующем постепенно уменьшается. Согласно международным стандартам, истинная ЖЕЛ – это ЖЕЛ на вдохе (IVC). Но если определить данную величину возможности нет, в качестве альтернативы производится оценка ЖЕЛ спокойного выдоха (EVC) [39, 100]. Уменьшение ЖЕЛ при дыхательной патологии происходит в связи с абсолютным снижением объема функционирующей легочной ткани. Это может быть вызвано рядом факторов, в том числе: легочным фиброзом; пневмосклерозом, особенно диффузным; пневмониями, абсцессами, кистами, легочными новообразованиями; ателектазами, хирургической резекцией легочной ткани; утратой легкими эластических свойств (эмфиземы); отеком легких, застойными процессами в малом круге кровообращения [39, 248].

Спирометрия, как один из основных методов диагностики, дает возможность обнаружить изменения в биомеханике легких и идентифицировать конкретный тип нарушений: обструктивные (в связи с нарушением проходимости бронхов);

рестриктивные, или ограничительные (в связи с уменьшением объема функционирующей ткани легких либо в связи со снижением эластических свойств последних); также возможны нарушения смешанного типа, при которых обструктивные и рестриктивные сочетаются [39, 100]. У курильщиков предбронходилататорный ОФВ1 меньше среднепопуляционных значений, что показывает ранние признаки заболеваний дыхательных путей. Постбронходилататорный индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ) <70% от должных значений является прогностическим фактором прогрессирования ХБЛ [248].

Глобальная инициатива по стратегии диагностики и ведения ХОБЛ (GOLD) включает подверженные факторы риска, которые могут играть роль в патогенезе заболевания: генетические, пол, социально-экономический статус, неблагоприятные факторы анамнеза в детстве. Наряду с клинической оценкой, необходимо проводить периодическую спирометрию (ОФВ1) для оценки функции легких и, возможно, более раннего выявления. Периодическая спирометрия вообще и клинически значимое снижение ОФВ1 в частности являются краеугольным камнем клинического наблюдения группы риска по ХБЛ [131].

Долгосрочный прогноз у пациентов с различными типами ХБЛ хуже всего у тех пациентов, кто имел позднее диагностирование (после 40 лет). Большинство ХБЛ имеют истоки в детском возрасте, в том числе, фенотипа «перекрытия астмы и ХОБЛ» [243]. Скрининг функции легких у подростков может помочь выявить группу наиболее высокого риска для принятия своевременных превентивных мер. Для этого спирометрия – наиболее часто используемый тест [51]. Анализ ОФВ1 и ФЖЕЛ в динамике позволяет лучше понять изменения, предсказывающие прогрессирование ХБЛ, позволяя фиксировать мелкие патофизиологические изменения в дыхательных путях на ранней стадии болезни, что целесообразно использовать для раннего выявления обструктивных нарушений [102].

Несмотря на достигнутые успехи, в сфере диагностики обструктивных болезней легких остается много нерешенных проблем. Цифровые технологии, в том числе в области акустического респираторного анализа, могут быть одним из

средств их преодоления. Анализ акустической работы дыхания может повлиять на диагностику и лечение пациентов [52, 139]. Цифровые системы оценки респираторных звуков обеспечивают непрерывный, мобильный, недорогой и неинвазивный мониторинг физиологических акустических сигналов и таким образом могут играть важную роль в здравоохранении. Трахеобронхиальные звуки содержат более высокочастотные компоненты по сравнению с везикулярными легочными звуками; разработанные устройства уже применяются для наблюдения за состоянием пациентов [53].

Одним из величайших бедствий нашей эпохи является проблема загрязнения окружающей среды и ее влияние на климат, здоровье и качество жизни человека. Заболевания, вызываемые аэрополлютантами, включают такие, как ХБЛ, как ХОБЛ, БА, бронхиолит, рак легких [118]. Загрязнение атмосферы частицами аэрополлютантов (оксидов, органических соединений и тяжелых металлов), взвешенных во влажном воздухе, широко известно под названием «смог». Воздействие такого рода вредных веществ, как и табакокурение, – модифицируемые факторы риска респираторных заболеваний [100].

Анализ концентрации газов в выдыхаемом воздухе в последние полтора-два десятилетия занял важную нишу в функционально-диагностических методах исследования легких [263]. Так, одним из важных тестов при ХБЛ является определение сатурации (насыщения крови кислородом). В составе крови здорового человека, чтобы его организм в полной мере насыщал ткани кислородом, сатурация должна быть 95-98%; у курильщиков и/или пациентов с ХБЛ показатель часто $\leq 94\%$ [187]. Использование оценочных шкал сатурации у пациентов с ХБЛ упрощает практическую и прогностическую оценку эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий [209]. Оценить переносимость физической нагрузки при ХБЛ позволяет тест с 6-минутной ходьбой. Чаще всего при данном тесте минимальная пульсовая сатурация кислорода (SaO_2) $< 90\%$, а дельта $SaO_2 \geq 4\%$ от исходного уровня. Принято считать, что на переносимость физической нагрузки и десатурацию влияют сопутствующие заболевания, артериальная

гипертензия, ожирение, возраст, распорядок дня, исходная функция дыхания. Результаты насыщения венозной крови O_2 (пульсоксиметрии), получаемые путем применения неинвазивных портативных приборов, помогают существенно дополнить диагностическую картину у пациентов с ХБЛ. Для наиболее точной оценки всех имеющихся факторов риска и выработки корректного плана ведения необходим персонифицированный подход [187, 212]. Сатурация – потенциальный предиктор неблагоприятного исхода острых обструктивных заболеваний, в том числе пневмоний, вызванных COVID-19. SaO_2 может служить неинвазивным прогностическим маркером ранней адаптации к лечению, улучшая общую выживаемость [94]. Снижение сатурации кислорода имеет также важное прогностическое значение при ХБЛ. Шкалирование оценки десатурации при ходьбе (в диапазоне 0-6) позволяет оценить прогностический риск как низкий – 0 или 1, высокий – 2-3, очень высокий – 4-6 [209], используется при прогнозе ХБЛ, как критерий оценки результатов легочной реабилитации и выживаемости при ХОБЛ [187].

Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе ($FeNO_{ex}$) считается на сегодняшний день одним из маркеров воспаления дыхательных путей, так как фермент NO-синтетаза активируется в качестве ответа на воспалительные процессы [62]. Ее можно легко измерить с помощью портативных анализаторов, что может быть полезно как при первичной диагностике, так и при мониторинге ряда ХБЛ (в частности, бронхиальной астмы). Анализ концентрации монооксида азота в выдыхаемом воздухе в последние годы, ввиду его доступности и неинвазивности, широко используется для диагностики БА и других ХБЛ. В норме $FeNO_{ex}$ составляет не более 20 ммоль/л [62].

Монооксид углерода (CO_{ex}) в выдыхаемом воздухе, как один из неинвазивных методов, изначально применялся как маркер интенсивности табакокурения [151]. Его повышенная концентрация в выдыхаемом воздухе косвенно отражает повышенное содержание в крови карбоксигемоглобина – токсичного соединения, способного привести к тяжелой гипоксии организма, лишая возможности молекулы

гемоглобина связываться с молекулами кислорода. Нормой является концентрация CO в выдыхаемом воздухе не более 10 ммоль/л. [151]. Сегодня, выдыхаемый монооксид углерода используется в дифференциальной диагностике БА и других ХБЛ, поскольку, по сравнению с «чистой» БА у пациентов с иными ХБЛ отмечаются более низкие уровни ОФВ1%, более высокие концентрации монооксида углерода, выдыхаемой фракции оксида азота и более высокие уровни индуцированных нейтрофилов в мокроте [151].

1.8 Методы немедикаментозной коррекции микроклимата как управляемого фактора риска хронических болезней легких

Среди методов немедикаментозной коррекции окружающей среды как фактора риска ХБЛ, анализ воздействия климатических факторов на организм человека способствовало выделению самостоятельной отрасли – медицинской климатологии, которая по сути сочетает в себе множество наук: медицину, климатологию, медицинскую географию и курортологию. Без сомнений, российские ученые являются лидерами по изучению использования климата в лечебных целях, что поставило российские курорты в один ряд с лучшими курортами мира, с точки зрения их роли в оздоровлении населения и лечении патологий различных органов и систем [28, 30, 31, 42].

Галотерапия и спелеотерапия издавна применявшиеся методы климатотерапии. Суть их заключается в лечении длительным пребыванием в условиях своеобразного микроклимата пещер, гротов, соляных копей, шахт, что особенно эффективно для лечения пациентов, которые имеют болезни органов дыхания [34]. Галотерапию можно проводить как по индивидуальной, так и по групповой методике. Индивидуальная методика включает в себя галоингаляции, групповая проводится в условиях галокамеры или галокабинета. Галотерапия оказывает противовоспалительное, дренирующее, муколитическое, иммуномодулирующее действия, восстанавливает нарушения саморегуляции

организма. Галотерапия в педиатрии зарекомендовала себя как высокоэффективный метод профилактики для часто болеющих детей, в терапии острых респираторных заболеваний и в комплексной медицинской реабилитации детей с хронической патологией ЛОР-органов, патологиями органов дыхания и кожных покровов [26]. За рубежом также исследуется эффективность применения микроклимата соляных пещер при хронических заболеваниях органов дыхания в качестве альтернативного метода лечения или в дополнение к традиционным методикам [147, 246, 247, 274]. Чтобы оценить эффективность воздействия соляной комнаты на бронхиальную гиперреактивность (БГР), применяются такие показатели, как фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNOex), оценка качества жизни и спирометрия [26]. Эффективность галотерапии, на основе доказательных методик, активно изучается в том числе Кокрановскими экспертами (Medline, Embase, Cinahl, GoogleScholar) [246].

Основным лечебным фактором галотерапии как немедикаментозного метода лечения в контролируемой воздушной среде, имитирующей микроклимат естественной соляной пещеры, является сухой аэрозоль хлорида натрия с частицами размером от 2 до 5 мкм. Дополнительными факторами являются: комфортный температурно-влажностный режим, гипо-бактериальная и без-аллергенная воздушная среда, насыщенная аэроионами что оказывает положительный эффект при лечении респираторных заболеваний [42].

Румынский Национальный институт реабилитации, физической медицины и бальнео-климатологии изучал клинические эффекты галотерапии и спелеотерапии без использования лекарственных препаратов у больных с хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, и другими хроническими болезнями легких. У пациентов, которых лечили с помощью галотерапии, отмечали противовоспалительный и антиаллергический эффект [247].

У пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с помощью метода регистрации люминол-зависимой хемилюминесценции исследовали генерацию активных форм кислорода (АФК) в цельной крови, которая

изначально была снижена. В комплексном лечении у пациентов с ХБЛ применяли галотерапию, добавление которой повышало генерацию АФК и улучшало результаты лечения, уменьшало проявления эндотоксикоза, улучшало клиническое течение заболевания [40]. Искусственные соляные пещеры играют важную роль в линейке методов контролируемой воздушной среды, что имитирует естественный микроклимат соляной пещеры. Данная методика показывает свою эффективность не только в лечении бронхолегочной патологии, но и в условиях хронического стресса и хронической усталости [257]. Галотерапия показала свою эффективность в лечении и профилактике БА и ХБЛ и как терапевтическое дополнение к аллопатическому лечению. Оценено благотворное влияние галотерапии на мукоцилиарный клиренс у взрослых, страдающих БА, в том числе в профилактике ночных симптомов БА. Подавляющая часть исследований подтверждает общие положительные эффекты галотерапии в качестве адъювантной терапии у пациентов с БА [42, 140, 141]. Галотерапия широко применяется в медицинских, оздоровительных и социальных учреждениях. При этом необходимо сохранять персонализацию программ обследования, технологий, этапности, четкости показаний и противопоказаний, интегративности, комплексности лечения, для достижения высоко эффективных результатов [26].

Спелеотерапия, как особый вид климатотерапии, подразумевает использование определенных микроклиматических условий пещер и соляных копей для терапии спектра заболеваний, в частности, относящихся к категории дыхательных и кожных. Экспериментальные исследования показали, что спелеотерапия изменяет морфологию и экспрессию белков в фибробластах легких и кожи *in vitro*, которые поддерживают терапевтический эффект спелеотерапии [251]. Особое значение спелеотерапия имеет в условиях высокогорной гипоксии ввиду способности отрицательно ионизированного воздуха стимулировать утилизацию кислорода клетками различных органов и предотвращать их повреждение из-за недостатка кислорода, что особенно важно при ХБЛ [2]. Отмечен положительный эффект спелеотерапии и при поллинозах со снижением

серологических маркеров воспаления и аллергизации [38]. Влияние лечебных факторов солелечения на основные функциональные системы и иммунные реакции организма пациентов в динамике физиотерапевтического курса лечения с включением сеансов в микроклиматических камерах показали перспективность использования лечебных свойств природных солей в лечении бронхолегочной патологии заболеваний иммунной природы [147]. Спелеотерапия, широко используется в странах Центральной и Восточной Европы ввиду благотворного влияния на функцию легких. Хотя с позиций доказательной медицины требуются рандомизированные контролируемые испытания в том числе с оценкой долгосрочного эффекта данного метода [245]. Спелеотерапия широко применяется в Европе для лечения хронических патологий легких, в качестве самостоятельного метода [257, 274]. В частности, упражнения на открытом воздухе в сочетании со спелеотерапией улучшают качество жизни и проявления аллергических симптомов, у взрослых с аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой. Отдых на открытом воздухе зимой, физические упражнения и спелеотерапия могут быть рекомендованы для стимуляции защитных резервов организма на ранних стадиях бронхолегочных заболеваний или для их профилактики [23, 274].

Проведенные исследования и текущий опыт свидетельствует об эффективности и высоком потенциале лечебно-реабилитационного и профилактического использования гало- и спелеотерапии в педиатрической практике [26, 29]. Они могут быть рекомендованы для использования на всех этапах профилактики, лечения и медицинской реабилитации, а также в системе социальной помощи детям. Показано, что применение сухого мелкодисперсного хлорида натрия для гало-ингаляционной терапии способствует более быстрому (уже после 5 процедур) регрессу основной клинической симптоматики у больных хроническим обструктивным бронхитом, вызывая выраженный муколитический и бронходренажный эффект [17, 31]. Комплексное применение гало- ингаляционной в комбинации с другими методами, в том числе, физического воздействия, способствует более быстрому купированию воспалительного процесса [232]. У

пациентов, часто болеющих ОРВИ, применение галотерапии производит выраженное противовоспалительное, дренирующее и саногенное воздействие. Наблюдения в течение 1-12 месяцев подтвердили сохранение профилактического и лечебного эффектов галотерапии у детей с болезнями органов дыхания [42].

Изучение влияния лечебных соляных камер на функцию легких у возрастных категорий особого риска, таких как например, как пожилые люди с легочной патологией, показало клиническое улучшение и значительное восстановление функции легких после реабилитационно-лечебного пребывания в подземной соляной шахте; соляная пещера признается оптимальной средой для комплексной респираторной реабилитации у данной категории больных [17, 232]. Показана значимая роль спелеотерапии в комплексных программах реабилитации пациентов с ХБЛ; включение спелеотерапии в комплексную программу лечения ХБЛ способствует более эффективному купированию клинических проявлений заболевания [1, 39].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов

Данное ретропроспективное когортное исследование проводилось в четыре этапа (таблица 1). В него вошло 299 пациентов, возраст которых составлял от 11 до 18 лет. На I этапе проведена оценка различий по основным, эпигенетическим, факторам риска хронических болезней лёгких: клинические симптомы, анамнез, курение (индекс курильщика, опросник по мотивации к отказу от курения, оценка степени никотиновой зависимости с помощью теста Фагерстрема), антропометрия, спирометрия, газоанализ и акустический анализ – электронная аускультация и бронхофонография).

2.1.1 Распределение пациентов на клинические группы

На I этапе 299 амбулаторно обследованных человек были разделены на две группы (I и II) в зависимости от наличия или отсутствия диагноза хронических болезней лёгких (ХБЛ). В I группу объединили 186 пациентов без установленного диагноза ХБЛ, 113 больных с диагнозом ХБЛ (бронхиальная астма, хронический бронхит) составили II группу.

Обе группы в свою очередь разделены на две подгруппы (А и В) в зависимости от наличия или отсутствия фактора табакокурения: IA группа – некурящие без диагноза хронических болезней лёгких (132 человека, в том числе 51 мужского и 81 женского пола), IB группа – курящие без диагноза ХБЛ (54 чел., 39 муж. и 15 жен.), IIА группа – некурящие с диагнозом ХБЛ (86 чел., 38 муж. и 48 жен.), IIВ группа – курящие с диагнозом ХБЛ (27 чел., 10 муж. и 17 жен.).

Таблица 1 – План-дизайн этапов научного исследования

I этап (n=299) Оценка различий по основным критериям (клинические симптомы, анамнез, курение, антропометрия, спирометрия, газоанализ, акустический анализ)	II этап (n=68) Оценка различий по дополнительным (генетическим) факторам риска ХБЛ – ААТ-Серпина	III этап Разработка системы оценки фенотипов риска ХБЛ в виде шкалы и компьютерной программы, на базе основных и дополнительных критериев	IV этап (n=177) Сравнительная оценка эффективности терапии искусственным микроклиматом (спелео- и галотерапии) для базовых фенотипов риска ХБЛ
IA группа: некурящие без ХБЛ (130 чел., 50 мужского пола и 80 женского)	Фенотип 1: низкий риск	Группа сравнения 1: комплекс СКЛ + спелеотерапия	
IB группа: курящие без ХБЛ (55 чел., 39 муж. и 16 жен. пола)	Фенотип 2: умеренный риск	Визит 1: 1-2 день лечения в санатории Визит 2: 17-18 день лечения в санатории	
IIA группа: некурящие с диагнозом ХБЛ (87 чел., 39 муж. и 48 жен. пола)	Фенотип 3: высокий риск	Группа сравнения 2: комплекс СКЛ + галотерапия	
IIВ группа: курящие без ХБЛ (27 чел., 9 муж. и 18 жен. пола)	Фенотип 4: крайне высокий риск		

На II этапе оценивали различия по дополнительным генетическим критериям риска развития ХБЛ по генетическим комбинациям комплекса Serpina-1, Альфа1-

антитрипсин (ААТ) 69 человек из 113 больных II группы (с диагнозами ХБЛ), давших согласие на участие в генетическом исследовании.

Данные, полученные в ходе первых двух этапов, легли в основу III этапа. На данном этапе была разработана система анализа основных (эпигенетических) и дополнительных (генетических) критериев риска, а также создана дифференцированная шкала. Определено 4 фенотипа риска развития хронических патологий легких, где низкий риск – фенотип 1, умеренный риск – фенотип 2, высокий риск – фенотип 3 и крайне высокий риск – 4 [23].

На IV этапе с использованием разработанной программы для ЭВМ все 299 пациентов были разделены на группы, согласно фенотипу риска: фенотип 1 – 102, фенотип 2 – 101, фенотип 3 – 76, фенотип 4 – 20 человек [23].

Пациенты с фенотипами 2 и 3 были направлены для дальнейшего обследования и лечения в санаторно-курортное учреждение. 177 человек от 11 до 17 лет, среди которых 95 мальчиков и 82 девочки, распределились следующим образом: группа фенотипа 2 – 101 чел. (46 мужского и 55 женского пола); группа фенотипа 3 – 76 чел. (45 муж. и 31 жен. пола) [23]. В течение 18-дневного пребывания в санатории все пациенты получали одинаковый набор процедур: лечебная физкультура, прогулки по терренкуру, прием кислородных коктейлей, лечебные ванны жемчужные или солодковые (на выбор самого пациента), теплолечение (бочка «Кедровая здравница»), электросон по лобно-сосцевидной методике, массаж шейно-грудного отдела спины (ручной), КУФ на область миндалин, УВЧ на проекцию трахеи, КВЧ на проекцию тимуса, зональное грязелечение, ингаляции увлажненного кислорода, воздействие на грудную клетку низкоинтенсивным лазером [23].

Лечебную физкультуру, в том числе терренкур, оксигенотерапию, кислородный коктейль пациенты получали ежедневно на протяжении всего пребывания в санатории, ванны – 4 сеанса через день, теплолечение – 3 сеанса через день (чередую с ваннами), остальные процедуры – 8 сеансов (через день, на протяжении всего пребывания в санатории) [23]. При этом данные пациенты были

также методом простой рандомизации разделены на получавших различные методы микроклиматического воздействия – спелеотерапию в спелеокамере с сильвинитовыми блоками («пассивное» пребывание в течение тридцати минут в сильвинитовой камере) 62 человека фенотипа 2 (37 мужского и 25 женского пола) и 44 человека фенотипа 3 (двадцать шесть мужского пола и восемнадцать женского пола), и галотерапию в соляной пещере (тридцать минут, в течение которых проводилась активная генерация респирабельных микрочастиц солевого аэрозоля), – 40 человек (24 муж и 16 жен.) фенотипа 2 и 31 человек (18 муж и 13 жен. пола) фенотипа 3. Оценку показателей проводили на 2 и 18 день пребывания в санатории [23].

План-дизайн исследования и анализ пациентов по полу и возрасту, а также индексу массы тела (ИМТ) отражены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 2 – Средние значения антропометрических и физикальных показателей в группах сравнения ($M \pm m$) на I этапе исследования ($n=299$)

Параметры	Группы пациентов			
	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
Мальчики, абс/%	50 / 38,5	39 / 72,2	38 / 44,2	10 / 37,0
Девочки, абс/%	80 / 61,5	15 / 27,8	48 / 55,8	17 / 63,0
Всего, абс/%	130 / 100	54 / 100	86 / 100	27 / 100
Возраст, лет	15,6±0,2	16,5±0,2	12,9±0,2	13,9±0,2
ИМТ, кг/м ²	20,4±0,4	21,4±0,5	20,8±0,5	21,5±0,6

2.2 Методы диагностики

2.2.1 Сбор анамнестических данных

Среди анамнестических, антропометрических, физикальных данных проанализированы особенности анамнеза: наличие или отсутствие курения, наличие или отсутствие жалоб со стороны бронхолегочной системы (кашель, чувство першения, отделение мокроты), установленного диагноза ХБЛ, частота ОРВИ в год. Одновременно получены антропометрические данные: пол, возраст, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), зарегистрированы систолическое и диастолическое артериальное давление, и частота сердечных сокращений. Антропометрия проводилась на электронном ростомере, регистрацию артериального давления и частоты сердечных сокращений осуществляли с помощью электронного тонометра. Полученные результаты фиксировались в специальной анкете.

2.2.2 Показатели функции внешнего дыхания: спирометрия

Спирометрию проводили с помощью портативного спирометра (Micro Medical, Великобритания) с функцией автоматического анализа функции легких. Техника исследования достаточно проста. К трубке, оснащенной специальным датчиком, присоединяется индивидуальный загубник. Пациенту необходимо плотно зафиксировать его губами, после чего по команде медицинского работника, проводящего исследование, выполнить максимально глубокий вдох, задержать на несколько секунд дыхания, после чего выполнить форсированный выдох, продолжительностью не менее 10 секунд. По результатам исследования, регистрируются следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), пиковая

скорость выдоха (ПСВ,) индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), моментные объемные скорости на 25, 50 и 75% выдоха (МОС 75, 50, 25%).

2.2.3 Анализ выдыхаемых газов и пульсоксиметрия

Анализ угарного газа в выдыхаемом воздухе (СО выд.) проводился с помощью прибора Smoke Check. Анализ выдыхаемого газа оксида азота (FeNOex, в единицах ppm) проводили с помощью портативного прибора NObreath, который применяется в медицинских учреждениях, примеры интерпретации приведены в таблице 3.

Для выполнения газоанализа как функционального дыхательного теста, к адаптеру NObreathFlo подсоединялся новый мундштук с насадкой. После теста результаты измерения отображались на экране в течение 60 сек. При выполнении теста на присутствие оксида азота, прибор располагался вертикально на протяжении всего испытания.

Таблица 3 – Диапазоны интерпретации FeNOex у подростков и взрослых

Возрастная категория	Уровень FeNO		
	Низкий	Средний	Высокий
Взрослые (18 лет)	<25 ppm	25-50 ppm	>50 ppm
Дети и подростки (11-17 лет)	<20 ppm	20-35 ppm	>35 ppm

По мере выполнения теста, на мониторе отображались соответствующие значки (подсказки), помогающие пациенту. Для запуска дыхательного теста касались значка на экране, после чего пациент должен был спокойно вдохнуть (не через мундштук). Через 3 сек устройство издавало два коротких сигнала, напоминая о том, что пациент должен начать выдох воздуха. Затем пациент осторожно и медленно выдыхал через мундштук и адаптер NObreathFlo, следя за

тем, чтобы маленький шарик-индикатор находился в середине ленты адаптера NObreathFlo. Время выдоха у пациента составляло в среднем 10 сек, по окончании которых на экран выводились результаты измерения (в ppm-промилле).

Сатурацию крови измеряли с помощью пульсоксиметра Fingertipoximeter. Данный прибор надевали пациенту на указательный палец, после чего через несколько секунд на дисплее выводился результат измерения (в процентах).

2.2.4 Респираторный акустический анализ

Электронную аускультацию (ЭА) проводили с помощью электронного стетоскопа Littmann®3200 (электронный стетоскоп с мощной акустикой и портативный фонокардиограф с пользовательским интерфейсом в форме оливок, пятикнопочной клавиатурой и ЖК-дисплеем). Записанные респираторные шумы передаются на персональный компьютер с помощью Bluetooth и сохраняются на нём в виде звуковых файлов. Записанные шумы оцениваются по бальной шкале: 1 – легкие (низкоамплитудные) звуки дыхания (хрипы); 2 – дыхательные шумы средней выраженности (средней амплитуды) (хрипы); 3 – сильно выраженные (большой амплитуды) дыхательные шумы (хрипы). Техника выполнения аускультации электронным стетоскопом аналогична технике рутинной аускультации.

Для цифровой акустической оценки паттернов дыхания также выполнялась бронхофонография (анализ акустических паттернов дыхания) с помощью домашнего аппарата КДК Pattern (Россия), основанного на анализе акустических характеристик звуков дыхания. Регистрацию дыхания проводят с помощью высокочувствительного датчика в широкой полосе частот, в том числе частот, не выявляемых при аускультации, но при этом имеющих диагностическое значение. Полученные картины акустического дыхания подвергают дальнейшей цифровой обработке с использованием прикладного программного обеспечения Pattern Analyzer для автоматизированного расчета акустической работы дыхания. Она

выражается в мДж как акустический эквивалент работы дыхательных мышц, в различных диапазонах частот: АРД0 0,2-1,2 кГц – низкочастотный диапазон; АРД1 1,2-12,6 кГц – общий диапазон; АРД2 5,0-12,6 кГц – высокочастотный диапазон; АРД3 1,2-5,0 кГц – диапазон средних частот. Интенсивность акустического явления дыхания также анализируется в относительных единицах – коэффициентах: К1 – отношение суммарных данных по акустической работе в средне-высокочастотном диапазоне к работе в низкочастотном диапазоне; К2 – отношение данных акустической работы в области высоких частот к работе в области низких частот; К3 – отношение данных акустической работы в среднечастотном диапазоне к работе в низкочастотном диапазоне. Соответствие частот дыхательных шумов конкретным отделам дыхательных путей отражено в таблице 4.

Техника выполнения в целом аналогична спирометрии с тем отличием, что при бронхофонографии не требуется выполнения форсированных дыхательных маневров. Пациент брал мундштук в рот на глубину 1,5-2 см, плотно прижимая его губами, не оставляя пространства между губами и мундштуком. На нос пациента накладывали зажим. Запись производили в течение 10 секунд. Начало записи совпадает с началом выдоха. Исследование повторяли не менее 3 раз, после чего выбирали лучше всего получившуюся кривую. Затем проводили оценку основных показателей.

Таблица 4 – Диапазоны исследования респираторных звуков

Пути прохождения	Диапазон	Частота	Норма
Верхние дыхательные	Низкочастотный	0,2-1,2 кГц	До 100 мкДж
Гортань, трахея, крупные бронхи	Среднечастотный	1,2-5,0 кГц	До 10 мкДж
Нижние дыхательные пути	Высокочастотный	5,0-12,6 кГц	До 0,2 мкДж

2.2.5 Альфа1-антитрипсин

Альфа-1-антитрипсин (ААТ) представляет собой белок, вырабатываемый печенью и выбрасываемый в системный кровоток. Он принимает участие в ингибировании ряда ферментов, но его ключевая роль состоит в защите легочной ткани от деструктивного воздействия эластазы, выделяемой нейтрофилами в ответ на альтерацию и воспалительный процесс. ААТ исследовали у пациентов в плазме крови методом иммунотурбидиметрии в г/л (грамм на литр). Диапазон референсных значений: 0,9-2 г/л. Больных обследовали утром натощак, исключая физическое и эмоциональное перенапряжение, а также курение за 30 мин до исследования. Проводились одновременно анализ концентрации ААТ и углубленный анализ генов системы *Serpine*. За синтез ААТ ответственны две копии гена протеазы Серпина-1 2.5. Они именуются кодоминантным геном, т.е. каждая копия гена Серпина-1 ответственна за развитие половины гена ААТ. В случае мутаций в одной или обеих копиях гена снижается количество синтезируемого ААТ либо образуется его нефункциональная версия. Полиморфизм гена Серпина-1 состоит в изменении количества оснований гуанина в регуляторном участке гена (позиция 675). В данном локусе встречаются последовательности из 5 и 4 оснований гуанина (5G и 4G соответственно). Последний вариант является неблагоприятным, так как ангибирует фибринолиз. В случаях, когда из-за неблагоприятной мутации производство ААТ снижается более 30% ниже нормы, развивается патология которое называется дефицитом ААТ. Данное состояние повышает риск развития эмфиземы и иных патологий органов дыхания в молодом возрасте. Наличие дополнительных экзогенных неблагоприятных факторов (курение, регулярное воздействие домашней пыли) усугубляют данный риск. Углубленное изучение генов системы *Serpine* включало анализ сыворотки венозной крови на ряд показателей свертывающей системы крови (FII, FV, FVII, FXIII, ITGA2, ITGB3, FGB, PAI-1) и гены фолатного цикла (MTHFR, MTRR, MTR).

2.2.6 Оценка показателей качества жизни

Для оценки качества жизни в начале и в конце лечения, каждому пациенту выдавался специализированный опросник, созданный на базе SF-10. Было проанализировано 8 факторов: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьировали между 0 и 100, где 100 и все шкалы формировали два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представлялись в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывала на более высокое качество жизни.

2.3 Методы лечения

2.3.1 Лечебная физкультура

Участники исследования получали лечебную физкультуру, включающую комплексы общеукрепляющих и дыхательных упражнений; продолжительность одного сеанса ЛФК составляла около 30 минут. Примерный комплекс общеукрепляющих упражнений был следующим:

1. Исходная позиция – правым боком к гимнастической стенке, правая рука на рейке (на уровне пояса), левая на одну рейку выше. Наклоны влево – исходное положение [16].

2. Исходная позиция – лицом к гимнастической стенке, руки на рейке на уровне пояса. Наклоны вперед, прогнувшись [16].

3. Исходная позиция – спиной к гимнастической стенке, руки на рейке (на уровне головы). Прогнуться – выпрямить руки - вернуться в исходное положение [16].

4. Исходная позиция – лицом к гимнастической стенке, права согнутая рука на рейке (на уровне пояса), руки на одну перекладину выше. Подтянуть таз к перекладине [16].

5. Исходная позиция – лицом к гимнастической стенке, правая нога на нижней рейке, руки на перекладине на уровне пояса. Смена положения ног прыжком [16].

6. Исходная позиция – вис на гимнастической стенке. Подъем прямых ног на 90 градусов [16].

7. Исходная позиция – вис лицом к гимнастической стенке, прогнуться [16].

8. Исходная позиция – вис на гимнастической стенке. Отведение ног поочередно вправо, влево [16].

9. Исходная позиция – вис в полуприседе, спиной к гимнастической стенке. Выпрямляя руки и ноги, прогнуться, вернуться в исходное положение [16].

Данный комплекс выполнялся в количестве 5 подходов на каждое упражнение за один сеанс.

Состав комплекса дыхательных упражнений был следующим:

1. Упражнения на верхнегрудное дыхание: необходимо лечь на спину и делать вдох и выдох, при этом грудная клетка поднимается при вдохе и опускается при выдохе. Руку нужно положить на живот и следить за тем, чтобы при дыхании брюшная стенка оставалась неподвижной. Вдыхать и выдыхать через нос [16].

2. Упражнения на нижнегрудное дыхание: можно выполнять, сев на стул, либо стоя. Нижнебоковые отделы грудной клетки нужно обхватить кистями рук, пальцами вперед. Во время вдоха нижнебоковые отделы грудной клетки расширяются в стороны, во время выдоха, опускаясь, грудная клетка возвращается в исходное положение, при этом ее нижнебоковые отделы сдавливают руки. Вдыхать и выдыхать через нос. Чтобы контролировать полноту выдоха, лучше всего делать его через рот, а губы при этом сложить трубочкой [16].

3. Упражнения на диафрагмальное дыхание: лечь на спину, немного согнуть ноги в коленях, подложив под них валик. Правая рука кладется на живот, а левая

на грудь. В процессе вдоха живот должен слегка выпячиваться, правую руку необходимо приподнять, левая должна оставаться неподвижной. В процессе выдоха живот необходимо втянуть, правой рукой слегка надавить на брюшную стенку, левую оставить неподвижной. Вдыхать через нос, выдыхать через рот со сложенными трубочкой губами, чтобы контролировать полноту выдоха [16].

4. Упражнения на глубокое дыхание: перед выполнением упражнения лечь на спину.

Первый этап: ладонь левой руки на животе около пупка, ладонь правой руки поверх левой, глаза закрыты [16].

Второй этап: медленно, бесшумно выдохнуть через нос. Воздух при этом должен быть направлен в нижние отделы легких, в районе диафрагмы – при этом живот выпячивается, а диафрагма смещается вниз. Воздух направляется в средние отделы легких, под действием воздуха расширяются сначала нижние ребра, а затем средние отделы грудной клетки [16].

Третий этап: воздух направляется в верхние отделы легких, чтобы он дошел до верхушек легких. При этом верхняя часть грудной клетки расширяется, а нижние ребра раздвигаются. Завершая вдох, втянуть нижнюю часть живота. В начале лечения полная продолжительность вдоха - две секунды, по мере тренировки время увеличить до трех секунд [16].

Четвертый этап: На две секунды задержать дыхание [16].

Пятый этап: Медленно выдохнуть. В процессе выдоха приподнятый живот, а также средние и верхние отделы грудной клетки постепенно смещаются вниз. Продолжительность данного этапа не должна быть меньше двух предшествующих [16].

Все упражнения указанного комплекса выполняются в количестве 5 подходов.

В комплексной лечебно-оздоровительной, программе, применяли равнинный терренкур умеренной интенсивности, по лесопарковой зоне, на территории

санатория 600 метров ежедневно, в обеих группах сравнения, по круговому маршруту, протяженностью 600 м, пульсовая зона 1 (оздоровительная, 50-60% от максимальной ЧСС). Терренкур применяли в дополнение к ЛФК.

2.3.2 Оксигенотерапия

Все пациенты ежедневно получали кислородный коктейль на основе экстракта корня солодки в объеме 300 мл 1 раз в день на протяжении всех дней пребывания в санатории.

Кроме того, проводили ингаляции с увлажненным кислородом через назальные канюли на кислородном концентраторе модели «Jaу 5a mini», интенсивность – 5 л/мин., продолжительность – 10 мин. ежедневно, на протяжении всех дней пребывания в санатории.

2.3.3 Водолечение

Пациенты получали лечебные ванны (жемчужные или солодковые, по их выбору). При жемчужных ваннах воздействие на тело пациента оказывают пузырьки воздуха, подаваемые компрессором в ванну. Температура воды составляла 35-37 °С, продолжительность сеанса – 10 мин.

При солодковых ваннах, на дно ванны наливали небольшое количество воды (10 см), температурой 40-45°С и добавляли 50 мл разведенного экстракта корня солодки. Пациента укладывали на специальную решетку так, чтобы его тело не соприкасалось с водой. Через компрессор подавали воздух, за счет которого образуется пена, которая и является основным фактором воздействия на кожу пациента при данной процедуре. Продолжительность сеанса – 15 мин. Как жемчужные, так и солодковые ванны пациенты получали в количестве 8 сеансов (через день, на протяжении всего пребывания в санатории).

2.3.4 Аппаратная физиотерапия

Электросон. Пациенты получали процедуры электросна на низкочастотном физиотерапевтическом аппарате «Электросон-Бр» (Россия) по лобно-сосцевидной методике, в условиях физиотерапевтического кабинета, при малой интенсивности токов, продолжительность процедуры – 20 мин. Количество сеансов - 8 (через день, на протяжении всего пребывания в санатории).

Облучение коротковолновым ультрафиолетом (КУФ). КУФ-облучение миндалин проводилось через тубус со съёмным наконечником, который после стерилизации вводится на глубину 5 см в полость рта. Длина тубуса с наконечником создает расстояние от лампы до облучаемой поверхности 50 см, пациенты находятся в положении сидя, со слегка отклоненной назад головой. Используется аппарат ОН-82 с лампой ДРТ-220. Продолжительность процедуры – 3 мин. Количество сеансов – 8 (через день, на протяжении всего пребывания в санатории).

Ультравысокочастотная терапия (УВЧ). Пациенты, имеющие жалобы со стороны органов дыхания (першение в горле, кашель с наличием или отсутствием отделения мокроты) получали УВЧ-терапию на область трахеи. Использовался аппарат УВЧ-70, диаметр конденсаторных пластин – 60 мм. Пациент находится в положении сидя, пластины устанавливаются на область трахеи, с воздушным зазором 1 см, интенсивность воздействия – слаботепловая, продолжительность – 8 мин. Количество процедур – 8 (через день, в течение всего пребывания в санатории).

Крайневысокочастотная терапия (КВЧ). Всем пациентам проводилась КВЧ-терапия на аппарате КВЧ-НД (Россия). Электрод устанавливался на область тимуса (нижняя треть грудины), частота – 42 ГГц, длина волны – 5,6 мм, продолжительность процедуры – 8 мин., количество процедур – 8 (через день, на протяжении всего пребывания в санатории).

Лазеротерапия. Все пациенты получали лазеротерапию на аппарате «Милта». В положении лежа, осуществлялось воздействие лазерным излучателем на грудной отдел спины (область проекции легких), частота – 1500 Гц, мощность – 10 мВт, продолжительность – 5 мин. Количество процедур – 8 (через день на протяжении всего пребывания в санатории).

2.3.5 Теплолечение, грязелечение и массаж

Теплолечение. Все пациенты в начале пребывания в санатории получали по 3 сеанса теплолечения, периодичностью 1 раз в 2 дня. Для теплолечения использовали сауну-фитобочку «Кедровая здравница», производства компании ВЕКА-Hospitex (Германия), корпус выполнен из трехсотлетней древесины сибирского кедра. Наружная оболочка корпуса кабины толщиной до 30 мм пропитана специальным составом на основе кедрового масла для поддержания целебных свойств текстуры древесины. Пациенты находились внутри кабины в положении сидя, внутренняя температура составляла 65°С, продолжительность сеанса – 15 минут.

Зональное грязелечение. Пациентам в положении лёжа на спине наносили сапропелевую грязь в виде аппликации на грудной отдел спины (область проекции легких), температурой – 40°С на 20 мин. Количество сеансов – 8 (через день, на протяжении всего пребывания в санатории). Грязь поставлялась из водоемов г. Серноводска Самарской области.

Массаж ручной. Все пациенты получали ручной массаж шейного и грудного отделов спины, продолжительность сеанса – 20 мин., количество сеансов – 8 (через день, на протяжении всего пребывания в санатории).

2.3.6 Лечение искусственным микроклиматом

В дополнение к основному набору немедикаментозного лечения, пациенты были также методом простой рандомизации разделены на получавших различные методы микроклиматического воздействия – спелеотерапию в камере с сильвинитовыми блоками («пассивное» пребывание в течение тридцати минут в сильвинитовой камере) и галотерапию в соляной пещере (30 минут, в течение которых происходит активная генерация респирабельных микрочастиц солевого аэрозоля) [23].

Спелеотерапию пациенты получали в условиях сильвинитовой камеры из натуральных солей Верхнекамского калиевого месторождения [23]. Материал стен – соляные блоки и плиты, потолка – соляные плиты, пола – соляные блоки. Площадь помещения – 19,26 м², температура – 22°С, относительная влажность – 40%. Пациенты находились в положении полулежа на специальных шезлонгах, в течение 30 минут. Ионный состав атмосферы характеризовался повышенным содержанием легких аэроионов с преобладанием солей натрия и присутствием калий-содержащих микрочастиц сильвинита с прободающим поляризующим действием ионов натрия. Важным дополнительным фактором оздоровительного воздействия является безбактериальная среда.

Помещение для галотерапии (стены, пол и потолок) выполнено из бетона и покрыто толстым слоем натуральных кристаллов соли. Также в помещении галокамеры устанавливается специальный галогенератор СОМ-02 (Россия). Данный аппарат оснащен специальной емкостью, в которую засыпается солевой препарат “Галосоль-аэрогалит”(состоящий из ионов хлорида натрия). В процессе работы галогенератор переводит данную соль в состояние аэрозоля и распыляет его по всему помещению камеры. Площадь помещения – 19,26 м². температура – 20°С, относительная влажность – 60%. Пациенты находились в положении полулежа на специальных шезлонгах, в течение 30 минут. Основным лечебным фактором был сухой аэрозоль хлорида натрия с частицами 2-5 микрон, с комфортным

температурно-влажностный режимом, гипо-бактериальной и без-аллергенной воздушной средой, насыщенной аэроионами.

2.4 Математический (статистический) анализ данных

Для анализа показателей сначала сравнивали средние по t-критерию Стьюдента, а для сравнения дисперсий на четыре группы. Чтобы сравнить качественные критерии, была применена система оценки хи-квадрат. Мы провели дискриминантный анализ и рассчитали стандартизированный канонический коэффициент дискриминантных функций (СККДФ), чтобы оценить (выбрать) наиболее информативные показатели [24]. Корреляционный анализ проводился методом параметрической статистики с расчетом критерия корреляции Пирсона, позволяющего определить наличие или отсутствие линейной зависимости между двумя показателями (показатель увеличивается или уменьшается в ответ на изменение другое), а также оценить статистическую значимость этой связи. Межгрупповое сравнение средних значений анализируемых показателей проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One Way Anova), с определением критерия Фишера (F) и его вероятность (p). С помощью анализа AROC (англ. Receiver Operating Characteric) и анализа классификаций – ROC-анализа оценивали чувствительность и специфичность измеряемых показателей. При анализе ROC-кривых соблюдался следующий принцип: чем ближе кривая к левому верхнему углу сетки, тем выше информативность, чувствительность и специфичность изучаемого метода. Числовая интерпретация осуществлялась с помощью индикатора AUROC (таблица 5). Для проведения статистического анализа использовалась программа IBM SPSS Statistics 21.0.

Таблица 5 – Экспертная шкала для оценки AUROC

Значение AUROC	Прогностическая значимость показателя
1,0-0,9	Отличная
0,7-0,9	Хорошая
0,6-0,5	Удовлетворительная
<0,5	Неудовлетворительная

2.5 Разработка компьютерной программы

Разработана программа для ЭВМ, которая анализирует факторы потенциального риска развития хронических болезней легких у лиц возрастного диапазона от одиннадцати до двадцати трех лет как курящих, так и некурящих, при наличии или отсутствии установленного диагноза. Компьютерная программа предназначена для реализации алгоритма обследования курящих и некурящих молодых людей в возрасте (11-23 лет) при наличии или отсутствии диагноза ХБЛ, с выдачей протокола обследования и фенотипа риска. На основании введенных пользователем данных, программа позволяет дать рекомендации по программе ведения. Кроме непосредственного определения прогноза, программа должна иметь дополнительные функции: 1) сохранить протокол работы программы в формате OpenDocument; 2) очистить значение показателей для последующего заполнения; 3) Тип реализующей ЭВМ: РС (персональная ЭВМ); 4) Язык программирования: Free Pascal; 5) Операционная система: Windows XP, Windows 7, Windows 8, Windows 10; 6) Объем программы для ЭВМ: 23 Mb [24].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

3.1 Анализ по основным критериям: антропометрические и клинико-анамнестические данные

С помощью теста Фагерстрема степень никотиновой зависимости устанавливали следующим образом: 0-2 (очень низкая зависимость), 3-4 (слабая зависимость), 5 (средняя зависимость), 6-7 (низкая зависимость), высокая), 8. -10 (очень высокая зависимость). При этом мотивация к прекращению курения анализировалась по данным анкетирования следующим образом: 0-3 (отсутствие мотивации к отказу от курения), 4-6 (низкая мотивация к отказу от курения), 7-8 баллов. (сильная мотивация) [24].

Задачей данного раздела исследования было изучение основных критериев, таких как антропометрические и клинико-анамнестические признаки в зависимости от групп обследуемой когорты с целью установления между ними дифференцированных различий. В рамках решения этой задачи мы провели межгрупповое сравнение средних значений анализируемых показателей с помощью однофакторного дисперсионного анализа (One Way Anova), с определением критерия Фишера (F) и его вероятность (p).

Для унификации и упрощения последующей систематизации полученных данных использовалась специально разработанная для данного исследования анкета, содержащая основные антропометрические, клинико-анамнестические и функциональные параметры. При этом вопросы по клиническим симптомам (кашель, одышка, выделение мокроты) составлены на основании опросника ЕССУ для выявления клинических симптомов ХБЛ, с целью сравнительной оценки ранних клинических признаков, предрасполагающих к развитию ХБЛ в будущем. По данным анкеты анализировались данные по каждому клиническому симптому с выраженностью от 0 до 4 баллов. По антропометрическим физическим показателям

достоверных различий между группами не было. Уровень систолического артериального давления (САД) у мальчиков составил: 1-я гр. – $110,76 \pm 1,62$; 2-я гр. – $110,76 \pm 1,62$; 3-я гр. – $100,54 \pm 4,15$; 4-я гр. – $116,00 \pm 0$; у девочек: 1-я гр. – $108,33 \pm 2,18$; 2-я гр. – $108,33 \pm 2,18$; 3-я гр. – $92,82 \pm 4,32$; 4-я гр. – $117,00 \pm 2,65$.

Таблица 6 – Средние значения для характеристик курения у курящих обследованных в группе 4*

Показатель	Значение, $M \pm m$
Число сигарет/сут	$10,88 \pm 0,64$
Период курения	$4,65 \pm 0,31$
Индекс курильщика	$3,75 \pm 0,22$
Фагерстрем-тест	$4,53 \pm 0,52$
Мотивация к отказу	$5,63 \pm 0,49$
Мотивация к курению	$45,38 \pm 5,10$

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

Уровень диастолического кровяного артериального давления (ДАД) у мальчиков составил: 1-я гр. – $64,84 \pm 1,34$; 2-я гр. – $64,84 \pm 1,34$; 3-я гр. – $60,24 \pm 7,78$; 4-я гр. – $65,00 \pm 0,01$; у девочек: 1-я гр. – $64,13 \pm 0,92$; 2-я гр. – $64,13 \pm 0,92$; 3-я гр. – $57,54 \pm 8,51$; 4-я гр. – $66,00 \pm 6,11$. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у мальчиков составила: 1-я гр. – $91,92 \pm 2,17$; 2-я гр. – $91,92 \pm 2,17$; 3-я гр. – $72,86 \pm 1,69$; 4-я гр. – $69,00 \pm 0,41$; и у девочек: 1-я гр. – $90,40 \pm 1,96$; 2-я гр. – $90,40 \pm 1,96$; 3-я гр. – $75,33 \pm 1,60$; 4-я гр. – $75,33 \pm 1,60$. Нас также интересовал анамнез курения в группах молодых курильщиков (4-я группа), в частности: количество лет курения, количество выкуриваемых сигарет в день, тест Фагерстрема, мотивация к продолжению курения, мотивация бросить курить. Средние значения характеристик курения среди курильщиков, опрошенных в 4 группе, приведены в таблице 7.

Анализ характеристик курения, в гендерном аспекте, показал достоверные различия при высоких значениях всех изучаемых параметров, с преобладанием показателей интенсивности курения у юношей, в том числе: количество

выкуриваемых сигарет в день, продолжительность курения, индекс курильщика, мотивация бросить курить. Таким образом, чаще курили условно здоровые пациенты, у которых не было диагноза РТБ, а также лица мужского пола [24].

Таблица 7 – Средние значения для характеристик курения у курящих, обследованных по полу* [24]

Показатель	Пол	M±m	F	p
Число сигарет, в сут	Муж.	3,54±0,545*	8,997	0,003
	Жен.	1,52±0,395	-	-
Период курения	Муж.	1,13±0,188*	7,914	0,005
	Жен.	0,48±0,132	-	-
Индекс курильщика	Муж.	0,70±0,129*	6,520	0,011
	Жен.	0,29±0,081	-	-
Фагерстрем-тест	Муж.	0,88±0,157	1,392	0,240
	Жен.	0,60±0,175	-	-
Мотивация к отказу	Муж.	0,85±0,238	4,668	0,032
	Жен.	1,67±0,278*	-	-
Мотивация к курению	Муж.	10,20±1,782	1,890	0,171
	Жен.	6,59±1,908	0	0

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

Мотивация избавиться от никотиновой зависимости была немного выше у лиц женского пола (таблица семь). Анализ характеристик статуса курения показал, что чаще страдали от никотиновой зависимости здоровые подростки, не имеющие диагноза РТБ, а также юноши, как следствие, имеющие более высокие значения характеристик курения. Мотивация отказаться от вредной привычки также была более высокой у лиц женского пола [24].

Оценка такого анамнестического показателя, как частота острых респираторных инфекций (ОРИ) в год, представлен в таблице 8. Этот показатель наиболее высокий у курильщиков группы IV [24]. В таблице 9 также представлены результаты однофакторного дисперсионного анализа по оценке таких клинических

симптомов, как: выраженность кашля, выделение мокроты и одышка в группах сравнения.

Таблица 8 – Однофакторный дисперсионный анализ полученных результатов по оценке частоты ОРИ в год, выраженности симптомов (кашля, продукции мокроты, одышки) в группах сравнения*

Вопрос	Гр. I (M±m)	Гр. II (M±m)	Гр. III (M±m)	Гр. IV (M±m)	F	p
ОРИ в год	1,29±0,28	2,64±0,15	4,24±0,14	6,74±0,17	17,43	0,001*
Кашель (Итого баллов)	0,01±0,013	1,54±0,02	2,52±0,351	3,84±0,084	555978,730	0,001*
Мокрота (Итого баллов)	0,01±0,021	1,51±0,001	21,62±0,084	3,93±0,04	15278,780	0,001*
Одышка (Итого баллов)	0,01±0,1013	0,47±0,380	1,16±0,351	2,28±0,921	29,687	0,001*

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

Таблица 9 – Корреляция клинических симптомов (кашель и мокрота) с фактором курения по Пирсону**

Показатели		Индекс курения
Кашель	Коэффициент Пирсона	1**
Мокрота	Коэффициент Пирсона	0,647**

**Корреляция значима при $p < 0,01$.

Как видно из таблицы 9, ряд начальной симптоматики (отделение мокроты и одышка, затрудненное дыхание и кашель) были более выражены у курящих лиц по сравнению с некурящими: группы 1 и 2, группы 3 и 4 [24].

Вышеописанные результаты показывают наличие более выраженных ранних симптомов у курящих пациентов. Они также подтверждают высоким коэффициентом корреляции Пирсона. Данный коэффициент выявил корреляцию индекса курения с кашлем и выделением мокроты [24].

3.2 Анализ по основным критериям: спирометрия, газоанализ, акустическая работа дыхания

Однофакторный дисперсионный анализ показателей спирометрии в зависимости от пола не выявил достоверных различий. Результаты анализа в зависимости от группы представлены в таблице 10 [24]. По ней видно, что ОФВ1% от должного, ФЖЕЛ% от должного, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ% от должного) наиболее достоверны в части выраженности различий групп по данным параметрам. Наиболее существенные различия в группах наблюдались по следующим показателям спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, % от долж.) и объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1, % от долж.) [24].

Принимая во внимание, что нарушение проводимости нижних дыхательных путей, как правило, вызвано как самой обструкцией, так и скоплением мокроты, спазмом бронхов и бронхиол и оно редко бывает изолированным, – дополнительную информацию в комплексной оценке характера обструктивных нарушений получили путем оценки акустической работы дыхания.

Акустический анализ проводили с использованием двух методик: электронной аускультации (ЭА) и цифровой оценки акустической работы дыхания методом бронхофонографии (БФГ).

Сравнительный анализ показателей показал существенные различия по данным электронной аускультации, респираторные шумы выявлялись более выраженные в группе 2 – условно здоровых курящих. Также группы отличались по

коэффициенту К3 – отношению данных по акустической работе в диапазоне средних частот среднечастотном к работе в диапазоне низких частот [24].

Таблица 10 – Однофакторный дисперсионный анализ показателей спирометрии по группам* [24]

Показатель	Гр. I	Гр. II	Гр. III	Гр. IV	F	p
ОФВ1%	101,67±3,16	98,24±5,289	93,42±2,588	88,40±3,13	5,616	0,001*
ФЖЕЛ%	95,21±1,57	90,08±3,19	85,26± 16,68	80,65±11,40	8,530	0,001*
ОФВ1/ ФЖЕЛ%	115,2±6,85	112,3±1,68	110,85±1,34	105,99±0,96	9,216	0,001*
ПСВ%	89,67±7,342	87,65±2,38	87,24±1,64	86,61±14,035	0,183	0,908
МОС _{75%}	99,56±5,485	97,85±5,285	94,80±6,693	93,53±9,114	0,645	0,587
МОС _{50%}	99,48±5,715	96,53±2,144	94,29±2,63	93,00±3,48	0,465	0,857
МОС _{25%}	120,50±7,46	112,86±7,87	110,18±9,11	103,56±8,61	0,342	0,795

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

АРД может увеличиваться как в высокочастотном диапазоне (5,0-12,6 кГц), так и на всех частотах – общий диапазон (1,2-12,6 кГц), и значения коэффициентов К1-К3 могут изменяться. Сравнительная оценка показателей акустической работы дыхания в группах 3 и 4 показала, что достоверно группы отличались по коэффициенту К3 – отношению данных по акустической работе в среднечастотном диапазоне к работе в низкочастотном диапазоне (таблица 11) [24].

Однофакторный дисперсионный анализ акустической работы дыхания в группах сравнения выявил достоверные различия по показателям электронной аускультации с преобладанием обструктивных шумов у курящих с ХБЛ и без ХБЛ и коэффициенту К3. При этом однофакторный дисперсионный анализ (АРД) по половой принадлежности не показал достоверных различий.

Учитывая, что данные электронной аускультации представлены качественными характеристиками, дополнительно был проведен анализ по хи-

квадрат, который подтвердил достоверность различий между группами по данному параметру.

Таблица 11 – Однофакторный дисперсионный анализ показателей (M±m) АД в группах сравнения* [24]

Показатель	Гр. I	Гр. II	Гр. III	Гр. IV	F	p
Электронная аускультация	1,42 ±0,51	1,8±0,01	2,3±0,08	2,7±0,051	3,951	0,010*
0.2-1.2 kHz	1621,63 ±408,31	1124,68 ±255,80	199,60 ±47,81	364,73 ±261,74	0,363	0,780
1.2-5.0 kHz	188,83 ±42,05	149,79 ±47,96	199,60 ±47,81	364,73 ±261,74	0,701	0,553
5.0-12.6 kHz	15,36 ±4,20	9,42±4,10	8,39±2,65	21,08 ±18,98	0,874	0,456
1.2-12.6 kHz	204,19 ±45,04	159,21 ±51,71	210,98 ±49,99	385,81 ±280,44	0,683	0,563
K1	22,65 ±8,89	14,34±5,09	11,28±1,45	6,60±2,98	0,629	0,597
K2	20,69 ±8,51	13,10 ±4,56	7,97±1,39	6,89±2,73	0,761	0,517
K3	1,96±0,49	1,23±0,55	3,08±0,52	0,69±0,35	2,120	0,009*

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

Для более детальной оценки респираторного функционального статуса вышеприведенные исследования дополнялись пульсоксиметрией и методикой анализа выдыхаемых газов, имеющих диагностическое значение: сатурация кислорода (пульсоксиметрия), выдыхаемый монооксид углерода и выдыхаемый монооксид азота.

Таблица 12 – Анализ данных электронной аускультации по хи-квадрат

Параметр	Хи-квадрат	p-значимость
Электронная аускультация	23,792*	0,001*

*– достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

Сравнительная оценка показателей газоанализа в первой и второй группах показала, что во второй группе (условно здоровые некурящие) и четвертой группе (курящие с хроническими болезнями легких) параметры выдыхаемого угарного газа были выше, чем в первой группе (здоровые некурящие) и третьей группе (некурящие с хроническими болезнями легких).

Уровни выдыхаемого монооксида азота в первой и второй группах не продемонстрировали значительных различий, хотя в целом показатели у курящих были несколько ниже. Сравнительная оценка показателей газоанализа в третьей и четвертой группах показала, что в четвертой группе (курящие с хроническими болезнями легких) сатурация кислорода в крови оказалась ниже по сравнению с третьей группой (некурящие с хроническими болезнями легких), при $p < 0,05$. Что касается выдыхаемого NO, первая и вторая группы также не имели статистически значимых различий, однако у некурящих показатели были ниже. [24].

Однофакторный дисперсионный анализ выдыхаемых газов подтвердил значимые различия в концентрации выдыхаемого монооксида углерода: данный показатель оказался выше у курящих. Кроме того, результаты пульсоксиметрии продемонстрировали более высокие значения у некурящих, в то время как у курящих с хроническими болезнями легких эти показатели были наименьшими (таблица 13) [24].

Таблица 13 – Однофакторный дисперсионный анализ показателей (M±m)газоанализа, в группах сравнения* [24]

Показатель	Гр. I	Гр. II	Гр. III	Гр. IV	F-критерий	Значимость
Сатурация кислорода (SaO ₂)	98,86± 0,95	98,12± 0,208	98,42± 0,250	97,45± 2,02	2,291	0,047*
Монооксид углерода выд.	4,03± 0,250	6,89± 0,001	4,01± 0,268	6,1± 0,304	11,13	0,001*
Оксид азота выд.	1,93± 0,08	2,39± 0,05	2,00± 0,02	2,30± 0,05	0,05	0,07

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

3.3 Анализ по дополнительным критериям: полиморфизмам Альфа1-антитрипсин-Серпина-1

Как известно, ХБЛ объединяет многие заболевания, имеющие истоки в детском и подростковом возрасте. Установлено, что прямое влияние на прогрессирование ХБЛ и эмфиземы оказывает дефицит альфа1-анти-трипсина (ААТ) сыворотки крови. В последние годы был открыт новый сывороточный маркер ХБЛ – ингибитор активаторов плазминогена-1 (РАI-1) – серпина-1, который является основным антагонистом тканевого активатора плазминогена. Доказательства сверхэкспрессии серпина-1 в мокроте и крови пациентов с ХБЛ растут, в частности, показано, что генетические вариации серпина-1 4G/5G доказательно связаны с развитием ХБЛ. Предполагается, что массовый превентивный скрининг на дефицит ААТ и Серпина-комплекс могут способствовать более ранней диагностике, своевременному устранению факторов риска ХБЛ, в то же время исследований, доказывающих необходимость такого

скрининга, немного, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения, что послужит развитию направления 4П-медицины в части профилактики обратимых поражений легких у молодежи.

3.4 Оценка особенностей различий по Альфа-1-антитрипсину и Серпина-1 между группами

Учитывая вышеизложенное, на данном этапе исследования мы занялись изучением особенностей различий по ААТ и Серпина-1 в когортах обследованных подростков. Так, на генетические полиморфизмы обследовано 74 чел., в том числе: 56 пациентов с ХБЛ (III-IV гр.), в том числе: 34 муж. и 22 жен. пола, и 18 чел. – без диагноза ХБЛ (I и II гр.). Наряду с альфа1-антитрипсином (ААТ) сыворотки крови, в указанных группах был проведен сравнительный анализ на генетический спектр полиморфизмов, предрасполагающих к развитию ХБЛ (Серпина-комплекс): F2 (20210 G>A), F5 (1691 G>A), MTHFR (677 C>T), MTHFR (1298 A>C), MTR (2756 A>G), MTRR (66 A>G), FGB, FXIII, ITGA2, ITGB3 (1565 T>C), F7 (10976 G>A), PAI-11 (Серпина-1) [24]. Как отражено в таблице 14, показатели ААТ находились в пределах референсных значений, и по параметрам пола, возраста группы достоверно не отличались; в то же время по диагнозу установлены отличия между группами IA, IB и IIА, IIВ. Как указывалось, в целом значения ААТ в группах находились в пределах референсных значений и составляли от 0,910 до 1,770 г/л.

При этом корреляционный анализ по Пирсону показал значимую корреляцию, при $p < 0,05$, для концентрации ААТ с полом и индексом Тиффно (таблица 15).

Таблица 14 – Сравнительная оценка средних значений ААТ, в зависимости от пола (однофакторный дисперсионный анализ по OneWayAnova)* [24]

Показатель	Группы/Пол	M±m	F	p
ААТ (г/л)	Пол, муж.	1,42±0, 035	2,92	0,1
	Пол, жен.	1,58±0, 42	2,923	0,1
	Группа IA	1,56±0, 42	3,97	0,017*
	Группа IB	1,37 ±0, 42	2,92	0,2
	Группа IIА	1,34±0, 04	3,97	0,017*
	Группа IIВ	1,32 ±0,03	3,97	0,017*

*при $p < 0,05$

Таблица 15 – Корреляция ААТ по Пирсону* [24]

Показатель		Пол (1 – муж., 2 –жен.)	ОФВ1/ФЖЕЛ %
ААТ	Критерий Пирсона	0,378*	0,386*
	Значимость	0,010	0,022

*Корреляция значимая при уровне < 0.05

Наряду с ААТ сыворотки крови, в обеих вышеуказанных группах был проведен сравнительный анализ на генетический спектр полиморфизмов, предрасполагающих к развитию ХБЛ (Серпина-1-комплекс): фактор F2, фактор F5, ген MTHFR (677), ген MTHFR (1298), ген MTR (2756), ген MTRR (66), ген FGB, фактор F13, мембранный гликопротеин 2 (ITGA 2), тромбоцитарный гликопротеин 3 (ITGB 3), фактор F7, ингибитор активатора плазминогена PAI-1 (Серпина-1).

Таблица 16 – Анализ по хи-квадрат параметров Серпина-1-комплекса (в порядке убывания значимости)* [24]

Показатель	Хи-квадрат	P-значимость
PAI-I (Серпина-1)	32,400	0,001*

Продолжение таблицы 16

F2 (20210 G> A)	23,450	0,001*
FGB	21,800	0,001*
ITGB3	12,350	0,002*
MTHFR (677 C> T)	12,950	0,002*
MTR (2756 A> G)	12,100	0,001*
F7 (10976 G> A)	10,850	0,004*
MTRR (66 A> G),	9,800	0,007*
FXIII	8,150	0,017*

*при $p < 0,05$.

Полученные результаты, будучи качественными характеристиками, оценивались в баллах: 0 баллов – полиморфизма не выявлено; 1 балл – выявлен гетерозиготный тип полиморфизма 5G/4G, 2 балла – выявлен гомозиготный тип полиморфизма(4G/4G). Учитывая тот факт, что показатели Серпина-1-комплекса являлись качественными характеристиками, полученные данные дополнительно проанализированы с помощью анализа по хи-квадрат, результаты которого представлены в таблице 16. Исходя из полученных данных, различия, выявленные с помощью критерия хи-квадрат, между группами здоровых и больных наблюдаются во всех девяти показателях: Серпина-1-комплекса, а именно, по параметрам: PAI-I (Серпина-1), F2(20210 G>A), FGB, ITGB3, MTHFR (677 C>T), MTR (2756 A>G), F7 (10976 G>A), MTRR (66 A>G), FXIII, при $<0,05$.

По фактору свертываемости крови II, протромбину F2, в I и II группах получены примерно сходные цифры в части отсутствия полиморфизма, при этом во II группе в два раза чаще встречался гетерозиготный полиморфизм (генотип G/A), а гомозиготного полиморфизма выявлено не было ни в основной, ни в контрольных группах.

Мутация в гене F2 наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект реализуется даже при наличии одной копии поврежденного гена (генотип G/A). По фактору F5 полиморфизм по гетерозиготному типу выявлен

во II группе только в 5 % случаев. В I группе он не выявлен. Мутация в гене F5 наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект реализуется даже при наличии одной копии поврежденного гена (G/A).

По метилентетрагидрофолатредуктазе MTHFR 677 во II группе не было выявлено полиморфизма у 34%, гетерозиготный тип C/T встречался у 44%, гомозиготный тип T/T – у 22%. В I группе встречается гетерозиготный тип (одна копия мутации C677T) и гомозиготный тип (две копии мутации C677T) мутаций, при возможных генотипах C/C, C/T, T/T. При этом частота встречаемости отсутствия полиморфизма и гетерозиготного типа и гомозиготного типа полиморфизмов в обеих группах отличались незначительно: 50 – 35 – 15% и 65 – 25 – 10%, соответственно.

По метионин-синтетазе MTR2756 – маркеру, связанному с изменением метаболизма метионина, как в I, так и во II группах преобладал гетерозиготный тип мутаций (A/G) по сравнению с гомозиготным (G/G).

По гену метионин-синтаза-редуктазе MTRR 66, кодирующему цитоплазматический фермент метионин-синтаза-редуктазу (MCP), который играет важную роль в синтезе белка и участвует в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы, во II группе полиморфизма не выявлено у 15%, гетерозиготный тип – у 65%, гомозиготный тип – у 30%. В I группе получены данные: нет полиморфизма – гетерозиготный тип – гомозиготный тип: 40 – 54 – 6% соответственно.

По гену метилентетрагидрофолатредуктазе MTHFR A1298 – возможные генотипы в популяции: A/A, A/C, C/C. По нашим данным, в I группе у 34% полиморфизма не выявлено, гетерозиготный тип – у 44%, гомозиготный тип – у 22%. Во II группе – полиморфизма не выявлено, гетерозиготный тип – гомозиготный тип: 50 – 42,5 – 7,5%, соответственно.

По гену бета-цепи фибриногена FGB (генетический маркер G(-455)A) известно, что наличие замены может оказывать влияние на уровень синтеза белка

фибриногена. Возможные генотипы в популяции: G/G, G/A, A/A. Во II группе не было полиморфизма у 65%, гетерозиготный тип – у 32,5%, гомозиготный тип – у 2,5%. Во II группе: 78 – 22 – 0%, соответственно.

Для фактора 13F XIII (генетический маркер G103T) возможные генотипы в популяции: G/G, G/T, T/T. По нашим данным, в I группе не выявлено полиморфизма у 34%, гетерозиготный тип – у 44%, гомозиготный тип – у 22%. Во II группе: 47,5 – 40 – 12,5% и 55 – 35 – 10% соответственно.

Мембранный гликопротеин 2ITGA 2 (два АйТиДжиЭй два) кодирует белок интегрин альфа-два, который представляет собой мембранный гликопротеин, находящийся на оболочках различных клеток. В популяции возможны генотипы C/C, C/T, T/T. В первой группе полиморфизм не выявлен у двадцати трех процентов, гетерозиготный тип – двадцати трех процентов, гомозиготный тип – пятьдесят четыре процента. Во второй группе: сорок два, двадцать три и тридцать шесть процентов соответственно.

Для тромбоцитарного гликопротеина 3 ITGB 3 (генетический маркер T1565C) возможные генотипы в популяции: T/T, T/C, C/C. Во II группе у 66% не выявлено полиморфизма, у 24% – гетерозиготный тип, у 11% – гомозиготный тип; в I группе: 70 – 18 – 12%, соответственно.

Фактор 7 F7 (генетический маркер F7 G10976A), возможные генотипы: G/G, G/A, A/A. Во II группе не выявлено полиморфизма у 77,5%, гетерозиготный тип – у 22,5%, гомозиготного типа не выявлено. В I группе у 7% встречается гетерозиготный, у 3% – гомозиготный полиморфизм.

Ген ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (Серпина-1), кодирует белок – эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена-один (ИАП-1), который относится к семейству серпинов. Белок ИАП-1 осуществляет ингибирование, то есть, замедление работы тканевого активатора плазминогена типа один, комплекса тромбин-антитромбин (маркер тромбинемии) и урокиназы. Генетический маркер 5G(-675)4G; в популяции существуют три варианта генотипа по гену Серпина-1:

5G/5G; 5G/4G; 4G/4G. По нашим данным, в обеих группах в целом преобладал гетерозиготный тип – 5G/4G. Во II группе полиморфизм не выявлен у 11%, гетерозиготный тип – у 67 %, гомозиготный тип – у 22%. В I группе – 17,5 – 57,5 – 25% соответственно.

Таблица 17 – Сравнительная оценка средних значений параметров комплекса Серпина в сыворотке крови, в зависимости от пола и диагноза ХБЛ (M±m)* [24]

Признак	MTHFR (677)	MTHFR (1298)	MTR (2756)	MTRR (66)	FGB	F13	ITGA2	ITGB3 (1565)	PAI-1 (Сер- пина-1)	F7
Муж.	0,75± 0,01	0,38± 0,01	0,25± 0,01	1,13± 0,01	0,25± 0,01	0,63± 0,01	0,75± 0,01	0,38± 0,01	1,13± 0,01	0,38± 0,01
Жен.	0,86± 0,01	0,57± 0,01	0,86± 0,01	1,29± 0,01	0,43± 0,01	0,86± 0,01	0,71± 0,01	0,43± 0,01	1,0± 0,01	0,14± 0,01
БА	1,2± 0,01	0,8± 0,01	0,4± 0,01	0,8± 0,01	0,6± 0,01	0,6± 0,01	0,8± 0,01	0,4± 0,01	1,2± 0,01	0,4± 0,01
РТБ	0,66± 0,06	0,22± 0,06	0,76± 0,06	1,33± 0,06	0,22± 0,06	0,89± 0,06	0,78± 0,06	0,44± 0,06	1,11± 0,06	0,11± 0,06
Гр. без ХБЛ (I)	0,55± 0,01	0,52± 0,12	0,40± 0,13	1,17± 0,122	0,20± 0,13	0,60± 0,22	1,20± 0,29	0,34± 0,103	1,43± 0,12*	0,1± 0,01
Гр. без ХБЛ (II)	0,54± 0,01	0,53± 0,12	0,41± 0,13	1,18± 0,122	0,21± 0,13	0,62± 0,22	1,22± 0,29	0,33± 0,103	1,44± 0,12*	0,12± 0,01
Гр. с ХБЛ (III)	0,70± 0,02*	0,70± 0,021	0,59± 0,13	0,90± 0,211	0,45± 0,11	0,69± 0,13	0,79± 0,13	0,60± 0,221	0,65± 0,131	0,28± 0,08
Гр. с ХБЛ (IV)	0,71± 0,02*	0,72± 0,021	0,61± 0,13	0,91± 0,211	0,46± 0,11	0,71± 0,13	0,82± 0,13	0,61± 0,221	0,67± 0,131	0,29± 0,08

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

Для более детального дифференцирования различий между группами, в зависимости от пола и наличия установленного диагноза ХБЛ, были проанализированы средние значения параметров комплекса SERPINE-1, включающий показатели системы свертываемости крови и генов ферментов фолатного цикла [24]. Средние значения параметров комплекса SERPINE-1 в плазме крови, в зависимости от пола и диагноза хронических болезней легких, вместе с результатами их анализа представлены в таблице 17.

Из вышеприведенной таблицы видно, что гетерозиготный тип полиморфизма был особенно характерен для гр. III и IV (с ХБЛ), а для гр. I и II (без диагноза) был характерен и гомозиготный тип полиморфизма, по Серпина-1 [24].

3.5 Сравнение полиморфизма, дисперсионный анализ и корреляция

Анализ групп с ХБЛ (3,4) и без ХБЛ (1,2) показал, что они различались по полиморфизму PAI -Серпина-1 ($p < 0,05$), причем для серпина-1 в группе с ХБЛ был более характерен гетерозиготный тип полиморфизма – 5G/4G, а группе без ХБЛ – гомозиготный тип – 4G/4G.

Таблица 18 – Сравнение генетических полиморфизмов при БА и РТБ* [24]

Диагноз	Буквенный код гена									
	А	Б	В	Г	Д	Е	Ж	З	И	К
БА	1,2± 0,01	0,8± 0,01	0,4± 0,01	0,8± 0,01	0,6± 0,01	0,6± 0,01	0,8± 0,01	0,4± 0,01	1,2± 0,01	0,4± 0,01
РТБ	0,66±0,06	0,22± 0,06	0,66± 0,06	1,33± 0,06	0,22± 0,06*	0,89± 0,06	0,78± 0,06	0,44± 0,06	1,11± 0,06	0,11± 0,06

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

Примечание. Буквенный код гена:

А) MTHFR (677 C>T) ,0-NO, 1-TYPE C/T,2- TYPE T/T

Б) MTHFR (1298 A>C),0-NO, 1- TYPE A/C, 2-TYPE A/A

В) MTR (2756 A>G),0-NO, 1- TYPE A/G,2- TYPE G/G

Г) MTRR (66 A>G), 0-NO, 1-TYPE G/G, 2-TYPE A/G

Д) FGB 0-NO POLIM.,1-TYPE G/A

Е) FXIII POLIMORF NO-0, 1-TYPE G/T, 2-TYPE T/T

Ж) ITGA20-NO,1- TYPE C/T, 2-TYPE T/T

З) ITGB3 (1565 T>C) 0-N0, 1- TYPE T/C

И) PAI-1 (SERPINA1) 0-NO POLIM.,1-TYPE 5G/4G, 2-TYPE 4G/4G

К) F7 (10976 G>A) 0-NO, 1-TYPE G/A.

Сравнение показателей полиморфизма групп по полу не показало достоверных различий, в то время как сравнение показателей полиморфизма по диагнозам ХБЛ выявило достоверную разницу между БА и РТБ, по гену бета-цепи фибриногена (FGB), с преобладанием гетерозиготного типа полиморфизма при РТБ и гетерозиготного типа при БА (таблица 18). Однофакторный дисперсионный анализ параметров SERPINE-один в зависимости от пола (методом One Way Anova) не продемонстрировал значительных различий (таблица 19). В дальнейшем был проведен анализ, учитывающий наличие или отсутствие диагноза ХБЛ [24].

Таблица 19 – Однофакторный дисперсионный анализ параметров Серпина по полу (по One Way Anova)*

Показатель	Сумма квадратов	Ср. площадь	F-критерий
MTHFR (677 C>T)	1,006	1,006	2,564
MTHFR (1298 A>C),	0,595	0,595	1,478
MTR (2756 A>G)	0,595	0,595	1,045
MTRR (66 A>G)	0,214	0,214	0,271
FGB	0,214	0,214	0,857
FXIII	0,149	0,149	0,288
ITGA2	0,149	0,149	0,424
ITGB3 (1565 T>C)	0,054	0,054	0,190
PAI-1 (SERPINA1)	0,381	0,381	0,857
F7 (10976 G>A)	0,149	0,149	0,809

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

В таблице 19 показано, что однофакторный дисперсионный анализ параметров Серпина-1 (по One Way Anova) по наличию диагноза ХБЛ показал достоверные различия по диагнозу, по генам MTHFR (677), MTR (2756), MTRR (66), FGB. При этом при БА для MTHFR (677) и FGB был более характерен гомозиготный тип полиморфизма, а для MTRR (66), MTR (2756), MTR (2756) –

гетерозисный тип. В то время как при РТБ гетерозиготный тип чаще отмечался для генов MTHFR (677), MTRR (66), FGB, а гомозиготный тип – для MTR (2756), MTRR (66). То есть PAI-I (Серпина-1), MTHFR (677 C> T), MTR (2756 A> G), MTRR (66 A> G), FGB – это те показатели Серпина-1-комплекса, по которым выявлены и подтверждены достоверные различия между группами в рамках анализа сравнения средних.

Для параметров Серпина-1-комплекса дополнительно был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента Пирсона; достоверные корреляционные связи приведены в таблице 21.

Таблица 20 – Однофакторный дисперсионный анализ параметров Серпина по диагнозу (по One Way Anova)*

Показатель	Сумма квадратов	Ср. площадь	F-критерий	Сигма
MTR (2756 A>G)	1,143	1,143	2,182*	0,015
MTHFR (677 C>T)	0,0001	0,0001	0,0001	1,000
MTHFR (1298 A>C)	0,286	0,286	0,667	0,430
MTRR (66 A>G)	0,286	0,286	0,364	0,558
FGB	0,071	0,071	0,273	0,611
FXIII	0,071	0,071	0,136	0,718
ITGA2	0,071	0,071	0,200	0,663
ITGB3 (1565 T>C)	0,0001	0,0001	0,0001	1,000
PAI-1 (SERPINA1)	0,286	0,286	0,632	0,442
F7 (10976 G>A) 0A	0,071	0,071	0,375	0,552

* – достоверность различий определяется при $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 21, MTR (2756 A> G) и MTRR (66 A> G) положительно коррелировали с возрастом и ИМТ; ААТ отрицательно коррелировал с Серпина-1; F2 и MTR (2756) положительно коррелировали с Серпина-1; F13 – с ITGA2, ОФВ1, ФЖЕЛ, МОС75; F7 – с МОС75.

Анализ базовых, эпигенетических критериев установил более высокую частоту курения (индекс курения), более низкую мотивацию бросить курить и более высокую мотивацию продолжать курить в группе пациентов-курильщиков, не имеющих диагноза ХБЛ, особенно у мужчин. Количество перенесенных за год острых респираторных инфекций было выше у курильщиков, как не имеющих, так и имеющих диагноз ХБЛ [24].

Таблица 21 – Корреляция параметров Серпина1-комплекса, по Пирсону (только для достоверных значений)*

Показатель	MTR (2756 A>G)	MTRR (66 A>G)	PAI (Серпина-1)	ITGA2	FXIII	F7
Возраст	0,412**	0,338*	-	-	-	-
ИМТ	0,394*	0,507**	-	-	-	-
ААТ	-	-	-0,328*	-	-	-
F2	-	-	0,328*	-	-	-
MTR (2756)	-	-	0,346*	-	-	-
MTHFR (1298 A>C)				0,470*		
FGB				0,554*		
FXIII	-	-	-	0,351*	-	-
FEV1	-	-	-	-	0,598*	-
FVC	-	-	-	-	0,650**	-
MEF75	-	-	-	-	0,531*	0,582*

*Корреляция, значимая при $p < 0,05$. **Корреляция, значимая при $p < 0,01$.

У курящих лиц как с наличием диагноза ХБЛ, так и при отсутствии такового, также наблюдалась более высокая выраженность ранней клинической симптоматики – кашля и отделения мокроты, по сравнению с некурящими пациентами с ХБЛ и без них, при высокой корреляции кашля и мокроты с индексом курения, при значимых различиях групп по ОФВ1% от должного, ФЖЕЛ% от должного, индексу Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ% от должного) [24]. Паттерны

электронной аускультации продемонстрировал преобладание обструктивных акустических шумов у курящих, как с хроническими болезнями легких, так и без таковых, вместе различиями ($p < 0,05$) в акустическом коэффициенте КЗ. У курящих с хроническими болезнями легких и без таковых уровень выдыхаемого угарного газа оказался выше, в то время как уровень насыщения крови кислородом был ниже по сравнению с некурящими здоровыми людьми и некурящими, имеющими диагноз ХБЛ [24].

По анализу дополнительных генетических критериев ААТ-Серпина-1 выявлены и подтверждены достоверные различия между группами в рамках анализа сравнения средних между когортами с ХБЛ и без ХБЛ. При этом в целом преобладал гетерозиготный тип Серпина-1 – 5G/4G; а при БА – для MTHFR (677) и FGB был более характерен гомозиготный тип полиморфизма; а для MTRR (66), MTR (2756), MTR (2756) – гетерозисный тип. В то время как при РТБ гетерозиготный тип полиморфизма чаще отмечался для MTHFR (677), MTRR (66), FGB, а гомозиготный тип – для MTR (2756), MTRR (66). Дополнительно ААТ достоверно коррелировал с полом и индексом Тиффно и отрицательно коррелировал с Серпина-1; а MTR (2756) и MTRR (66) положительно коррелировали с возрастом и ИМТ; F2 и MTR (2756) положительно коррелировали с Серпина-1; F13 – с ITGA2, OFB1, ФЖЕЛ, МОС75; F7 – с МОС75.

Полученные результаты в аспектах пола, возраста и нозологии свидетельствуют о том, что уже у молодых людей можно выявить первичные клиничко-функциональные нарушения, которые сопряжены с генетическими полиморфизмами. Это обстоятельство подчеркивает актуальность проведения профилактического скрининга для раннего предиктивного выявления групп риска и разработки профилактических программ для данной категории пациентов [24].

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КРИТЕРИЕВ ДЛЯ ФЕНОТИПОВ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО РИСКА ПО ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕЗНЯМ ЛЁГКИХ

4.1 Фенотипирование на основе критериальных показателей риска

В целях формирования критериальных показателей для различных фенотипов прогностического риска по ХБЛ проведен дополнительный анализ групп разработкой характерных критериев отдельно для фенотипов низкого, умеренного и высокого рисков. Для того чтобы выявить наиболее информативные, чувствительные и специфичные критерии из числа тех, по которым на предыдущих этапах исследования установлены различия, проведен дискриминантный анализ с целью выявления наиболее информативных критериев, а также выполнен ROC-анализ для оценки их чувствительности и специфичности [24].

Таблица 22 – Оценочное пороговое значение СККДФ для клинико-функциональных показателей*

Функция (F)	Собственное значение	% объясненной дисперсии	Кумулятивный %	Каноническая корреляция
1	115,536 ^a	100,0	100,0	0,996

*При ДИ \geq 95%

Чтобы уточнить критериальную значимость клинико-функциональных показателей, по которым установлены достоверные различия между группами, выполнен дискриминантный анализ для всех четырех групп обследуемых. Это позволило выделить наиболее информативные показатели из числа анализируемых, что послужило основой для дальнейшей разработки шкалы критериев оценки факторов риска [24].

Таблица 23 – Нормированные значения коэффициента канонической дискриминантной функции для информативно значимых функциональных показателей по СККДФ (по убыванию значимости)

Показатель	Значение
ФЖЕЛ %	7,102
ОФВ1 %	5,824
ОФВ1/ФЖЕЛ %	3,044
Сатурация кислорода (O ₂)	3,225
Монооксид углерода выд.	2,65
Частота ОРИ в год	1,262

*Только для информативно значимых показателей выше порогового значения, при СККДФ \geq 0,996.

По результатам дискриминантного анализа значение стандартного канонического коэффициента дискриминантных функций (СККДФ) $>$ 0,996 являлось нижней границей оценки каждого показателя в части его информативности как критерия при составлении оценочной шкалы (таблица 22). Результаты анализа нормированных значений коэффициента канонической дискриминантной функции для информативнозначимых показателей по СККДФ в порядке убывания их значимости приведены в таблице 24.

Установлено, что такие показатели спирометрии, как ФЖЕЛ%, ОФВ1% и индекс Тиффно имеют максимальные коэффициенты, следовательно максимальную информативную значимость (таблица 23).

Таблица 24 – Собственные значения СККДФ (ААТ)

Функция (F)	Собственное значение, %	Дисперсии	Совокупная, %	Каноническая корреляция
1	0,197 ^a	100,0	100,0	0,405

По газоаналитическим параметрам: выдыхаемый монооксид углерода и сатурация кислорода по пульсоксиметрии, также установлены достоверные

различия в целом между четырьмя группами. Эти показатели также вошли и в число наиболее информативных критериев. По результатам проведенного анализа для альфа1-антитрипсина собственное значение СККДФ составило $> 0,405$ (таблица 24). Фактическое значение стандартизированного канонического коэффициента дискриминантной функции для ААТ составило 1,000 (таблица 25), что свидетельствовало о высокой информативности данного критерия.

Таблица 25 – Стандартизированный канонический коэффициент дискриминантной функции для ААТ

Показатель	Функция (F)
	1
Альфа1-антитрипсин (сыв.)	1,000*

*Информативно, при СККДФ $> 0,405$.

По результатам проведенного анализа для Серпина-1 собственное значение СККДФ составило $> 0,915$ (таблица 26).

Таблица 26 – Функция для оценки канонического коэффициента дискриминантных функций

Функция (F)	Собственное значение, %	Дисперсии	Совокупная, %	Каноническая корреляция
1	5,126 ^a	100,0	100,0	0,915

Таблица 27 – Значения стандартизированного канонического коэффициента дискриминантной функции (в порядке убывания значимости)

Показатель	Значение СККДФ
Серпина-1	6,839
MTRR (66)	2,991
F13	2,576

При этом фактическое (информативное) значение стандартизированного канонического коэффициента дискриминантной функции составляло для Серпина-1 –6,839, для MTRR (66) – 2,991, для F13 – 2,576 (таблица 27).

Таким образом, в перечень наиболее информативно значимых критериев вошли: частота острых респираторных инфекций за год, индекс курильщика, кашель и отделение мокроты, электронная аускультация, ОФВ1 в процентах, ФЖЕЛ в процентах, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ в процентах), объем выдыхаемого SaO₂ и CO, ААТ и SERPINE-1 сыворотки крови [24].

Таблица 28 – Анализ по хи-квадрат для частоты ОРИ в год, индекса курильщика (ИК), кашля, мокроты, альфа1-антитрипсина, Серпина-1*

Показатель	ОРИ в год	ИК	Кашель	Мокрота	ААТ	Серпина-1
Хи-квадрат	57,155	1578,239	1045,697	749,000	39,909	14,000
Р-значимость	0,001	0,001	0,001	0,001	0,0261	0,001

* при $p < 0,05$. ** – при $p < 0,01$.

Для указанных критериев дополнительно выполнен сводный анализ критериальных показателей по хи-квадрат. Полученные результаты подтверждают достоверность ранее перечисленных критериев и изложены в таблицах 28 и 29 [22].

Таблица 29 – Анализ по хи-квадрат для электронной аускультации (ЭА), ФЖЕЛ%, ОФВ1%, индекса Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ%), SaO₂, CO*

Показатель	ЭА	ОФВ1%	ФЖЕЛ%	Индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ%)	pO ₂	CO
Хи-квадрат	23,792	96,498	90,946	379,385	1182,919	270,32
Р-значимость	0,001	0,001	0,005	0,001	0,001	0,001

* – при $p < 0,05$. ** – при $p < 0,01$.

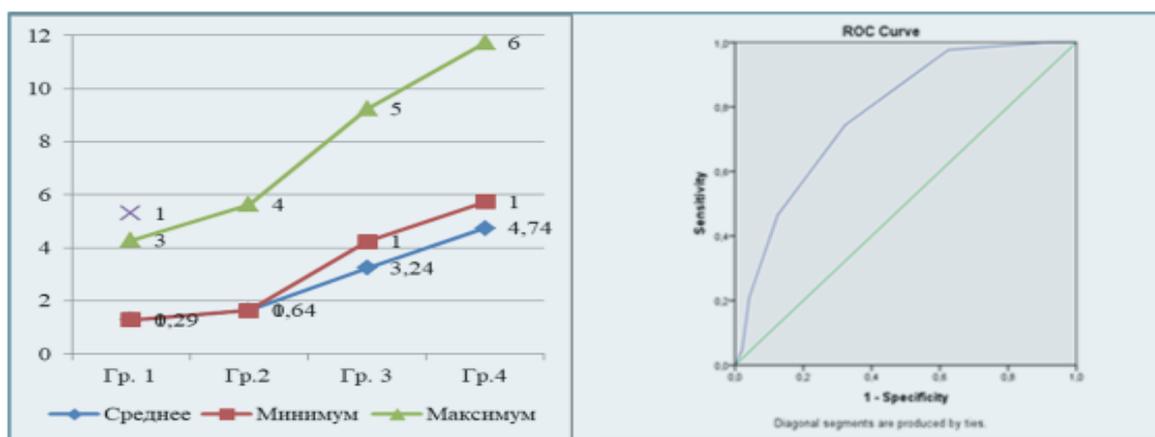
Таким образом, дополнительно к ААТ и Серпина-1 среди клинико-функциональных критериев выявлены дополнительные наиболее значимые и информативные показатели, для которых совпадали достоверность по критерию Фишера и информативность по СККДФ. Это: ФЖЕЛ%, ОФВ1%, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ%), сатурация кислорода в крови, выдыхаемый монооксид углерода, частота ОРИ в год, кашель и отделение мокроты. И для выявления их чувствительности и специфичности далее был проведен ROC-анализ для оценки чувствительности и специфичности наиболее значимых и информативных показателей по группам и в целом (таблица 30).

Графики средних, минимума и максимума с критерием Фишера, р-значимостью и площадью под кривой AUROC для двенадцати критериев представлены на рисунках 2 -13.

Таблица 30 – Площадь по кривой AUROC для клинико-функциональных критериев по группам и в целом (M±m)*

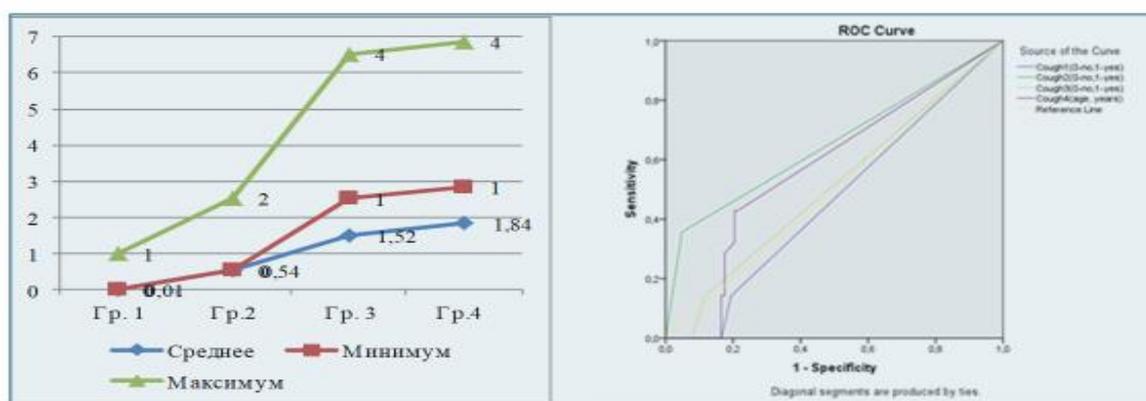
Критерии	Гр. I	Гр. II	Гр. III	Гр. IV
Частота ОРИ в год	0,645±0,080	0,692±0,220	0,676±0,093	0,692±0,220
Кашель	0,645±0,080	0,650±0,080	0,698±0,080	0,702±0,080
Мокрота	0,541±0,082	0,659±0,082	0,668±0,780	0,632±0,780
Индекс курения	-	0,752±0,101	-	0,875±0,139
Электронная аускультация	0,712±0,063	0,718±0,087	0,768±0,062	0,797±0,095
ОФВ1 %	0,895±0,132	0,869±0,146	0,861±0,106	0,869±0,146
ФЖЕЛ %	0,625±0,104	0,641±0,192	0,675±0,099	0,641±0,192
ОФВ1/ФЖЕЛ %	0,829±0,149	0,815±0,215	0,873 ±0,126	0,815±0,215
SaO ₂	0,575±0,116	0,632±0,204	0,672±0,109	0,632±0,204
СО	0,600±0,126	0,605±0,173	0,632±0,106	0,612±0,173
ААТ	0,653±0,096	0,683±0,132	0,668±0,091	0,683±0,132
Серпина-1	0,619±0,092	0,693±0,100	0,690±0,100	0,690±0,100

*Нулевая гипотеза: истинная площадь = 0,5.



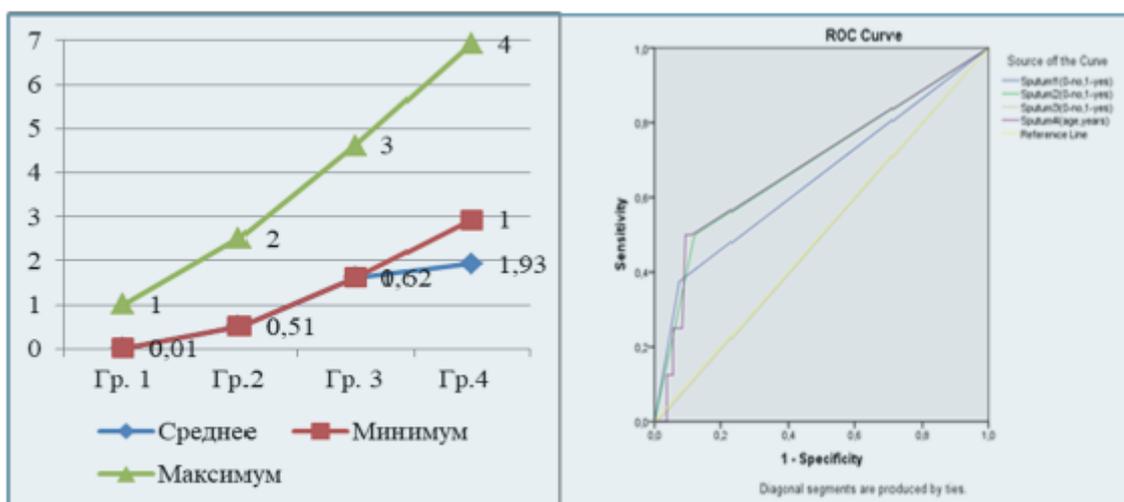
* Критерий Фишера (между группами): 17,43
 P-значимость (между группами): 0,001
 AUROC: 0,767±0,261

Рисунок 2 – Графики средних, минимума и максимума с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для частоты ОРИ в год



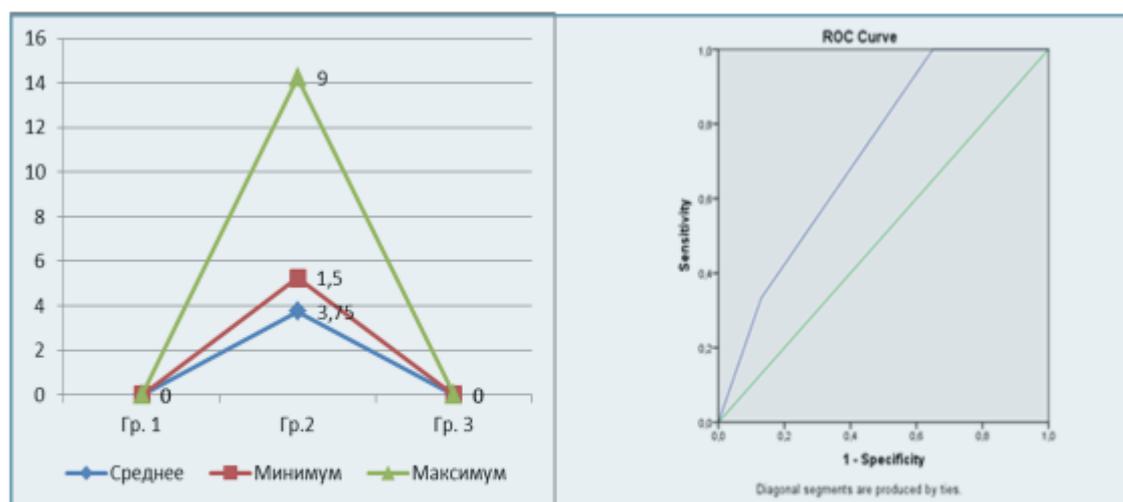
*Критерий Фишера (между группами): 6,160.
 P-значимость (между группами): 0,014
 AUROC: 0,700±0,289

Рисунок 3 – Графики средних, минимума и максимума с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC симптома кашля



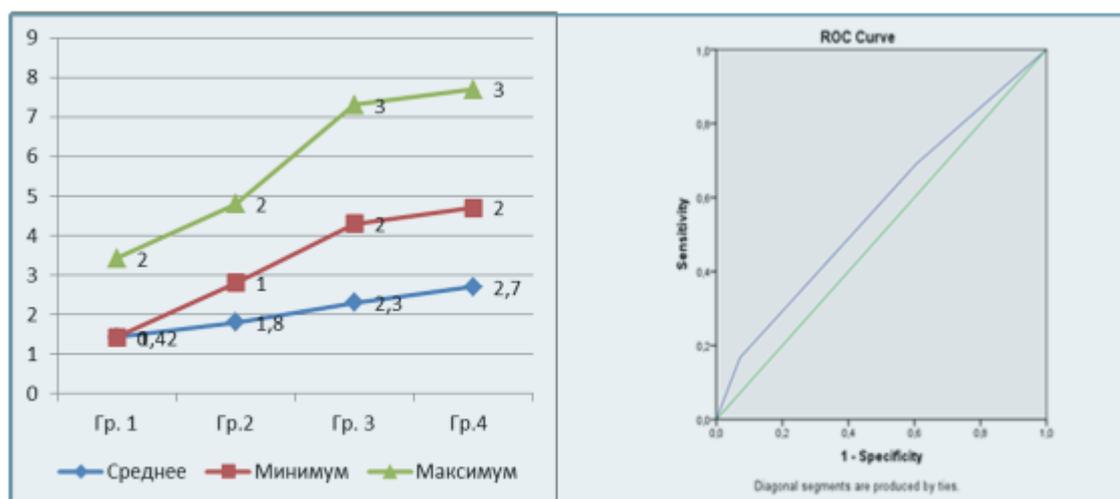
*Критерий Фишера (между группами): 5,820
 P-значимость (между группами): 0,017
 AUROC: 0,650±0,289

Рисунок 4 – Графики средних, минимума и максимума, с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для симптома отделения мокроты



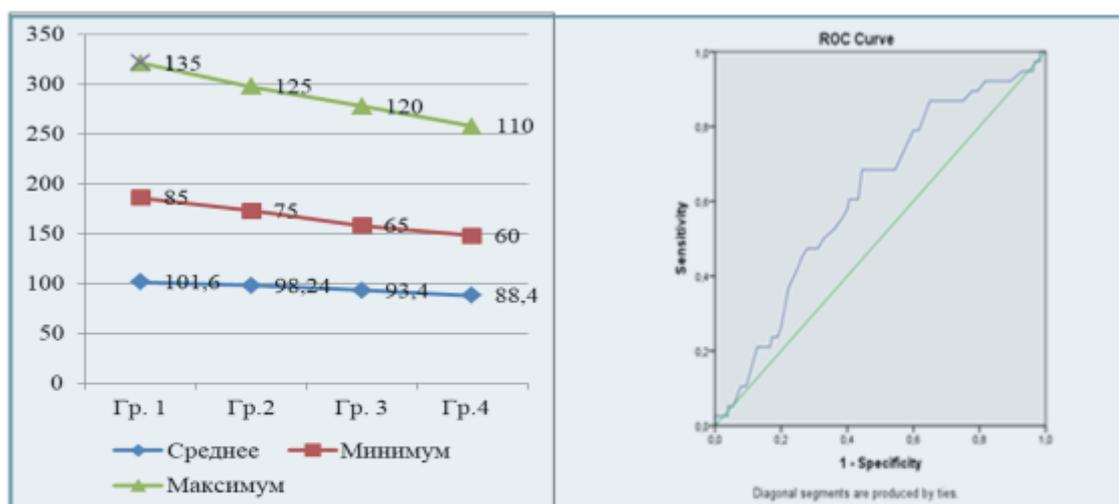
*Критерий Фишера (между группами): 87,469
 P-значимость (между группами): 0,001
 AUROC: 0,700±0,289

Рисунок 5 – Графики средних, минимума и максимума с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для индекса курения



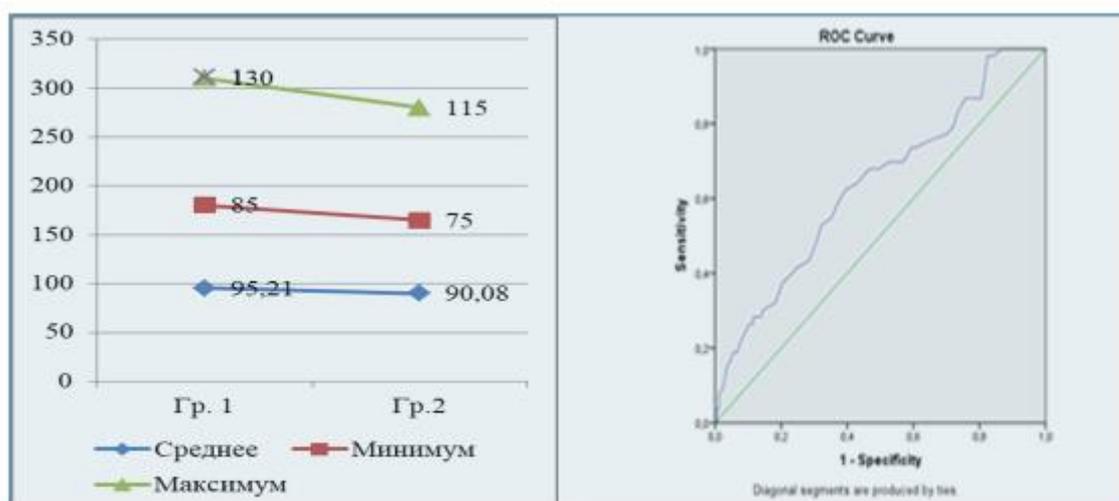
*Критерий Фишера (между группами): 3,951
 P-значимость (между группами): 0,001
 AUROC: 0,740±0,289

Рисунок 6 – Графики средних, минимума и максимума с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для электронной аускультации



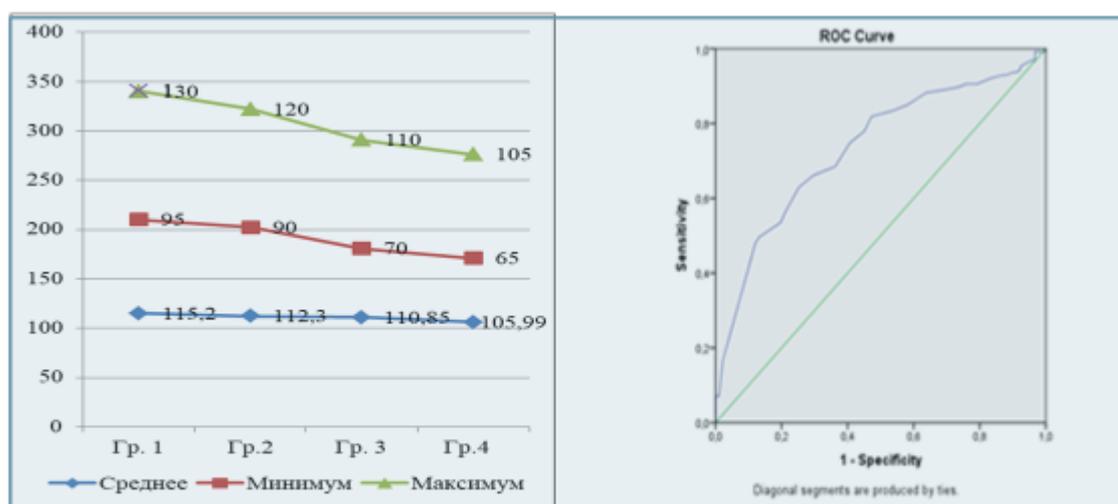
*Критерий Фишера (между группами): 5,616
 P-значимость (между группами): 0,001
 AUROC: 0,733±0,289

Рисунок 7 – Графики средних, минимума и максимума с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для ОФВ1



*Критерий Фишера (между группами): 8,530
 Р-значимость (между группами): 0,001
 AUROC: 0,600±0,354

Рисунок 8 – Графики средних, минимума и максимума с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для ФЖЕЛ



Критерий Фишера (между группами): 9,216
 Р-значимость (между группами): 0,001
 AUROC: 0,867±0,272

Рисунок 9 – Графики средних, минимума и максимума, с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для индекса Тиффно

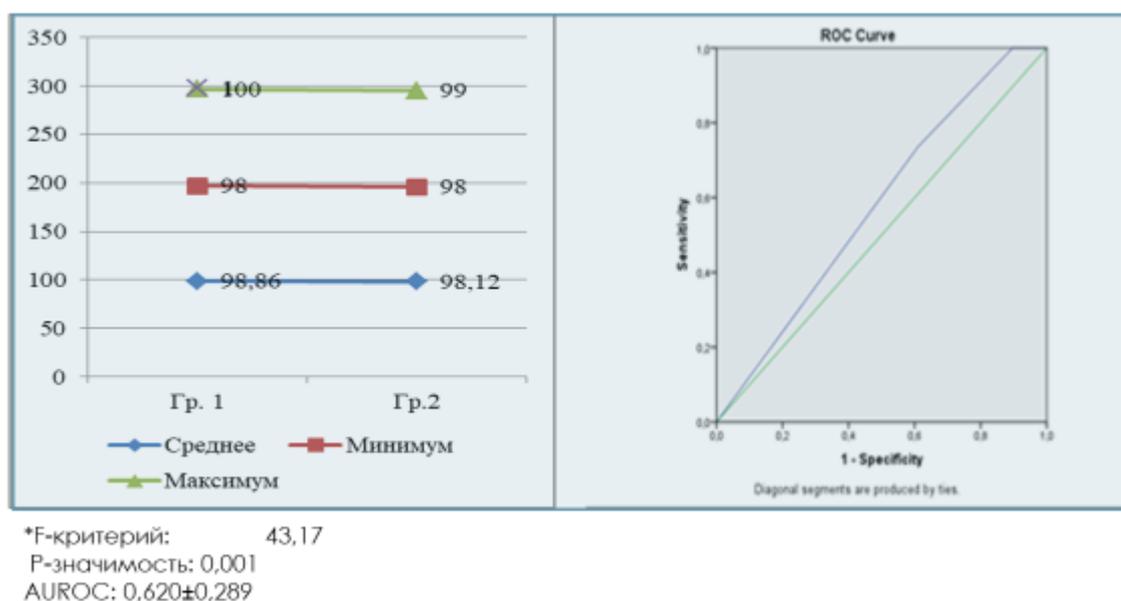


Рисунок 10 – Графики средних, минимума и максимума с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для SaO2

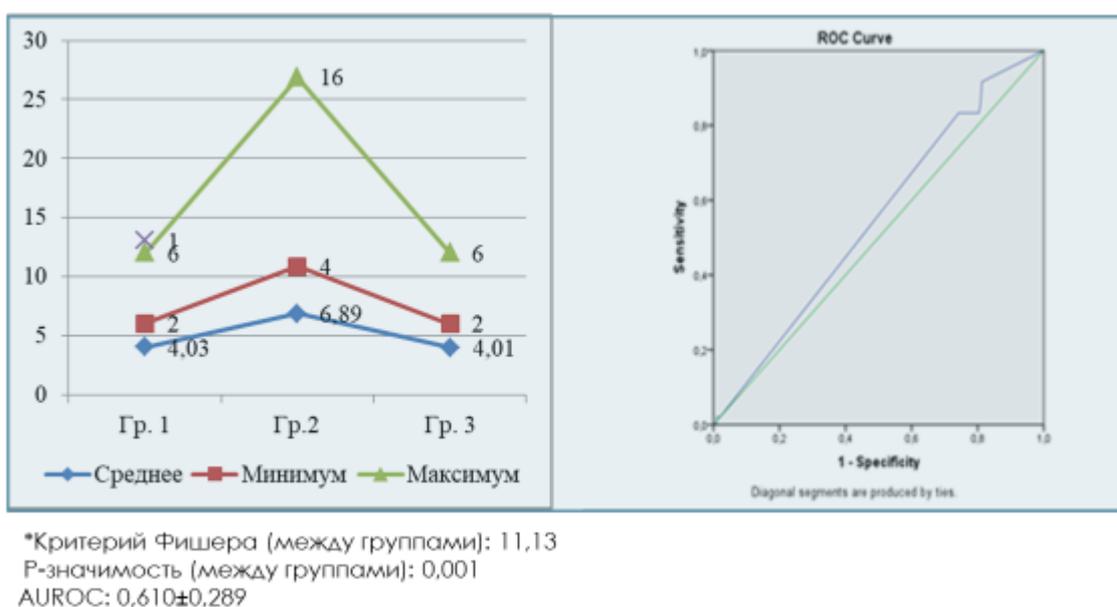
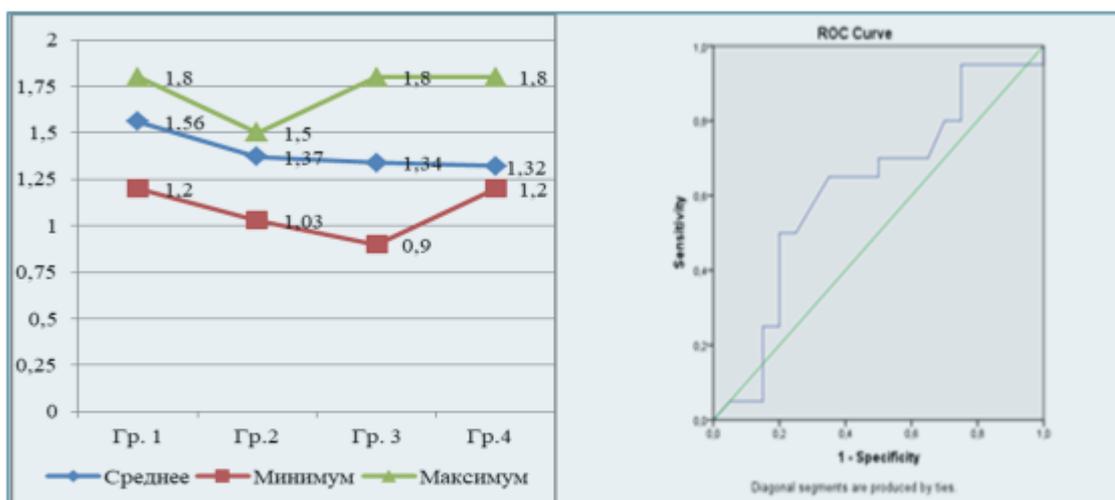
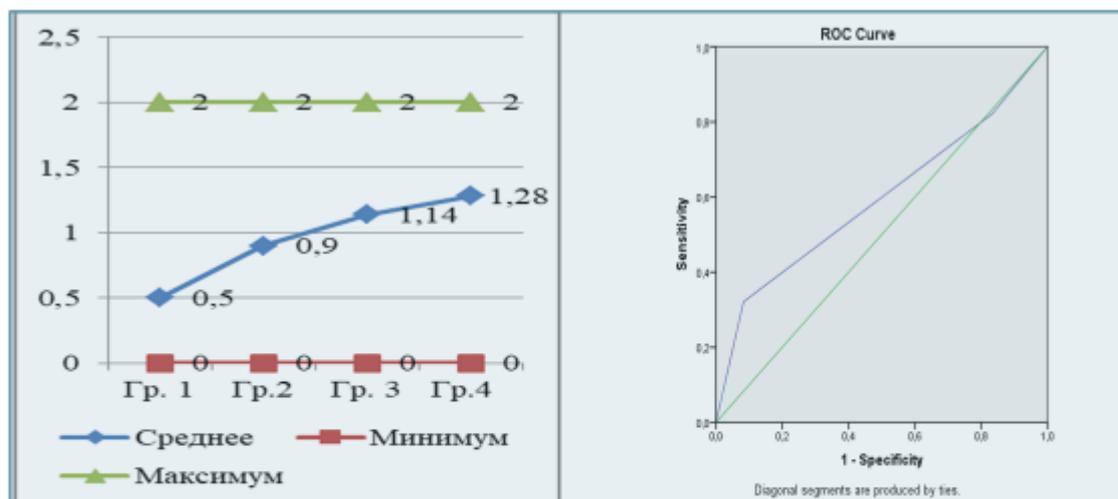


Рисунок 11 – Графики средних, минимума и максимума, с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для CO



*Критерий Фишера (между группами): 7,885
 P-значимость (между группами): 0,001
 AUROC: 0,683±0,132

Рисунок 12 – Графики средних, минимума и максимума, с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для ААТ



*Критерий Фишера (между группами): 4,328
 P-значимость (между группами): 0,015
 AUROC: 0,691±0,050

Рисунок 13 – Графики средних, минимума и максимума, с критерием Фишера, р-значимостью, Рос-кривой с площадью под кривой AUROC для Серпина-1 [24]

Статистический анализ выявил, что наиболее достоверными, информативными, чувствительными и специфичными показателями являлись: отделение мокроты, кашель, частота острых респираторных инфекций за год, индекс курения, электронный стетоскоп, ОФВ1 в процентах, ФЖЕЛ в процентах, ОФВ1/ФЖЕЛ в процентах, угарный газ (СО), сатурация кислорода (SaO₂), ААТ, SERPINE-1 [24].

На основании результатов проведенных исследований выработаны дифференциальные критерии оценки фенотип-риска, представленные в таблице тридцать один, а также алгоритм, позволяющий оценить прогностический уровень риска хронических болезней легких у подростков. Этот алгоритм включает в себя оценку анамнеза, учитывающий частоту острых респираторных инфекций за год, физикальное обследование с электронной аускультацией, генотипирование на альфа1-антитрипсин-серпина-1 для обоих полов. А также функциональное обследование по критериям: ФЖЕЛ%, ОФВ1%, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ%), уровень насыщения крови кислородом, концентрация выдыхаемого монооксида углерода [22].

4.2 Дифференцированная оценочная шкала

В таблице 32 отражены дифференциальные критерии прогностической оценки фенотип-риска по ХБЛ у лиц молодого возраста.

Фенотип 1: низкий риск. Частота острых респираторных инфекций – менее двух в год, индекс курения – 0, кашель (выраженность симптома от нуля до четырех баллов) – 0, мокрота (выраженность симптома от нуля до четырех баллов) – 0, электронная аускультация (выраженность акустических шумов от нуля до трех баллов) – 0 (норма, везикулярное дыхание), ОФВ1% \geq 100% от должного, ФЖЕЛ% \geq 95% от должного, ОФВ1/ФЖЕЛ % \geq 115% от должного, сатурация кислорода, проценты \geq 98 % (98-100 %); СО <4 промилле; ААТ в пределах нормы \geq 1,5 и индекс полиморфизма по Серпина-1 \leq 0,5 [24].

Фенотип 2: умеренный риск. Частота острых респираторных инфекций за год ≤ 5 , индекс курения $> 2 < 5$, кашель (выраженность симптома от нуля до четырех баллов) > 2 баллов, мокрота (выраженность симптома от нуля до четырех баллов) > 2 баллов, электронная аускультация (выраженность акустических шумов от нуля до трех баллов) – 0-1 балл (норма, везикулярное дыхание или слабовыраженные респираторные шумы); ОФВ1% $\leq 98\%$ от долж.; ФЖЕЛ% $\geq 90\%$ от долж.; ОФВ1/ФЖЕЛ % $\geq 112\%$ от долж.; SaO₂ $\geq 98\%$ (98-99 %); СО, $\geq 4 < 6$ промилле, Альфа1-антитрипсин (референсные значения 0,85-2 г/л) ААТ в пределах нормы – 1,5-1,3; Серпина-1 (индекс полиморфизма: 0-2) – индекс полиморфизма по Серпина-1 $\leq 0,9$ [24].

Фенотип 3: высокий риск. Частота острых респираторных инфекций за год ≤ 6 в год, индекс курения $> 5 < 8$, кашель (выраженность симптома от нуля до четырех баллов) > 3 баллов, мокрота (выраженность симптома от нуля до четырех баллов) > 3 баллов, электронная аускультация (выраженность акустических шумов от нуля до трех баллов) – 1-2 балла (слабовыраженные респираторные шумы или умеренные респираторные шумы); ОФВ1% $\geq 95\%$ от долж.; ФЖЕЛ% $\geq 85\%$ от долж.; ОФВ1/ФЖЕЛ% $\geq 110\%$ от долж.; SaO₂ $\geq 98\%$ (95-99 %); СО, промилле ≥ 6 промилле; Альфа1-антитрипсин (референсные значения 0,85-2 г/л) ААТ – нижняя граница нормы $\leq 1,3$, Серпина-1 (индекс полиморфизма от нуля до двух) – индекс полиморфизма по Серпина-1 ≥ 1 [24].

Фенотип 4: крайне высокий риск. крайне высокий риск. Частота острых респираторных инфекций за год ≥ 7 , индекс курения ≥ 9 , кашель (выраженность симптома от нуля до четырех баллов) ≥ 4 баллов, мокрота (выраженность симптома от нуля до четырех баллов) ≥ 4 баллов, электронная аускультация (выраженность акустических шумов от нуля до трех баллов) – 2-3 балла (умеренные или сильные респираторные шумы), ОФВ1 % ≥ 88 процентов от должного; ФЖЕЛ % ≥ 80 процентов от должного, ОФВ1/ФЖЕЛ % ≥ 105 процентов от должного, сатурация кислорода $\leq 97\%$ (94-98 %); СО, промилле $> 6 < 16$ промилле; Альфа1-антитрипсин

(референсные значения: 0,85-2 г/л) ААТ – нижняя граница нормы $\leq 0,9$, Серпина-1 (индекс полиморфизма: 0-2) – индекс полиморфизма по Серпина-1 ≥ 1 [24].

Таблица 31 – Дифференциальные критерии оценки фенотипов риска по ХБЛ [24]

Дифференциальные признаки (критерии)	Фенотип 1- низкий риск	Фенотип 2- умеренный риск	Фенотип 3 высокий риск	Фенотип 4 крайне высокий риск
Основные критерии				
Частота ОРИ в год	< 2 в год	≤ 4 в год	≤ 5 в год	≥ 6 в год
Кашель (выраженность симптома 0-4 балла)	0	≤ 2 баллов	≤ 3 баллов	≥ 4 баллов
Мокрота (выраженность симптома 0-4 балла)	0	≤ 2 баллов	≤ 3 баллов	≥ 4 баллов
Электронная аускультация (выраженность акустических шумов 0-3 балла)	0 баллов (норма, везикулярное дыхание)	≤ 1 балла (норма, везикулярное дыхание или респираторные шумы легкой степени выраженности)	≤ 2 баллов (респираторные шумы легкой или умеренной степени выраженности)	≥ 3 баллов (респираторные шумы умеренной или сильной выраженности)
ОФВ1%	$\geq 100\%$ от долж.	$\leq 98\%$ от долж.	$\geq 95\%$ от долж.	$\geq 88\%$ от долж.
ФЖЕЛ%	$\geq 95\%$ от долж.	$\geq 90\%$ от долж.	$\geq 85\%$ от долж.	$\geq 80\%$ от долж.
ОФВ1/ФЖЕЛ %	$\geq 115\%$ от долж.	$\geq 112\%$ от долж.	$\geq 110\%$ от долж.	$\geq 105\%$ от долж.
SaO ₂ , %	$\geq 98\%$ (98-100 %)	$\geq 98\%$ (98-99 %)	$\geq 98\%$ (95-99%)	$\leq 97\%$ (94-98 %)
СО выд., ммоль/л	0 ммоль/л	< 4 ммоль/л	≥ 4 ммоль/л	≥ 6 ммоль/л
Индекс курения	0	0	0	≥ 1
Дополнительные критерии				

Продолжение таблицы 31

Альфа1-антитрипсин (референсные значения 0,85-2 г/л)	ААТ в пределах нормы, $\geq 1,5$	ААТ в пределах нормы, 1,5-1,3	ААТ-нижняя граница нормы, $\leq 1,3$	ААТ-нижняя граница нормы $\leq 0,9$
Серпина-1 (индекс полиморфизма 0-2)	Индекс полиморфизма по Серпина-1 $\leq 0,5$	Индекс полиморфизма по Серпина-1 $\leq 0,9$	Индекс полиморфизма по Серпина-1 ≥ 1	Индекс полиморфизма по Серпина-1 ≥ 1

4.3 Компьютерная программа

В результате проведенных исследований были определены ключевые критерии дифференциальных групп риска по прогнозированию хронических болезней легких. К ним относятся отделение мокроты, кашель, частота острых респираторных инфекций за год, курение, электронный стетоскоп, ОФВ1%, ФЖЕЛ%, ОФВ1/ФЖЕЛ %, СО, О2, ААТ и SERPINE-един. Указанные критерии легли в основу разработки компьютерной программы «Оценка прогностической степени риска ХБЛ у подростков». Программа предназначена для оценки степени риска хронических болезней легких на основании ключевых критериев дифференциальных групп риска по прогнозу ХБЛ. Чтобы оценить фенотип и степень риска ХБЛ у конкретного пациента, пользователю необходимо ввести вышеуказанные данные в программу [24]. Кроме непосредственного определения прогноза, программа имеет дополнительные функции:

- сохранить протокол работы программы в формате OpenDocument;
- очистить значение показателей для последующего заполнения.

Тип реализующей ЭВМ: РС (персональная ЭВМ)

Язык программирования: Free Pascal

Операционная система: Windows XP, Windows 7, Windows 8, Windows 10

Объем программы для ЭВМ: 23 Мб

Таким образом, проведенные исследования и детальный статистический анализ дали возможность выявить наиболее достоверные, информативные, чувствительные и специфичные показатели, позволяющие установить прогнозируемую степень риска развития ХБЛ среди лиц молодого возраста [24]. Сюда относятся следующие показатели: кашель, отделение мокроты, частота острых респираторных инфекций за год, индекс курения, данные электронной аускультации, ОФВ1%, ФЖЕЛ%, отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ%, СО, SaO₂, ААТ, SERPINE-1 [24]. Полученные результаты легли в основу разработки дифференциальных критериев оценки фенотипов риска ХБЛ у молодых людей и алгоритма прогнозирования риска ХБЛ у молодых людей. Данные критерии дают возможность, основываясь на текущем респираторном статусе и с учетом комплекса анамнестических, клинико- функциональных и генетических параметров, наиболее точно определить степень риска обратимых поражений легких у молодых людей разных фенотипов прогностического риска по ХБЛ [24].

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ МИКРОКЛИМАТОМ ГАЛОКАМЕРЫ И СПЕЛЕОКАМЕРЫ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА РИСКА

5.1 Оценка динамики функциональных показателей для разных фенотипов, в зависимости от методики воздействия микроклиматом (галотерапия, спелеотерапия)

Как уже упоминалось в предыдущих главах, были сформулированы критерии для четырех фенотипов риска. Затем с использованием компьютерной программы были проанализированы данные 177 пациентов на этапе их поступления в санаторий, вследствие чего установлено, что все пациенты относились к двум фенотипам: 2 и 3. Это представляется вполне закономерным, в силу того, что фенотип 1 относится к практически здоровым лицам, которые обычно не рассматриваются как нуждающиеся в лечебных мероприятиях как гр. здоровья 1-2, а фенотип 4 как правило имеет противопоказания для санаторно-курортного лечения ввиду развернутой клиники ХБЛ и редких ремиссий, этому фенотипу наиболее показан госпитальный этап лечения, в том числе медицинской реабилитации, в стационарных условиях.

В начале и в конце программы лечения на базе санатория пациенты сравнивались по разным показателям, в том числе: вариабельность ПСВ в течение недели, ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, МОС75-50-25, электронная аускультация, клиническая симптоматика (кашель, одышка, отделение мокроты), концентрация выдыхаемых газов (СО и NO), анализ показателей качества жизни по данным опросника, созданного на базе русскоязычной версии SF-10, учитывающего как физический, так и психологический аспекты здоровья, а также степень социальной активности [23].

По результатам анализа функциональных показателей по итогам санаторно-курортного лечения с применением искусственной климатотерапии, было установлено следующее [23]. В целом, на фоне лечения с применением галотерапии (с активной генерацией ионов), пациенты второго фенотипа характеризовались лучшей динамикой ПСВ в течение недели, по сравнению с пациентами, получавшими пассивную климатотерапию в спелеокамере. Также отмечался более высокий прирост ПСВ в процентах от должного, а выраженность респираторных шумов при электронной аускультации была ниже среди пациентов, проходивших галотерапию (таблица 32) [23]. Затем показатели были проанализированы в зависимости от пола, который показал нижеследующее.

Таблица 32 – Сравнение (по t-критерию Стьюдента) средних значений функциональных показателей для Фенотипа 2, в целом, в зависимости от методики воздействия микроклиматом (спелео-галотерапия), $M \pm m^*$ [23]

Показатели	$M \pm m$ (спелеотерапия)	$M \pm m$ (галотерапия)
ПСВ вар., исх., % за нед.	20,99±1,54	22,3132±1,78961
ПСВ вар., фин. % за нед.*	10,89±1,62*	7,29±0,98*
ОФВ1 - исх., л	2,36±0,09	2,3028±0,11
ОФВ1 - фин., л	2,34±0,10	2,34±0,11
ОФВ1 - исх., % от долж.	99,32±1,65	99,74±2,04
ОФВ1 - фин., % от долж.	99,80±1,73	102,41±1,87
ФЖЕЛ - исх., л	2,66±0,11	2,57±0,13
ФЖЕЛ - фин., л	2,61±0,12	2,59±0,13
ФЖЕЛ - исх., % от долж.	94,65±1,85	94,00±1,97
ФЖЕЛ - фин., % от долж.	93,75±2,15	94,38±1,61
ПСВ - исх., л	25,32±10,21	11,87018±8,52
ПСВ - фин., л	32,92±12,88	29,74070±16,66
ПСВ - исх., % от долж.	88,73±1,88	85,00±2,139
ПСВ - фин., % от долж.*	82,72±1,23*	90,00±2,52*
ОФВ1/ФЖЕЛ - исх., %	89,34±1,06	90,62±1,41
ОФВ1/ФЖЕЛ - фин., %	90,70±0,88	92,30 ±1,20
ОФВ1/ФЖЕЛ - исх. % от долж.	105,89±1,25	106,79±1,71
ОФВ1/ФЖЕЛ - фин. % от долж.	107,47 ±1,04	109,35±1,42

Продолжение таблицы 32

MEF75 – исх., л	4,33±0,17	4,1685±0,199
МОС75 - фин., л	4,28±0,18	4,4838±0,24
MEF75 - исх., % от долж.	97,13±2,54	94,59 ±3,50
МОС75 - фин., % от долж.	95,70±2,51	100,70±3,59
MEF50 - исх.,л	2,97±0,14	2,987±0,17
МОС50 - фин.,л	3,06±0,12	3,1551±0,179
MEF50 - исх., % от долж.	87,58±2,92	88,15±3,57
МОС50 - фин., % от долж.	90,68±2,65	93,27±4,02
MEF25- исх.,л	1,62±0,09	1,6238±0,12
МОС25 - фин.,л	1,67±0,08	1,7059±0,09
MEF25 - исх., % от долж.	91,79±4,13	91,77±4,80
МОС25 - фин.,% от долж.	95,40±3,55	96,35±4,07
ЭА - исх.	0,81±0,08	0,84±0,091
ЭА - фин.,баллы*	0,05±0,02*	0,01±0,001*
Кашель - исх., баллы	0,38±0,06	0,26±0,07
Кашель - фин., баллы	0,02±0,001	0,01±0,001
Мокрота - исх., баллы	0,03±0,002	0,01±0,001
Мокрота - фин., баллы	0,02±0,01	0
Одышка - исх., баллы	0,30±0,05	0,10±0,05
Одышка - фин., баллы	0,01±0,001	0
СО выд. исх., ммоль/л	2,50±0,33	2,36±0,32
СО выд. фин. ,ммоль/л	0,01±0,001	0
SaO ₂ - исх.,%	97,40±0,11	97,92±0,14
SaO ₂ - фин.,%	98,62±0,06	98,64 ±0,08
NO выд. исх., ммоль/л	2,66±0,35	2,36±0,26
NO выд. фин., ммоль/л	0,07±0,04	0,05± 0,04

*При $p \geq 0,05$ (ДИ \geq 95%).

Динамика снижения недельной вариабельности ПСВ на фоне дополнения лечения галотерапией сохранялась, но более выражено снижалась у лиц мужского пола [23]. В то же время отмечался прирост значений ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекса

Тиффно, МОС 25-75 л и МОС 50 среди лиц мужского пола (таблица 33) на фоне галотерапии [23].

Таблица 33 – Сравнение функциональных показателей по полу фенотипа 2, в зависимости от методики воздействия микроклиматом (спелео-галотерапия), $M \pm m^*$ [23]

Показатели	Пол	Спелеотерапия	Галотерапия
ПСВ вар. - исх., % за нед.	М	18,09±2,08	24,39±3,48
	Ж	23,89±2,19	20,89±1,86
ПСВ вар., фин., % за нед. *	М	12,19±2,87*	5,06±0,89*
	Ж	9,96±1,92	9,52±1,66
ОФВ1 - исх., л	М	2,62±0,15	2,22±0,16
	Ж	2,11±0,12	2,35±0,15
ОФВ1 - фин., л*	М	2,10±0,12*	2,70±0,16*
	Ж	2,27±0,18	2,38±0,13
ОФВ1 - исх., %	М	99,20±1,67	96,47±2,07
	Ж	99,44±2,81	101,79±3,01
ОФВ1 - фин., %	М	98,55±1,96	99,08±2,77
	Ж	100,97±2,81	104,21±2,42
ФЖЕЛ - исх., л	М	2,95±0,17	2,56±0,19
	Ж	2,38±0,15	2,57±0,17
ФЖЕЛ - фин., л*	М	2,37±0,22*	3,00±0,19 *
	Ж	2,36±0,14	2,59±0,16
ФЖЕЛ - исх., %	М	93,20±1,85	93,07±3,20
	Ж	96,00±3,16	94,58±2,55
ФЖЕЛ - фин., %	М	90,41±2,10	93,46±2,78
	Ж	96,87±3,62	94,88±1,99
ПСВ - исх., л	М	26,38±14,67	10,39±10,11
	Ж	24,34±14,46	12,78±12,48
ПСВ - фин., л	М	31,67±21,79	52,54±35,67
	Ж	34,10±14,75	17,38±17,07
ПСВ - исх., %	М	82,90±2,47	81,73±2,78
	Ж	84,50±2,85	87,04±2,97

Продолжение таблицы 33

ПСВ - фин.,%	М	82,03±3,78	85,31±4,18
	Ж	83,39±2,54	91,75±3,11
ОФВ1/ФЖЕЛ - исх.,л*	М	87,80±2,23*	92,38±1,76*
	Ж	89,07±1,13	89,59±1,78
ОФВ1/ФЖЕЛ - фин.,л	М	91,14±1,09	89,08±1,87
	Ж	90,29±1,38	94,04±1,45
ОФВ1/ФЖЕЛ - исх., %*	М	102,93±2,76*	109,21±2,06*
	Ж	105,63±1,34	106,13±2,10
ОФВ1/ФЖЕЛ - фин.,%	М	108,07±1,29	105,54±2,21
	Ж	106,90±1,64	111,42±1,71
МОС75 -исх., л	М	4,67±0,25	3,71±0,22
	Ж	4,01±0,22	4,45±0,28
МОС75 -фин., л*	М	4,05±0,34*	4,71±0,32*
	Ж	3,90±0,22	4,69±0,27
МОС75 -исх., %	М	97,20±2,97	89,07±5,07
	Ж	97,06±4,11	98,04±4,67
МОС75 -фин., %	М	96,79±3,26	95,54±5,41
	Ж	94,68±3,85	103,50±4,69
МОС50 -исх., л	М	2,57±0,19	3,22±0,18
	Ж	2,75±0,21	3,24±0,23
МОС50 -фин., л*	М	2,71±0,21*	3,39±0,19*
	Ж	2,72±0,15	3,23±0,24
МОС50 -исх., %*	М	81,07±4,50*	92,58±4,92*
	Ж	85,56±4,99	89,73±2,91
МОС50-фин., %	М	95,10±3,44	85,38±4,99
	Ж	86,55±03,92	97,54±5,45
МОС25-исх., л	М	1,68±0,12	1,46±0,16
	Ж	1,57±0,13	1,72±0,14
МОС25 -фин., л	М	1,83±0,11	1,50±0,13
	Ж	1,52±0,10	1,81±0,12
МОС25-исх., %	М	90,07±4,34	89,00±6,86
	Ж	93,41±6,96	93,50±6,60
МОС25 - фин., %*	М	89,48±5,30*	101,72±4,48*
	Ж	88,32±5,30	98,38±5,44

Продолжение таблицы 33

ЭА исх., баллы	М	0,90±0,12	0,67±0,18
	Ж	0,72±0,121	0,49±0,09
ЭА фин., баллы	М	0,03±0,03	0
	Ж	0,06±0,04	0
Кашель исх., баллы	М	0,32±0,09	0,40±0,13
	Ж	0,44±0,10	0,27±0,07
Кашель фин., баллы	М	0	0
	Ж	0,03±0,03	0
Мокрота исх.,баллы	М	0	0
	Ж	0,06±0,04	0
Мокрота фин., баллы	М	0,07±0,05	0
	Ж	0	0
Одышка исх.,баллы	М	0,25±0,08	0,13±0,09
	Ж	0,28±0,08	0,08±0,05
Одышка фин., баллы	М	0	0
	Ж	0	0
СО выд.исх.,промилле	М	2,62±0,51	2,73±0,54
	Ж	2,38±0,46	2,13±0,38
СО выд., фин.,промилле	М	0	0
	Ж	0	0
SaO ₂ , исх.,%	М	97,46±0,16	97,73±0,22
	Ж	97,33±0,16	98,04±0,18
SaO ₂ , фин, %	М	98,68±0,09	98,67±0,12
	Ж	98,57±0,09	98,63±0,10
NO исх., выд.,промилле	М	2,96±0,54	1,73±0,51
	Ж	2,37±0,46	1,13±0,27
NO фин.,выд.,промилле	М	0,07±0,07	0,07±0,04
	Ж	0,07±0,07	0,04±0,02

*При $p \geq 0,05$ (ДИ \geq 95%).

После этого был проведен анализ показателей для третьего фенотипа (таблица 34) на фоне дополнения лечения в санатории СПТ и ГЛТ, в целом. Установлено, что хотя все показали перетерпели позитивную динамику как у

пациентов получавших галотерапию, так и у получавших спелеотерапию, однако достоверных различий выявлено не было, что по-видимому связано с более выраженной стадией хронизации воспалительного процесса у данных обследуемых [23].

Таблица 34 – Сравнение (по t-критерию Стьюдента) средних значений функциональных показателей для фенотипа 3, в зависимости от методики воздействия микроклиматом (спелео-галотерапия), $M \pm m^*$ [23]

Показатели	$M \pm m$ (спелеотерапия)	$M \pm m$ (галотерапия)
ПСВ исх., % за нед.	20,42 \pm 1,87	23,66 \pm 2,35
ПСВ фин., % за нед.	10,45 \pm 1,93	13,26 \pm 2,05
ОФВ1 исх., л	2,38 \pm 0,12	2,15 \pm 0,11
ОФВ1 фин., л	2,36 \pm 0,12	2,32 \pm 0,11
ОФВ1 исх., % от долж.	99,77 \pm 2,245	95,56 \pm 2,772
ОФВ1 фин., % от долж.	101,24 \pm 2,62	104,66 \pm 2,93
ФЖЕЛ исх., л	6,53 \pm 3,87	2,47 \pm 0,12
ФЖЕЛ фин., л	2,68 \pm 0,14	2,5853 \pm 0,12
ФЖЕЛ исх., % от долж.	92,48 \pm 2,347	92,25 \pm 2,43
ФЖЕЛ фин., % от долж.	96,38 \pm 2,39	98,41 \pm 2,11
ПСВ исх., л	50,98 \pm 19,52	21,36 \pm 12,02
ПСВ фин., л	16,10 \pm 9,49	55,54 \pm 24,15
ПСВ исх., % от долж.	84,20 \pm 2,33	77,47 \pm 2,43
ПСВ фин., % от долж.	84,50 \pm 2,98	84,78 \pm 2,96
ОФВ1/ФЖЕЛ исх., %	90,30 \pm 1,04	87,81 \pm 1,62
ОФВ1/ФЖЕЛ фин., %	88,67 \pm 1,17	89,94 \pm 1,33
ОФВ1/ФЖЕЛ - исх., % от долж.	107,09 \pm 1,24	103,94 \pm 1,92
ОФВ1/ФЖЕЛ - фин., % от долж.	104,93 \pm 1,38	106,44 \pm 1,58
МЕФ75 исх., л	4,36 \pm 0,22	3,77 \pm 0,19
МОС75 фин., л	4,17 \pm 0,21	4,08 \pm 0,22
МЕФ75 исх., % от долж.	97,30 \pm 3,07	87,75 \pm 3,93
МОС75 фин., % от долж.	95,81 \pm 4,06	95,91 \pm 4,15
МЕФ50 исх., л	3,0577 \pm 0,16242	2,6803 \pm 0,15
МОС50 фин., л	2,94 \pm 0,166	2,9031 \pm 0,18
МЕФ50 исх., % от долж.	90,75 \pm 3,16	82,13 \pm 4,41

Продолжение таблицы 34

МОС50 фин., % от долж.	89,52± 4,18	90,06 ±4,96
МЕФ25 исх., л	1,641 ±0,11	1,47 ±0,09
МОС25 фин., л	1,60±0,11	1,68 ±0,10
МЕФ25 исх., % от долж.	94,20 ±5,29	86,19 ±4,90
МОС25 фин., % от долж.	94,67 ±5,91	101,41±6,24
ЭА исх.,баллы	0,93±0,11	0,87±0,15
ЭА фин.,баллы	0,09±0,04	0,06±0,04
Кашель исх.,баллы	0,47±0,11	0,59±0,1ё
Кашель фин.,баллы	0,12±0,04	0,03±0,03
Мокрота исх.,баллы	0,19±0,06	0,09±0,05
Мокрота фин.,баллы	0,05±0,032	0
Одышка-исх.,баллы	0,26±0,08	0,19±0,08
Одышка- фин.,баллы	0,02±0,023	0
СО выд. исх.,промилле	2,29±0,32	2,61±0,28
СО выд. фин., промилле	0	0
SaO2 исх.,%	97,63±0,13	97,87±0,11
SaO2 фин.,%	98,61±0,08	98,69±0,08
NO выд. исх.,промилле	2,05±0,362	1,66±0,31
NOвыд. фин., промилле	0,11±0,05	0,13±0,05

*При $p \geq 0,05$ (ДИ \geq 95%) [23].

При дифференцировке по половому признаку третьего фенотипа, в зависимости от применения спелео- или галотерапии также выявлена большая выраженность положительной динамики у лиц мужского пола, однако различия не были значимыми (таблица 35) [23].

Таблица 35 – Сравнение функциональных показателей по полу фенотипа 3, в зависимости от методики воздействия микроклиматом (спелео-галотерапия), $M \pm m^*$ [23]

Показатели	Пол	Спелеотерапия	Галотерапия
ПСВ вар. - исх., % за нед.	М	19,19±2,54	19,19±2,54
	Ж	22,81±2,43	22,81±2,43

Продолжение таблицы 35

ПСВ вар., - фин., % за нед.	М	12,24±2,73	12,24±2,73
	Ж	6,98±1,84	6,98±1,84
ОФВ1 - исх., л	М	2,53±0,16	2,53±0,16
	Ж	2,10±0,14	2,10±0,14
ОФВ1 - фин., л	М	2,48±0,15	2,48±0,17
	Ж	2,13±0,15	2,48±0,05
ОФВ1 - исх., %	М	99,86±3,13	99,86±03,13
	Ж	99,60±2,73	99,60±2,73
ОФВ1 - фин., %	М	101,26±3,82	101,26±3,82
	Ж	101,20±2,70	101,20±2,70
ФЖЕЛ - исх., л	М	8,72±5,87	8,72±5,87
	Ж	2,31±0,15	2,31±0,15
ФЖЕЛ - фин., л	М	2,87±0,2	2,87±0,20
	Ж	2,34±1,3	2,34±0,13
ФЖЕЛ - исх., %	М	91,83±5,87	91,83±3,22
	Ж	93,73±3,05	93,73±3,05
ФЖЕЛ - фин., %	М	96,70±3,21	96,70±3,21
	Ж	95,80±3,48	95,80±3,48
ПСВ - исх., л	М	77,21±28,57	77,21±28,57
	Ж	76,21±28,51	78,21±28,55
ПСВ - фин., л	М	36,34±5,79	36,34±5,79
	Ж	33,65±4,35	33,65±4,35
ПСВ - исх., %	М	82,86±3,15	82,86±3,15
	Ж	86,80±3,07	86,80±3,07
ПСВ - фин., %	М	81,70±4,25	81,70±3,94
	Ж	89,53±1,45	89,53±4,25
ОФВ1/ФЖЕЛ - исх., %	М	89,90±1,26	89,90±1,26
	Ж	91,07±1,87	91,07±1,87
ОФВ1/ФЖЕЛ - фин., %	М	87,44±6,00	87,44±1,45
	Ж	90,87±1,91	90,87±1,91
ОФВ1/ФЖЕЛ - исх., % от долж.	М	106,66±1,54	106,66±1,54
	Ж	107,93±2,16	107,93±2,16
ОФВ1/ФЖЕЛ - фин., % от долж.	М	103,48±1,72	103,48±1,72
	Ж	107,53±2,25	107,53±2,25

Продолжение таблицы 35

МОС75 - исх., л	М	4,44±0,29	1,60±0,29
	Ж	4,21±0,32	1,26±0,32
МОС75 - фин., л	М	4,19±0,27	4,19±0,27
	Ж	4,14±0,35	4,14±0,35
МОС75 - исх., %	М	96,10±4,34	23,38±4,34
	Ж	99,60±3,45	13,38±3,45
МОС75 - фин., %	М	94,96±5,83	94,96±5,83
	Ж	97,33±4,58	97,33±4,58
МОС50 - исх., л	М	3,16±0,21	3,16±0,21
	Ж	2,84±0,22	2,84±0,22
МОС50 - фин., л	М	3,01±0,22	3,01±2,2
	Ж	2,82±0,24	2,82±2,4
МОС50 - исх., %	М	91,93±4,30	23,20±4,30
	Ж	88,47±4,21	16,34±4,21
МОС50 - фин., %	М	90,89±6,05	90,89±6,05
	Ж	87,07±4,55	87,07±4,55
МОС25 - исх., л	М	1,73±0,14	1,73±0,14
	Ж	1,45±0,18	1,45±0,18
МОС25 - фин., л	М	1,66±0,15	1,66±0,15
	Ж	1,49±0,16	1,49±0,16
МОС25 - исх., %	М	35,72±6,63	35,72±6,63
	Ж	32,10±8,28	32,10±8,28
МОС25 - фин., %	М	98,74±8,15	98,74±8,15
	Ж	87,33±7,64	87,33±7,64
ЭА исх., баллы	М	1,07±0,14	1,07±0,14
	Ж	0,67±0,15	0,67±0,15
ЭА фин., баллы	М	0,14±0,6	0
	Ж	0,14±0,06	0
Кашель исх., баллы	М	0,55±0,14	0,55±0,14
	Ж	0,29±0,16	0,29±0,16
Кашель фин., баллы	М	0,17±0,07	0,14±0,07
	Ж	0	0
Мокрота исх., баллы	М	0,24±0,09	0,24±0,9
	Ж	0,07±0,07	0,07±0,07

Продолжение таблицы 35

Мокрота фин., баллы	М	0,07±0,04	0,07±0,4
	Ж	0	0
Одышка исх., баллы	М	0,28±0,09	0,28±0,09
	Ж	0,21±0,10	0,21±0,15
Одышка фин., баллы	М	0,03±0,01	0,03±0,03
	Ж	0	0
СО выд.исх., ммоль/л	М	2,52±1,95	2,52±0,40
	Ж	1,83±0,56	1,83±0,56
СО выд.фин., ммоль/л	М	0,407±0,01	0
	Ж	0	0
SaO ₂ - исх.,%	М	97,54±0,15	97,54±0,24
	Ж	97,83±0,24	97,83±0,11
SaO ₂ - фин, %	М	98,58±0,11	98,58±0,14
	Ж	98,67±0,14	98,67±0,45
NO выд.,исх., ммоль/л	М	2,27±0,45	2,27±0,57
	Ж	1,58±0,57	1,58±0,001
NO выд., фин., ммоль/л	М	0	0
	Ж	0	0

*При $p \geq 0,05$ (ДИ \geq 95%)

5.2 Оценка динамики показателей качества жизни для разных фенотипов, в зависимости от методики воздействия микроклиматом

В дополнение к функциональным показателям, также анализировались параметры качества жизни (КЖ), в части психического и физического здоровья. В целом, как по физическим, так и по социально-психическим компонентам КЖ, наблюдалась позитивная динамика на фоне лечения в санатории, без значимых различий для СПТ и ГЛТ (таблица 36) [23].

Таблица 36 – Сравнение (по t-критерию Стьюдента) средних значений показателей качества жизни (с помощью опросника, созданного на базе SF-10) для фенотипа 2, в зависимости от методики климатотерапии ($M \pm m^*$) в начале (Н) и в конце (Ф) лечения [23]

№	Вопросы	Период лечения	Спелеотерапия	Галотерапия
1	Как бы вы оценили состояние вашего здоровья (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	2,79±0,14	3,20±0,21
		Ф	2,21±0,18	2,40±0,25
2А	Ограничивали ли вас проблемы, связанные со здоровьем при выполнении действий, требующих физических усилий, например, при подвижных играх (катание на коньках, лыжах, велосипеде)? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	3,08±0,15	3,40±0,18
		Ф	3,37±0,14	3,50±0,12
2Б	Ограничивали ли вас проблемы, связанные со здоровьем при выполнении действий, требующих сгибания туловища или конечностей поднятия тяжестей и наклонов? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	3,37±0,13	3,45±0,19
		Ф	3,45±0,13	3,45±0,14

Продолжение таблицы 36

3	Ограничивали ли проблемы с физическим здоровьем выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе/колледже/вузе или общении с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	3,29±0,16	3,30±0,19
		Ф	3,47±0,14	3,45±0,17
4	Ограничивали ли эмоциональные и поведенческие проблемы выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе или общением с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	3,56±0,12	3,45±0,17
		Ф	3,71±0,11	3,60±0,11
5	Насколько сильные неприятные ощущения или физическую боль вы испытывали в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 6)	Н	1,67±0,157	2,20±0,27
		Ф	1,45±0,15	1,53±0,22
6	Насколько по вашему мнению вы довольны своими отношениями с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	1,47±0,17	1,75±0,28
		Ф	1,39±0,11	1,55±0,25
7	Насколько по вашему мнению вы были довольны жизнью в целом в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	1,42±0,17	1,75±0,28
		Ф	1,24±0,07	1,60±0,21
8	Как часто по вашему мнению вы испытывали чувства беспокойства или огорчения в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 5)	Н	4,11±0,16	4,10±0,15
		Ф	4,42±0,15	4,39±0,12

Продолжение таблицы 36

9	Как бы вы в целом охарактеризовали своё поведение по сравнению с поведением окружающих вас лиц? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	2,16±0,16	2,20±0,21
		Ф	2,11±0,15	2,10±0,19

*При $p \geq 0,05$ (ДИ \geq 95%).

У обоих полов (что подтверждалось в результате беседы как с самими пациентами, так и с их родителями) отмечалось улучшение качества жизни при применении ГЛТ, но с более выраженной динамикой у пациентов мужского пола (таблица 37) [23].

Такое улучшение общего состояния было обусловлено снижением неприятных физических ощущений, которые отмечалась в начале курса лечения в санатории, что подтверждается финальной положительной динамикой по вопросам №2А, 2Б, 3, 9 и вопросу №1 «Как бы вы оценили состояние вашего здоровья?» и вопросу №5 «Насколько сильные неприятные ощущения или физическую вы испытывали в течение последней недели?» [23].

Таблица 37 – Сравнение (по t-критерию Стьюдента) средних значений показателей КЖ (с помощью опросника, созданного на базе SF-10) для Фенотипа 2, в зависимости от пола при воздействии микроклиматом ($M \pm m^*$), в начале (Н) и в конце (Ф) лечения [23]

№	Вопросы	Период лечения	Пол	Спелеотерапия	Галотерапия
1	Как бы вы оценили состояние вашего здоровья? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	М	2,76±0,28	2,63±0,32
			Ж	2,82±0,15	3,58±0,23
		Ф	М	2,20±0,28	1,75±0,27*
			Ж	2,22±0,22	2,83±0,18*

Продолжение таблицы 37

2А	Ограничивали ли вас проблемы, связанные со здоровьем при выполнении действий, требующих физических усилий, например при подвижных играх (катание на коньках, лыжах, велосипеде)? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	М	3,05±0,20	3,50±0,32
			Ж	3,12±0,24	3,33±0,22
		Ф	М	3,45±0,19	3,63±0,30
			Ж	3,28±0,21	3,42±0,15
2Б	Ограничивали ли вас проблемы, связанные со здоровьем при выполнении действий, требующих сгибания туловища или конечностей, поднятия тяжестей и наклонов? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	М	3,24±0,18	3,75±0,25
			Ж	3,53±0,17	3,25±0,25
		Ф	М	3,45±0,17	3,50±0,26
			Ж	3,44±0,20	3,42±0,14
3	Ограничивали ли проблемы с физическим здоровьем выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе/колледже/вузе или общении с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	М	3,24±0,21	3,63±0,26
			Ж	3,35±0,24	3,08±0,26
		Ф	М	3,45±0,19	3,75±0,16
			Ж	3,50±0,20	3,25±0,25
4	Ограничивали ли эмоциональные и поведенческие проблемы, выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе/колледже/вузе или общением с друзьями в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	М	3,67±0,14	3,63±0,22
			Ж	3,65±0,21	3,42±0,26
		Ф	М	3,85±0,08	3,75±0,16
			Ж	3,56±0,20	3,42±0,14

Продолжение таблицы 37

5	Насколько сильные неприятные ощущения или физическую боль вы испытывали в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 6)	Н	М	1,33±0,17	1,50±0,35
			Ж	1,71±0,25	2,67±0,05
		Ф	М	1,50±0,19	1,00±0,001*
			Ж	1,50±0,22	1,92±0,33*
6	Насколько по вашему мнению вы были довольны своими отношениями с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	М	1,29±0,12	1,38±0,32
			Ж	1,53±0,19	1,75±0,18
		Ф	М	1,45±0,21	1,63±0,49
			Ж	1,50±0,27	1,83±0,34
7	Насколько по вашему мнению вы были довольны жизнью в целом в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	М	1,14±0,08	1,38±0,32
			Ж	1,35±0,12	1,75±0,22
		Ф	М	1,35±0,21	1,63±0,49
			Ж	1,50±0,27	1,83±0,34
8	Как часто по вашему мнению вы испытывали беспокойство или огорчение в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 5)	Н	М	4,10±0,28	4,13±0,22
			Ж	4,12±0,21	4,08±0,22
		Ф	М	4,60±0,15	4,13±0,29
			Ж	4,22±0,26	4,25±0,21
9	Как бы вы в целом охарактеризовали свое поведение по сравнению с поведением окружающих вас лиц? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	М	1,95±0,20	1,50±0,26
			Ж	2,29±0,22	2,67±0,22
		Ф	М	2,05±0,19	1,88±0,29
			Ж	2,28±0,25	2,25±0,25

*При $p \geq 0,05$ (ДИ \geq 95%).

Проведенный анализ по качеству жизни для третьего фенотипа в целом выявил отсутствие достоверных различий по СПТ и ГЛТ для показателей качества жизни (при общей положительной динамике последних) (таблица 38) [23].

Таблица 38 – Сравнение (по t-критерию Стьюдента) средних значений показателей КЖ (с помощью опросника, созданного на базе SF-10) для Фенотипа 3, в зависимости от методики воздействия микроклиматом ($M \pm m$)*, в начале (Н) и в конце (Ф) лечения [23]

№	Параметры	Период лечения	Спелеотерапия	Галотерапия
1	Как бы вы оценили состояние вашего здоровья? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	2,96±0,19	3,00±0,30
		Ф	2,05±0,21	2,00±0,30
2А	Ограничивали ли вас проблемы, связанные со здоровьем при выполнении действий, требующих физических усилий, например, при подвижных играх (катание на коньках, лыжах, велосипеде)? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	3,30±0,19	3,09±0,34
		Ф	3,36±0,18	3,36±0,31
2Б	Ограничивали ли вас проблемы, связанные со здоровьем при выполнении действий, требующих сгибания туловища или конечностей, поднятия тяжестей и наклонов? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	3,52±0,14	3,55±0,21
		Ф	3,45±0,17	3,55±0,28
3	Ограничивали ли проблемы с физическим здоровьем выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе/колледже/вузе или общении с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	3,22±0,19	3,09±0,32
		Ф	3,50±0,18	3,55±0,21
4	Ограничивали ли эмоциональные и поведенческие проблемы, выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе/колледже/вузе или общением с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	3,30±0,19	3,36±0,28
		Ф	3,55±0,17	3,45±0,28
5	Насколько сильные неприятные ощущения или физическую боль вы испытывали в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 6)	Н	1,87±0,25	2,18±0,42
		Ф	1,41±0,17	1,18±0,18

Продолжение таблицы 38

6	Насколько по вашему мнению вы были довольны своими отношениями с друзьями в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	1,48±0,19	1,45±0,16
		Ф	1,27±0,14	1,55±0,37
7	Насколько по вашему мнению вы были довольны жизнью в целом в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	1,48±0,22	1,64±0,20
		Ф	1,45±0,23	1,55±0,37
8	Как часто вы испытывали беспокойство или огорчение в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 5)	Н	4,09±0,21	3,82±0,23
		Ф	4,18±0,26	4,45±0,25
9	Как бы вы в целом охарактеризовали ваше поведение по сравнению с поведением окружающих вас людей? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	2,17±0,22	2,09±0,29
		Ф	1,77±0,13	2,27±0,27

*При $p \geq 0,05$ (ДИ \geq 95%).

Таблица 39 – Сравнение (по t-критерию Стьюдента) средних значений показателей КЖ (с помощью опросника, созданного на базе SF-10) для Фенотипа 3, в зависимости от пола при воздействии микроклиматом ($M \pm m$)*, в начале (Н) и в конце (Ф) лечения [23]

№	Вопросы	П-д леч-я	Пол	Спелео- тер-я	Гало-тер- я
1	Как бы вы оценили состояние вашего здоровья? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	М	3,07±0,26	3,07±0,26
			Ж	2,78±0,27	2,78±0,27
		Ф	М	2,21±0,23	0,89±0,23 *
			Ж	1,75±0,41	1,96±0,41
2А	Ограничивали ли вас проблемы, связанные со здоровьем при выполнении действий, требующих физических усилий, например, при подвижных играх (катание на коньках, лыжах, велосипеде)? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	М	3,36±0,22	3,36±0,22
			Ж	3,22±0,36	3,22±0,36
		Ф	М	3,29±0,24	3,29±0,24
			Ж	3,50±0,26	3,50±0,23

Продолжение таблицы 39

2Б	Ограничивали ли вас проблемы, связанные со здоровьем при выполнении действий, требующих сгибания туловища или конечностей, поднятия тяжестей и наклонов? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	М	3,50±0,14	3,50±0,17
			Ж	3,56±0,23	3,56±0,24
		Ф	М	3,29±0,25	3,29±0,22
			Ж	3,75±0,16	3,75±0,12
3	Ограничивали ли проблемы с физическим здоровьем выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе/колледже/вузе или общении с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	М	3,36±0,19	3,36±0,15
			Ж	3,00±0,37	3,00±0,36
		Ф	М	3,43±0,27	3,43±0,25
			Ж	3,63±0,18	3,63±0,14
4	Ограничивали ли эмоциональные и поведенческие проблемы, выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе/колледже/вузе или общением с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 4)	Н	М	3,29±0,24	3,29±0,23
			Ж	3,33±0,33	3,33±0,33
		Ф	М	3,43±0,25	3,43±0,22
			Ж	3,75±0,16	3,75±0,15
5	Насколько сильные неприятные ощущения или физическую боль вы испытывали в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 6)	Н	М	2,00±0,34	2,00±0,37
			Ж	1,67±0,37	1,67±0,30
		Ф	М	1,43±0,22	1,43±0,22
			Ж	1,38±0,26	1,38±0,25
6	Насколько по вашему мнению вы были довольны своими отношениями с родными и друзьями в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	М	1,64±0,30	1,64±0,14
			Ж	1,22±0,12	1,22±0,13
		Ф	М	1,36±0,19	1,36±0,17
			Ж	1,13±0,12	1,13±0,11
7	Насколько по вашему мнению вы были довольны жизнью в целом в течение последней недели? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	М	1,71±0,33	1,71±0,11
			Ж	1,63±0,49	1,63±0,48
		Ф	М	1,36±0,22	1,36±0,21
			Ж	1,11±0,11	1,11±0,32

Продолжение таблицы 39

8	Как часто по вашему мнению вы испытывали беспокойство и огорчение в течение последней недели? (баллы по возрастанию КЖ от 1 до 5)	Н	М	3,93±0,32	3,93±0,16
			Ж	4,33±0,6	4,33±0,27
		Ф	М	4,00±0,34	4,00±0,34
			Ж	4,50±0,37	4,50±0,37
9	Как бы вы в целом охарактеризовали ваше поведение по сравнению с поведением окружающих вас людей? (баллы по убыванию КЖ от 1 до 5)	Н	М	2,50±0,27	2,50±0,28 *
			Ж	1,67±0,28	1,67±0,43
		Ф	М	1,86±0,16	1,50±0,17 *
			Ж	1,60±0,18	1,58±0,16

*При $p \geq 0,05$ (ДИ \geq 95%).

Применительно к полу пациентов, обнаружены следующие особенности (таблица 39): более достоверная динамика качества жизни среди лиц мужского пола, на фоне дополнения санаторного лечения галотерапией, главным образом в аспекте физического состояния (вопросы 1 и 9), в то время как по остальным вопросам, установлена достоверная положительная динамика как у девушек, так и у юношей (таблица 40) [23].

Общая динамика состояния пациентов, даже независимо от дополнения курса санаторного лечения СПТ или ГЛТ была положительной. В то же время, особенности фенотипических и гендерных различий отражены в приведенных ниже таблицах [23].

Таблица 40 — Протоколы ведения пациентов с разными фенотипами риска ХБЛ

Фенотип 1	Фенотип 2	Фенотип 3	Фенотип 4
Профилактические мероприятия, физическая активность, ЗОЖ, ежегодный «check-up»	Комплексное санаторно-курортное лечение + искусственный микроклимат (гало/спелеотерапия)		Медицинская реабилитация в условиях дневного или круглосуточного стационара (в зависимости от состояния пациента). Обязательны программы по отказу от курения
Протокол 1	Протокол 2		Протокол 3

Сформулированные критерии для четырех фенотипов риска: фенотип 1 – низкий риск, фенотип 2 – умеренный риск, фенотип 3 – высокий риск, фенотип 4 – крайне высокий риск [23]. На санаторном этапе чаще всего встречаются фенотипы 2 и 3, поскольку к фенотипу 1 относятся практически здоровые лица, не нуждающиеся в проведении лечебных мероприятий (соответствуют группам здоровья I и II), данной категории лиц рекомендованы только профилактические мероприятия, регулярная физическая активность, ЗОЖ, ежегодный «check-up» (Протокол ведения 1) [23].

Фенотипам 2 и 3 (умеренный и высокий риск соответственно, соответствуют III группе здоровья) в дополнение к мероприятиям, предусмотренным протоколом 1, показано также санаторно-курортное лечение, дополняемое искусственным микроклиматом (Протокол ведения 2) [23].

Пациентам фенотипа 4 (крайне высокий риск) необходим обязательный отказ от курения, а также показаны программы медицинской реабилитации, в условиях дневного или круглосуточного стационара, в зависимости от текущего состояния (Протокол ведения 3) [23].

На основе полученных данных, был разработан персонализированный алгоритм ведения в санатории пациентов групп риска по ХБЛ, с автоматизированной цифровой генерацией (с помощью компьютерной программы) дифференцированного протокола ведения для данной лиц молодого возраста с различной степенью риска по ХБЛ (таблица 40).

Фенотип 2 характеризовался более выраженной динамикой функциональных показателей в целом на фоне лечения в санатории и в частности по вариабельности ПСВ в течение недели, приросту ПСВ в % от должного, выраженности респираторных акустических шумов при применении ГЛТ, при этом в гендерном отношении отмечалась более выраженная положительная функциональная динамика тенденцию у юношей по приросту показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекса Тиффно, МОС 25-75 и МОС50 у юношей на фоне галотерапии [23].

Для фенотипа 3 хотя и отмечена в целом положительная тенденция функциональных параметров, в силу более выраженной хронизации воспалительного процесса, не выявлено достоверной динамики показателей, а в гендерном отношении установлена более выраженная положительная тенденция к улучшению функциональных показателей, у юношей, хотя и различия наблюдались незначительные [23].

Общая динамика качества жизни у фенотипов 2 и 3 продемонстрировала положительные изменения при дополнении курса санаторного лечения с использованием спелеотерапии или галотерапии. Улучшения наблюдались как по физическим параметрам, так и по социо-психическим, как у лиц женского, так и мужского пола. При этом в ходе анализа качества жизни для фенотипа 2 в зависимости от пола, установлено улучшение качества жизни при применении галотерапии, с более существенной динамикой у юношей, как в целом, по компонентам физического благополучия, так и в особенности по параметрам улучшения общего состояния здоровья ребенка и разрешения неприятных физических ощущений, также более заметно у юношей. Для фенотипа 3 установлена достоверная динамика КЖ, по динамике общего состояния здоровья и

социальному компоненту поведения ребенка по сравнению с его сверстниками [23].

Таким образом, юноши фенотипов 2 и 3 демонстрировали более выраженную положительную реакцию на дополнительное применение галотерапии по сравнению со спелеотерапией. Эти наблюдения подтвердились статистически значимой положительной динамикой, как функциональных показателей, так и качества жизни [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное ретропроспективное когортное исследование, проходило в четыре этапа, с включением 299 пациентов в возрасте от 11 до 18 лет, проводилось на базе Самарского областного детского санатория «Юность».

Во введении обосновывается актуальность исследования, сформулирована цель и задачи, раскрыта научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, изложены положения, выносимые на защиту, апробация материалов исследования, внедрение результатов в образовательный процесс и в практику лечебно-профилактических учреждений, личный вклад автора, приведен список публикаций по теме исследования и объем диссертации.

В первой главе проводится анализ и обобщение отечественных и зарубежных литературных данных о современных аспектах ранней диагностики, профилактики и лечения, реабилитации, санаторно-курортного лечения, ранней превенции хронических неспецифических заболеваний легких.

Во второй главе описываются материалы и методы диссертационного исследования, этапы выполнения работы и принципы разделения обследуемых на группы.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 11 до 18 лет, условно здоровые либо с установленными диагнозами хронических болезней легких (бронхиальной астмы или хронического бронхита) на начальных стадиях, подписанное пациентом информированное добровольное согласие на участие в исследовании (до 18 лет – также законных представителей пациента), наличие или отсутствие фактора курения.

Критерии исключения из исследования: любые заболеваний в стадии обострения, угрожающая жизни астма в анамнезе, туберкулез и любые инфекционные и паразитарные заболевания, бактериальная или вирусная инфекция верхних или нижних дыхательных путей, околоносовых пазух или среднего уха, любые новообразования (включая доброкачественные), эпилепсия и любые

психические расстройства, кахексия любого генеза, нежелание пациента и/или его законных представителей участвовать в исследовании.

На I этапе проведена оценка различий по основным, эпигенетическим, факторам риска хронических болезней лёгких: клинические симптомы, анамнез, курение (индекс курильщика, опросник по мотивации к отказу от курения, оценка степени никотиновой зависимости с помощью теста Фагерстрема), антропометрия, спирометрия, газоанализ и акустический анализ – электронная аускультация и бронхофонография). Пациенты были разделены на две группы сравнения (I и II), каждая из которых в свою очередь разделялась на две подгруппы (А и В): IA группа - некурящие без диагноза хронических болезней лёгких (132 человек, в том числе 51 мужского и 81 женского пола), IB группа - курящие без диагноза ХБЛ (54 чел., 39 муж. и 15 жен.), IIА группа - некурящие с диагнозом ХБЛ (86 чел., 38 муж. и 48 жен.), IIВ группа - курящие с диагнозом ХБЛ (27 чел., 10 муж. и 17 жен.).

На II этапе оценивали различия по дополнительным генетическим критериям риска развития ХБЛ по генетическим комбинациям комплекса *Serpina-1*, Альфа1-антитрипсин (ААТ) в группах сравнения (69 человек), в том числе: 1 группа - 15 человек (9 мужского и 6 женского пола), 2 группа - 20 человек (13 муж. и 7 жен.), 3 группа - 18 человек (12 муж. и 6 жен.), 4 группа - 16 человек (10 муж. и 6 жен.).

На III этапе, на основании данных, полученных на первых двух этапах, была разработана система анализа основных (эпигенетических) и дополнительных (генетических) критериев риска с созданием дифференцированной шкалы и компьютерной программы для определения фенотипа риска ХБЛ.

На IV этапе с помощью разработанной компьютерной программы 177 пациентов (фенотипов 2 и 3), в возрасте 11-17 лет ($15,6 \pm 0,8$ лет), в том числе 95 мужского пола и 82 женского пола, распределились так: в группе фенотипа 2 - 101 чел. (46 муж. и 55 жен. пола); в группе фенотипа 3 - 76 чел. (45 муж. и 31 жен. пола) [23]. В период 18-дневного пребывания в санатории, все эти пациенты получали равнозначный набор процедур: ЛФК, терренкур, кислородный коктейль, лечебные ванны (жемчужные или солодковые, на выбор самих пациентов), теплолечение

(бочка «Кедровая здравница»), электросон по лобно-сосцевидной методике, массаж шейно-грудного отдела спины (ручной), КУФ на область миндалин, УВЧ на область трахеи, КВЧ на область тимуса, грязелечение зональное, ингаляционная кислородотерапия (ингаляции увлажненным кислородом), воздействие низкоинтенсивным лазером на область грудной клетки, светолечение (воздействие синим светом на область тимуса) [23].

Лечебную физкультуру, терренкур, кислородотерапию, кислородный коктейль пациенты получали ежедневно на протяжении всего пребывания в санатории, ванны – 4 сеанса через день, теплолечение – 3 сеанса через день (чередую с ваннами), остальные процедуры – 8 сеансов (через день, на протяжении всего пребывания в санатории) [23]. При этом данные пациенты были также методом простой рандомизации разделены на получавших различные методы микроклиматического воздействия - спелеотерапию в сильвинитовой спелеокамере («пассивный» режим 30-минутного пребывания в условиях сильвинитовой камеры) 62 человека фенотипа 2 (37 муж. и 25 жен. пола) и 44 чел. фенотипа 3 (26 муж. и 18 жен. пола), и галотерапию в соляной камере (30 минут с активной генерацией респирабельных микрочастиц солевого аэрозоля), - 40 чел. (24 муж и 16 жен.) фенотипа 2, и 31 чел. (18 муж и 13 жен. пола) фенотипа 3 [23]. Оценка показателей проводилась на 2 и на 18 день пребывания в санатории.

План-дизайн исследования и анализ пациентов по полу и возрасту, а также ИМТ отражены в таблицах 1 и 2, соответственно.

В третьей главе обобщены результаты анализа по антропометрическим и клинико-anamнестическим параметрам, инструментальным и лабораторным параметрам, в том числе генетическим. В научной литературе показано, что при оценке респираторного статуса на разных стадиях формирования ХБЛ параметры спирометрии, особенно ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, являются золотым стандартом. Также данные научной литературы показывают связь ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ с генетическими факторами даже у некурящих [46, 136, 241]. Была подтверждена

критериальная значимость данных показателей спирометрии в дифференцировании различных групп риска по раннему развитию ХБЛ в сочетании с генетикой.

Эпигенетические механизмы при ХБЛ представляют собой потенциальные молекулярные пути, которые могут преодолеть логический разрыв между генетическим фоном и факторами риска окружающей среды, способствующими патогенезу заболевания. На генетические факторы может влиять окружающая среда, что в конечном итоге влияет на восприимчивость человека к ХБЛ в более позднем возрасте. Эпигенетические изменения могут иметь клиническое применение в качестве неинвазивных биомаркеров заболевания легких и могут быть обнаружены в периферической крови, мокроте, мазках из носа и ротовой полости или легочной ткани. Комбинация молекулярного и эпигеномного анализов может помочь объяснить многоэтапный переход от «предболезни» к «болезни», чтобы улучшить первичную профилактику заболевания легких и его последующее клиническое лечение [77].

Среди доказанных генетических факторов риска формирования ХБЛ — дефицит альфа-1-антитрипсина (ААТ), фенотипическая экспрессия которого различается у членов семьи. Показано, что среди генетических детерминант, предрасполагающих к ХБЛ и эмфиземе, есть фенотипы, подверженные риску дефицита ААТ. Ряд недавних исследований подтвердил важную роль оценки дефицита ААТ как генетического фактора риска и в разработке тактики профилактики и лечения ХБЛ. Следует отметить, что чаще всего развитие дефицита ААТ бывает вызвано заменой глутамина на лизин в 342 позиции. В случае гомозиготной мутации, снижение концентрации ААТ в плазме крови бывает существенным (вплоть до 15% от нормальных значений). Установлено, что при снижении концентрации ААТ ниже 1,1 г/л значительно повышет риск развития эмфиземы. В таком случае наблюдается более заметное ухудшение показателей респираторной функции, даже у некурящих лиц. У курильщиков же при наличии данного генетического полиморфизма ХБЛ могут развиваться в отдельных случаях

уже к третьему десятилетию жизни и проявляться более тяжелым течением [47, 236].

Если связь развития ХБЛ с наличием полиморфизма Серпина-1 по гомозиготному типу на сегодняшний день подтверждена, то, предрасположенность к ХБЛ у пациентов с гетерозиготной мутацией пока остается под вопросом. Также было показано, что гетерозиготное состояние по *Serpina-1* вызывает снижение уровня ААТ в сыворотке и является предрасполагающим фактором для развития эмфиземы и ХБЛ. В то же время курение ускоряет развитие ХБЛ при дефиците ААТ, хотя у некурящих с дефицитом ААТ также могут развиваться заболевания легких и/или печени. Дефицит ААТ наследуется аутосомно-рецессивно, и если оба родителя гетерозиготны по патогенному варианту *Serpina-1*, то каждый брат или сестра имеет риск (5-50%) не унаследовать ни один из патогенных вариантов. В менее распространенном случае, когда один из родителей гомозиготный, а другой — гетерозиготный, риск того, что каждый родной брат будет гомозиготным, составляет 50%. Риск заболевания легких может быть повышен у гетерозиготных лиц в зависимости от воздействия окружающей среды, например, курения. Первоначальная превентивная оценка после выявления дефицита ААТ включает в себя ежегодное наблюдение с измерением функции легких – ОФВ1, после приема бронходилататоров, объем за 1 с и газообмен информируют о прогрессировании заболевания [57, 59, 117].

Молекулярная патология ХБЛ все еще находится в стадии изучения в связи с патогенезом заболевания. Доказательств сверхэкспрессии серпина-1 (РАI-1) в мокроте и крови пациентов с ХБЛ становится все больше. Связь между делеционным полиморфизмом промотора 4G/5G РАI-1 и развитием ХБЛ активно изучается. Выявлена значительная разница в распределении генотипов 5G/5G, 4G/5G и 4G/4G между больными ХБЛ и практически здоровыми лицами. Полиморфизм основного гена, который обнаруживается

в промоторной (регуляторной) области, называется полиморфизм 4G/5G. Установлено, что в промоторной области гена PAI-1 имеется участок, в котором локализуется последовательность из 4 или 5 оснований гуанина (G). [36]. Носители генотипов 4G/4G и 4G/5G достоверно чаще встречаются среди больных РТБ и имеют более высокий риск развития РТБ, чем носители генотипов 5G/5G [115].

По результатам анализа базовых, эпигенетических, критериев, установлены: более высокий индекс курения, меньшая мотивация к отказу и более высокая к продолжению курения – в группе курящих пациентов без диагноза ХБЛ и в особенности у лиц мужского пола (таблицы 6, 7). Частота ОРИ в год отмечалась выше у курящих, как без ХБЛ, так и с ХБЛ (таблица 8). Ранние клинические симптомы: кашель, отделение мокроты также наблюдались более выраженные ($p < 0,05$) у курящих как без ХБЛ, так и с ХБЛ, по сравнению с некурящими с ХБЛ и без ХБЛ, при высокой корреляции кашля, мокроты с индексом курения (таблица 9), при значимых различиях групп по ОФВ1% от долж., ФЖЕЛ% от долж., индексу Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ% от долж.) (таблица 10). В современных условиях электронный стетоскоп позволяет визуализировать звуки дыхания, шумы с помощью Bluetooth, диагностику передачи и диагностику с помощью компьютерных алгоритмов [139]. В ходе данного исследования о данным электронной аускультации было установлено преобладание обструктивных шумов у курящих, независимо от наличия диагноза, что подтверждало наличие ранних признаков обструкции различного уровня у курящих пациентов как с уже развившимися ХБЛ, так и без таковых. Паттерны электронной аускультации показали преобладание обструктивных акустических шумов, у курящих как с ХБЛ, так и без ХБЛ, вкпе с различиями ($p < 0,05$) по акустическому коэффициенту КЗ (таблицы 11, 12). У курящих, с ХБЛ и без ХБЛ параметры выдыхаемого монооксида углерода, наблюдались выше, а сатурация кислорода в крови ниже, по сравнению со здоровыми некурящими и некурящими с ХБЛ ($p < 0,05$) (таблица 13). По анализу дополнительных генетических, критериев ААТ-Серпина-1 выявлены и

подтверждены достоверные различия между группами в рамках анализа сравнения средних между когортами с ХБЛ и без ХБЛ (таблицы 14, 15). При этом в целом преобладал гетерозиготный тип Серпина-1 – 5G/4G; а при БА – для MTHFR (677) и FGB был более характерен гомозиготный тип полиморфизма; а для MTRR (66), MTR (2756), MTR (2756) – гетерозисный тип. В то время как при РТБ гетерозиготный тип полиморфизма чаще отмечался для MTHFR (677), MTRR (66), FGB, а гомозиготный тип – для MTR (2756), MTRR (66). Дополнительно ААТ достоверно коррелировал с полом и индексом Тиффно и отрицательно коррелировал с Серпина-1; а MTR (2756) и MTRR (66) положительно коррелировали с возрастом и ИМТ; F2 и MTR (2756) положительно коррелировали с Серпина-1; F13 – с ITGA2, OFB1, ФЖЕЛ, МОС75; F7 – с МОС75 (таблицы 16, 17). Полученные результаты в гендерно-возрастном и нозологическом аспектах, показывают, что, уже у лиц молодого возраста, можно зафиксировать начальные клинико-функциональные нарушения, в сочетании с генетическими полиморфизмами, что подтверждает необходимость превентивного скрининга для формирования групп риска, и составления превентивных программ, у данной категории пациентов [24].

В четвертой главе на основе полученных результатов исследований разработаны дифференциальные критерии оценки фенотипа риска и алгоритм прогнозирования степени риска ХБЛ у лиц молодого возраста. Фенотипирование — один из современных подходов к дифференциации тактики ведения и профилактики при ХБЛ. Учитывая гетерогенность ХБЛ, рядом ученых было выделено несколько фенотипов этого заболевания. Фенотипический подход к РТБ оказал огромное влияние на клиническую практику, фармакологическое и немедикаментозное лечение и профилактику ХБЛ, особенно за последнее десятилетие. Более того, фенотипический подход является шагом к персонализированной медицине в отношении ХБЛ. ХБЛ – это гетерогенная группа заболеваний, которые, как ожидается, станут

третьей ведущей причиной смертности во всем мире в ближайшее десятилетие. Клиницисты разделили пациентов, которые имели общие клинические и анамнестические характеристики, на отдельные фенотипы. В последние годы расширилось использование алгоритмов оценки, учитывающих интеграцию дополнительных характеристик пациента, включая анамнез, клинические симптомы, инструментальную оценку, геномную информацию. Эта комбинация позволит исследователям более надежно идентифицировать фенотипы ХБЛ для улучшения диагностики и разработки новых методов профилактики и лечения [75, 254].

Фенотипирование при ХБЛ основано на гетерогенности заболевания. Термин «фенотип» определяется как одна или несколько характеристик патологии. Данные характеристики показывают различия между пациентами с разными заболеваниями, помогая прогнозировать клинически значимые исходы. Также описано взаимодействие генотипа и факторов внешней среды, образующих подгруппы (фенотипы), имеющие разный прогноз. Фенотипирование ХБЛ значительно улучшает представление о заболевании, его патологоанатомических, клинических и генетических особенностях, позволяет разрабатывать персонализированные лечебно-профилактические стратегии. Можно сказать, что фенотипический подход к ведению и профилактике ХБЛ в последнее десятилетие оказал огромное влияние на повседневную практику – вариантов фармакологического и немедикаментозного лечения исходов ХБЛ, использование персонализированной стратегии лечения, основанной на разных фенотипах. Данные, имеющиеся в научной литературе, показывают, что лица с различными фенотипами ХБЛ демонстрируют разные клинические характеристики, с учетом показателей ОВФ1, ФЖЕЛ, оценки по тесту на ХБЛ (САТ), индекса курения, индекса массы тела (ИМТ), клинических симптомов [124, 130].

С учетом вышеописанных данных, фенотипирование при проведении данного исследования включало в себя: оценку анамнеза (частоту ОРВИ в год), физикальное обследование с электронной аускультацией, генотипирование на

альфа1-антитрипсин-Серпина-1, независимо от пола; функциональное обследование по критериям: ФЖЕЛ%, ОФВ1%, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ%), сатурация кислорода в крови, выдыхаемый монооксид углерода (таблица 31). Сформулировано 4 фенотипа риска: фенотип 1 – низкий риск, фенотип 2 – умеренный риск, фенотип 3 – высокий риск, фенотип 4 – крайне высокий риск [23]. На санаторном этапе чаще всего встречаются фенотипы 2 и 3, в силу того, что фенотип 1 – это практически здоровые лица, которые не нуждаются в лечебных мероприятиях (соответствуют I-II группе здоровья), для них показаны только профилактические мероприятия, физическая активность, ЗОЖ, ежегодный «check-up» (Протокол ведения 1) [23]. Фенотипам 2 и 3 (умеренный и высокий риск соответственно) как наиболее распространенным, в том числе при направлении на санаторно-курортное лечение (в целом соответствуют группе здоровья III) – профилактические мероприятия, физическая активность, ЗОЖ, ежегодный check-up, СКЛ с микроклиматом, с гендерной дифференцировкой: СПТ для лиц женского пола, ГЛТ – для лиц мужского пола (Протокол ведения 2) [23]. Для пациентов, относящихся к фенотипу 4 (крайне высокий риск) необходим обязательный отказ от курения, а также программы медицинской реабилитации в условиях дневного или круглосуточного стационара, в зависимости от текущего состояния (Протокол ведения 3) [23]. На основе полученных данных, был разработан персонализированный алгоритм ведения в санатории пациентов групп риска по ХБЛ, с автоматизированной цифровой генерацией (с помощью компьютерной программы) дифференцированного протокола ведения для данной лиц молодого возраста с различной степенью риска по ХБЛ (таблица 40) [23].

Алгоритмизация фенотипов ХБЛ также возможна с использованием компьютерных программ, что существенно облегчает определение фенотипов ХБЛ, коррелирующих с лежащими в их основе генетическими и молекулярными механизмами, что может быть использовано для создания

прогностических моделей и определения вариантов генетического риска эмфиземы и системных воспалительных подтипов ХБЛ с учетом взаимосвязь между визуализацией легких, молекулярными маркерами и параметрами прогрессирования ХБЛ, которая идентифицирует подтипы в зависимости от основных процессов заболевания и четких моделей прогрессирования заболевания с потенциальными улучшениями клинической значимости и воспроизводимости подтипов ХБЛ [72].

На основе созданного мною алгоритма, была также разработана программа для ЭВМ «Оценка прогностической степени риска ХБЛ у подростков». Данная программа предназначена для оценки степени риска ХБЛ на основании основных критериев дифференциальных групп риска по прогнозу ХБЛ (кашель, отделение мокроты, частота ОРИ в год, фактор курения, электронная аускультация, спирометрия (ОФВ1%, ФЖЕЛ%, ОФВ1/ФЖЕЛ%, СО, SaO₂, ААТ, Серпина-1). На основании введенных пользователем данных программа позволяет оценить фенотип и степень риска ХБЛ у конкретного пациента. Кроме непосредственного определения прогноза, программа имеет дополнительные функции:

- Сохранить протокол работы программы в формате OpenDocument;
- Очистить значение показателей для последующего заполнения.
- Тип реализующей ЭВМ: РС (персональная ЭВМ)
- Язык программирования: Free Pascal
- Операционная система: Windows XP, Windows 7, Windows 8, Windows 10
- Объем программы для ЭВМ: 23 Мб.

В пятой главе приведена сравнительная оценка эффективности воздействия микроклиматом галокамеры и спелеокамеры, в зависимости от фенотипа риска.

В научной литературе показана значимая роль спелеотерапии в комплексных программах реабилитации пациентов с ХБЛ, ее включение в комплексную программу лечения ОБЛ способствует более эффективному купированию клинических проявлений заболевания. Отмечен положительный эффект

спелеотерапии и при поллинозах со снижением серологических маркеров воспаления и аллергизации. Влияние лечебных факторов солелечения на основные функциональные системы и иммунные реакции организма пациентов в динамике курса лечения с включением сеансов в микроклиматических камерах показали перспективность использования лечебных свойств природных солей в лечении бронхолегочной патологии заболеваний иммунной природы [28].

Мною была установлена лучшая динамика функциональных показателей для фенотипа 2, в целом на фоне санаторного лечения и конкретно по недельной вариабельности ПСВ, за неделю, приросту ПСВ в % от должн., выраженности респираторных акустических шумов при применении ГЛТ, при этом отмечалась более выраженная положительная функциональная динамика тенденцию у юношей приросту показателей ОФВ (л), ФЖЕЛ (л), индекс Тиффно от должного, МОС 25-75 (л) и МОС50 в процентах от должного у лиц мужского пола на фоне галотерапии [23] (таблица 33). Для фенотипа 3, в целом, хотя и отмечена положительная тенденция функциональных параметров, в силу более выраженной хронизации воспалительного процесса, не выявлено достоверной динамики показателей, а в гендерном отношении установлена более выраженная положительная тенденция к улучшению функциональных показателей, у юношей, хотя различия отмечались несущественные [23] (таблица 34). Общая динамика качества жизни у фенотипов два и три продемонстрировала положительные изменения при дополнении курса санаторного лечения с использованием спелеотерапии или галотерапии. Улучшения наблюдались как по физическим параметрам, так и по социо-психическим, как у лиц женского, так и мужского пола. При этом при анализе гендерных различий для фенотипа 2, установлено улучшение качества жизни при использовании галотерапии с более выраженной динамикой у лиц мужского пола как в целом, по компонентам физического благополучия, так и, в особенности, по

параметрам улучшения общего состояния здоровья и разрешения физического дискомфорта [23]. Для фенотипа 3 установлена достоверная динамика КЖ, по динамике общего состояния здоровья и социальному компоненту поведения ребенка по сравнению с его сверстниками. В целом, юноши фенотипов 2 и 3 демонстрировали более выраженную положительную реакцию на дополнительное применение галотерапии по сравнению со спелеотерапией. Эти наблюдения подтверждались статистически значимой положительной динамикой, как функциональных показателей, так и качества жизни [23] (таблицы 35-39).

ВЫВОДЫ

1. Выявленные на основе комплексного анализа клинико-инструментальных показателей факторы риска, такие как аэрозоли окружающей среды, табакокурение, преморбидный и морбидный фон, отягощенная наследственность и генетические факторы, позволили распределить пациентов по группам (фенотипам) прогностического риска развития и прогрессирования хронических болезней легких: низкий, умеренный, высокий и крайне высокий.
2. Изучение предиктивного значения генотипирования, с определением комплекса альфа1-антитрипсин-Серпина1 показало его высокую значимость в рамках оценки прогностических рисков, с точки зрения обратимости поражений легких у пациентов, так как выявлены достоверные различия между группами с наличием и отсутствием диагноза хронических болезней лёгких, при этом альфа1-антитрипсин достоверно коррелировал с полом и индексом Тиффно и отрицательно коррелировал с Серпина-1, что свидетельствует о начальных функциональных нарушениях респираторного статуса, в сочетании с генетическими полиморфизмами.
3. Полученные характеристики фенотипов риска и разработанные дифференциальные критерии стали основой для создания диагностического алгоритма. Он предназначен для градации обследуемых по группам (фенотипам) прогностического риска ХБЛ в зависимости от шкалы критериальных значений: низкого, умеренного, высокого и крайне высокого. Созданный алгоритм лег в основу разработки компьютерной программы, которая позволяет выполнять данную градацию автоматически.
4. Разработанная персонифицированная программа реабилитации пациентов с различными фенотипами риска по хроническим болезням лёгких с применением искусственного микроклимата в условиях санатория показала, что для фенотипа 2, свойственна лучшая динамика по недельной вариабельности показателей функции внешнего дыхания и качества жизни. Для фенотипа 3

отмечена менее динамичная положительная тенденция по функциональным параметрам и качеству жизни, в силу более выраженной хронизации процесса, а при анализе в зависимости от пола, установлена более выраженная положительная тенденция по функциональным параметрам и качеству жизни лиц мужского пола.

5. С помощью разработанного алгоритма индивидуального ведения молодых людей из групп риска по ХБЛ в санатории со специальной компьютерной программой, определив фенотип риска, можно дифференцированно подходить к формированию протокола ведения пациента с микроклиматическим воздействием, в группах различных фенотипов на базе санаторно-курортного учреждения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение специально разработанного вопросника позволяет проводить первичный скрининг, с последующей оценкой риска развития ХБЛ, с учетом обратимости поражений легких у пациентов, с применением набора простых клиническо-anamnestических признаков клиническо-anamnestических признаков (частота острых респираторных инфекций, перенесенных за год, отделение мокроты и одышка, кашель, индекс курения), вместе с функциональными параметрами (ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекс Тиффно, SaO₂ и СО).
2. Учитывая, что ключевым экзогенным фактором риска раннего развития ХБЛ является курение (при низкой мотивации к отказу от него у пациентов), необходимо обратить особое внимание на мотивирующие программы к отказу от курения при формировании превентивных программ для данной когорты.
3. Используемый набор доступных (эпигенетических) параметров: частота ОРИ в год, индекс курильщика, ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекс Тиффно, уровень СО в выдыхаемом воздухе, пульсоксиметрия, электронная аускультация позволяет уточнить и дополнить существующие представления о факторах риска и их прогностическое значение; при установлении первичных обратимых поражений легких у пациентов молодого возраста, угрожающих развиться по континууму начальная ХБЛ – прогрессирующая ХБЛ, необходима комплексная оценка всех вышеперечисленных показателей.
4. Созданная система фенотипирования, которая оценивает критерии риска и учитывает набор основных (эпигенетических) и дополнительных (генетических) критериев, дает возможность произвести градацию фенотипов прогностического риска у молодых пациентов и в дальнейшем разработать профилактические программы. Уточненная взаимосвязь между фенотипами риска и эпигенетическими и генетическими параметрами с помощью разработанных шкалы и алгоритма дает возможность ещё до появления развернутой клинической картины хронического заболевания определить

прогностический риск и подобрать персонализированную превентивную программу у подростков из групп риска по ХБЛ.

5. Для выявления групп риска и формирования превентивных программ у лиц молодого возраста, имеющих риск развития ХБЛ, необходимо проводить анализ полиморфизмов по генетическим маркерам, в первую очередь ААТ-Серпина-1.
6. Компьютерная программа для определения фенотипов прогностического риска, созданная на основе разработанных шкалы и алгоритма, дает возможность на основании предложенного комплекса эпигенетических и генотипических критериев конкретизировать прогностический риск ХБЛ, в целях ранней превенции хронизации и инвалидизации по данной нозологии.
7. Использование персонифицированного алгоритма в программе ведения, в санатории, подростков различных фенотипов риска по ХБЛ, с помощью компьютерной программы, для составления персонализированного протокола ведения, дает возможность дифференцированного подхода к выбору оптимальной схемы санаторного лечения, в ракурсе воздействия микроклиматом и может быть применяться как на базе санаторно-курортных учреждений, так и при проведении программ медицинской реабилитации в иных медицинских организациях [23].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

4P-медицина – предиктивная, превентивная, персонализированная, партисипативная медицина

COex – монооксид углерода в выдыхаемом воздухе

FeNOex – оксид азота в выдыхаемом воздухе

SaO₂ – сатурация кислорода в периферической крови (пульсоксиметрия)

ААТ – альфа-1-антитрипсин

АРД – акустическая работа дыхания

БА – бронхиальная астма

БГР – бронхиальная гиперреактивность

БФГ – бронхофонография

ГлТ – Галотерапия

ДН – дыхательная недостаточность

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИМТ – индекс массы тела (BMI)

КЖ – качество жизни

МОС₂₅ – моментная объемная скорость на 25 % выдоха (MEF₂₅ (абс., %))

МОС₅₀ – моментная объемная скорость на 50 % выдоха (MEF₅₀ (абс., %))

МОС₇₅ – моментная объемная скорость на 75 % выдоха (MEF₇₅ (абс., %))

МС выд. – максимальная скорость выдоха (MMEF (абс., %))

МСВ – максимальная скорость выдоха (MEF)

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁)

ООЛ – общий объем лёгких

ОФВ₁/ФЖЕЛ (FEV₁%FVC) – Индекс Тиффно (TIFN)

ПСВ – пиковая скорость выдоха (PEF)

РТБ – рецидивирующий трахеобронхит

СПТ – спелеотерапия

СКЛ – санаторно-курортное лечение

СККДФ – стандартизированный канонический коэффициент дискриминантных функций

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких (FVC)

ФСВ – форсированная скорость выдоха (FEF)

ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких

ХБЛ – хронические болезни легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭА – электронная аускультация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, А.Ю. Спелеотерапия в комплексной медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких / А.Ю. Абдуллаев, Р.С. Фассахов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – №3. – С. 5-8.
2. Абдумаликова, И.А. Механизмы лечебного эффекта высокогорной спелеотерапии при бронхиальной астме / И.А. Абдумаликова, Г.А. Захаров, Ю.Х. Шидаков // Медицина Кыргызстана. – 2013. – №2. – С. 3-5.
3. Авива Петри, Кэролайн Сэбин. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие для вузов / под ред. В. П. Леонова, 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 232 с. – ISBN 978-5-9704-4884-7. – Текст: непосредственный.
4. Адо, А.Д. Философские и социально-гигиенические аспекты учения о здоровье и болезни / А.Д. Адо, И.И. Беляев, Д.И. Грядовой. – Москва: Медицина, 1975. – 352 с. – ISBN отсутствует. – Текст: непосредственный.
5. Алексеенко, С.Н. Профилактика заболеваний: учебное пособие для студентов высших учебных заведений / С.Н. Алексеенко, Е.В. Дробот. – Москва: Издательский дом «Академия естествознания», 2015. – 449 с. – ISBN: 978-5-91327-352-9. – Текст: непосредственный.
6. Врачебный контроль в физической культуре / Е.Е. Ачкасов, С.Д. Руненко, Е.В. Машковский, О.А. Султанова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 128 с. – ISBN: 978-5-9704-4767-3. – Текст: непосредственный.
7. Гоженко, А.И. Саногенез – теоретическая основа медицинской реабилитации / А.И. Гоженко, Е.А. Гоженко // Медична гідрологія та реабілітація. – 2007. – Т. 5. – № 2. – С. 4-7.
8. Горбенко, П.П. Галотерапия. История создания и современное состояние отечественной инновационной технологии: [Материалы Международной

- конференции «Спелео- и галотерапия», Москва, 5 декабря 2012 г.] / П.П. Горбенко, К.П. Горбенко. – Текст: электронный // Теория и практика каталогизации и поиска библиотечных ресурсов: электронный журнал. – URL: http://xn----itbeebwndu.xn--p1ai/images/pdf/publ_1.pdf?ysclid=lwhn5i7kg048553905. – Дата публикации: 05.12.2017.
9. Завалова, М.Д. Актуальные вопросы психофизиологии лётного труда / М.Д. Завалова, В.А. Пономаренко. – Москва: Медицина, 1988. – 100 с. – ISBN отсутствует. – Текст: непосредственный.
 10. Зуннунова, З.Р. Следует ли врачу учитывать влияние климатопогодных факторов? Размышления по поводу выхода новой монографии (рецензия на книгу «Очерки аридной медицины») / З.Р. Зуннунова, И.Х. Нурова, С.З. Зуннунова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т. 95. – №1. – С. 60-63.
 11. Иоффе, Л.Ц. Вентиляционная функция легких (физиология, патофизиология, методы исследования) / Л.Ц. Иоффе. – Алма-Ата: Наука, 1980. – 136 с. – ISBN отсутствует. – Текст: непосредственный.
 12. Исторические аспекты формирования и развития детской курортной медицины, в Самарском регионе / Е.Д. Мокин, Е.Е. Ачкасов, Н.А. Мокина, М.В. Никитин, Л.Т. Гильмутдинова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2024. – №101 (1). – С. 62-69.
 13. Кабышева, М.И. Профилактика заболеваний дыхательной системы средствами ЛФК / М.И. Кабышева, Н.И. Федотова, О.В. Подкопаева // Сборник материалов Международной научной конференции: «Наука и образование: фундаментальные основы, технологии, инновации», посвященной 60-летию Оренбургского государственного университета. – 2015. – Т.2. – Ч. 2. – С. 273-278.

14. Лапа, В.В. Некоторые итоги и перспективы развития отечественной авиационной инженерной психологии / В.В. Лапа, В.А. Пономаренко, А.Н. Разумов // Психологический журнал. – 1993. – Т.14. – №1. – С. 100-108.
15. Лисицын, Ю.П. Здоровье человека – социальная ценность / Ю.П. Лисицын, А.В. Сахно. – Москва: Мысль, 1988. – 270 с. – ISBN отсутствует. – Текст: непосредственный.
16. Лукашова, И.Л. Дыхательная гимнастика: метод, рекомендации / И.Л. Лукашова, Т.В. Мискевич, О.В. Савицкая. – Могилев: МГУ им. А.А. Кулешова, 2008. – 48 с.
17. Маев, Е.З. Галотерапия в комплексном лечении больных хроническим бронхитом / Е.З. Маев, Н.В. Виноградов // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 320 (6). – С. 34-37.
18. Мазурин, Н.В. Гомеостатический потенциал и биологический возраст человека. М.: Медицина. – 1991. – С. 46.
19. Медведев, А.С. Основы медицинской реабилитологии / Н.В. Мазурин, В.А. Пономаренко, Г.П. Ступаков. – Минск: Беларусь. Наука, 2010. – 435 с. – ISBN 978-985-08-1124-0. – Текст: непосредственный.
20. Мокин, Е.Д. Сравнительная риск-ориентированная комплексная оценка статуса здоровья легких при превентивном планировании программ восстановительного лечения в санаторно-курортном учреждении / Е.Д. Мокин, Н.А. Мокина // Вестник «Биомедицина и социология». – 2022. – Т. 7. – №1. – С. 76-87.
21. Мокин, Е.Д. Региональный опыт комплексной диагностической оценки статуса здоровья подростков с постковидным синдромом в период долечивания в санатории / Е.Д. Мокин, Н.А. Мокина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2023. – Т. 100. – №2. – С. 39-44.

22. Мокин, Е.Д. Предиктивная прогностическая оценка статуса здоровья легких у лиц молодого возраста / Е.Д. Мокин, Н.А. Мокина, В.Ф. Пятин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – № 98 (3-2). – С. 128.
23. Мокин, Е.Д. Сравнительная оценка эффективности воздействия искусственного микроклимата у подростков с болезнями органов дыхания в санаторных условиях / Е.Д. Мокин, Е.Е. Ачкасов, Н.А. Мокина // Вестник «Биомедицина и социология – 2024. – Т. 9 – №1. – С. 69-80.
24. Мокин, Е.Д. Превентивное фенотипирование у подростков при сравнительной риск-ориентированной комплексной эпигенетической и генетической оценке статуса здоровья легких / Е.Д. Мокин, Е.Е. Ачкасов, Н.А. Мокина // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – №6. – С. 115-120.
25. Мутации генов гемостаза. Повышение гомоцистеина: интернет-форум Сибмама – о семье, беременности, детях. – URL: <https://forum.sibmama.ru/viewtopic.php?start=0&t=50102> (дата обращения: 25.06.2022).
26. Перспективные направления развития галотерапии в педиатрии / М.А. Хан, К.В. Котенко, Н.Б. Корчажкина, А.В. Червинская, Н.А. Микитченко, Н.А. Лян // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – №93 (6). – С. 61-66.
27. Пономаренко, В.А., Разумов А.Н. Здоровье здорового человека (Основы восстановительной медицины) / В.А. Пономаренко, А.Н. Разумов. – Москва: Медицина, 1996. – 412 с. – ISBN отсутствует. – Текст непосредственный.
28. Предикторы эффективности сальвинитовой спелеоклиматотерапии у детей с поллинозом / Е.В. Комарова, Н.В. Минаева, И.П. Корюкина, К.В. Малыгина // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28. – № 2. – С. 5-11.

29. Применение галотерапии в педиатрии / А.Н. Разумов, Н.А. Микитченко, М.А. Хан, А.В. Червинская, А.Н. Чахоян // Новые медицинские технологии. – 2008. – №10. – С.17-27.
30. Разумов, А.Н. Санаторно-курортное лечение: национальное руководство / под ред. А.Н. Разумова, В.И. Стародубова, Г.Н. Пономаренко. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 752 с. – ISBN: 978-5-9704-6022-1. – Текст: непосредственный.
31. Рассулова, М.А. Использование микроклимата искусственных сильвинитовых спелеокалиматических камер в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом / М.А. Рассулова, В.М. Боголюбов, А.Г. Малявин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2000. – №1. – С. 17-21.
32. Рассулова, М.А. Актуальные проблемы восстановительной медицины курортологии и физиотерапии / М.А. Рассулова, А.Н. Разумов. – Москва: Медицина, 2007. – 154 с. – ISBN: 978-5-94423-123-9. – Текст: непосредственный.
33. Радиационный риск, здоровье, качество жизни: медико-психологические и социально-гигиенические аспекты / Б.И. Давыдов, В.А. Пономаренко, О.Г. Балугев, И.Б. Ушаков // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1993. – Т. 27. - №2. – С. 4-12.
34. Салухов, В.В. Практическая пульмонология: руководство для врачей / под ред. В. В. Салухова, М. А. Харитоновна - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 416 с. - ISBN 978-5-9704-4235-7. - Текст: электронный.
35. Семенова, С.В. Генетические особенности системы гемостаза у больных артериальной гипертензией в республике Мордовия: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.05 Кардиология, / С.В. Семенова; Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева. – Саранск, 2010. – 27 с.
36. Строзенко, Л.А. Первичная тромбопрофилактика у подростков на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного

- риска: дисс. канд. мед. наук: 14.01.08 Педиатрия, 14.01.21 Гематология и переливание крови / Л.А. Строзенко; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2014. – 269 с.
37. Торохтин, М.Д. Спелеотерапия больных бронхиальной астмой / М.Д. Торохтин. – Киев: Здоровье, 1987. – 93 с. – ISBN отсутствует. – Текст: непосредственный.
38. Тархнишвили, И.Д. Спелеотерапия в условиях карстовой пещеры: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.34 Курортология и физиотерапия / И.Д. Тархнишвили; Тбилисский государственный медицинский институт. – Тбилиси, 1979. – 24 с.
39. Физическая реабилитация больных пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие / С.М. Стариков, В.Е. Юдин, С.В. Калашников, П.А. Мохов, С.А. Ткаченко. – Москва: Перо, 2020. – 75 с. – ISBN: 978-5-00171-195-7. – Текст: непосредственный.
40. Фархутдинов, У.Р. Влияние галотерапии на свободно-радикальное окисление у пациентов с заболеваниями легких / У.Р. Фархутдинов, Л.М. Абдрахманова, Ш.У. Фархутдинов // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 5-13.
41. Царегородцев, Г.И., Социально-медицинская профилактика / Г.И. Царегородцев, И.А. Гундарев // Вестник АМН. – 1990. – № 4. – С. 9-16.
42. Червинская, А.В. Галотерапия в условиях управляемого микроклимата соляных пещер для восстановительной медицины / А.В. Червинская // Нелекарственная медицина. – 2007. – №3 (8). – С. 6-15.
43. Чучалин, А.Г. Респираторная медицина. Руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 640 с. – ISBN: 978-5-4235-0273-7. – Текст: непосредственный.
44. A functional SNP upstream of the ADRB2 gene is associated with COPD / J. Li, W. Fu, J. Zhang, [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2018. – Vol. 16. – №13. – P. 917-925.

45. A genome-wide analysis of the response to inhaled β 2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease / M. Hardin, M.H. Cho, M.L. McDonald, [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2016. – Vol. 16. – №4. – P. 326-335.
46. A longitudinal study of alpha1-antitrypsin phenotypes and decline in FEV1 in a community population / G.E. Silva, D.L. Sherrill, S. Guerra, [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – №5. – P. 1435-1440.
47. A New SERPINA-1 Missense Mutation Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Bronchiectasis / G.E. Carpagnano, R. Santacroce, G.A. Palmiotti, [et al.] // *Lung.* – 2017. – Vol. 195. – №5. – P. 679-682.
48. A Novel Spirometric Measure Identifies Mild COPD Unidentified by Standard Criteria / Asli Gorek Dilektasli, Janos Porszasz, Richard Casaburi, [et al.] // *Chest.* – 2016. – Vol. 150. – №5. P. 1080-1090.
49. A pediatric disease to keep in mind: diagnostic tools and management of bronchiectasis in pediatric age / M. Gallucci, E. di Palmo, L. Bertelli, [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2017. – Vol. 43. – №1. – P. 117.
50. A risk score for predicting respiratory complications after thoracic surgery / T. Pipanmekaporn, N. Bunchungmongkol, Y. Punjasawadwong, [et al.] // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2019. – Vol. 27. – №4. – P. 278-287.
51. Accuracy of spirometry for detection of asthma: a cross-sectional study / A.C. Meneghini, A.C. Paulino, L.P. Pereira, [et al.] // *Sao Paulo Med J.* – 2017. – Vol. 135. – №5. – P. 428-433.
52. Acoustic Methods for Pulmonary Diagnosis / A. Rao, E. Huynh, T.J. Royston, [et al.] // *IEEE Rev Biomed Eng.* – 2019. – Vol. 12. – P. 221-239.
53. Acoustic properties of the normal chest / F. Dalmay, M.T. Antonini, P. Marquet, [et al.] // *Eur Respir J.* – 1995. – Vol. 8. – №10. – P. 1761.
54. Acute effects of short-term use of e-cigarettes on Airways Physiology and Respiratory Symptoms in Smokers with and without Airway Obstructive Diseases

- and in Healthy non smokers / A. Palamidis, S. Tsikrika, P.A. Katsaounou, [et al.] // *Tob Prev Cessat.* – 2017. – Vol. 1. – №3. – P. 5.
55. Acute exacerbations of COPD: risk factors for failure and relapse / M. Mantero, P. Rogliani, Di M. Pasquale, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 8. – №12. – P. 2687-2693.
56. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey / S. Krishnan, J. Vietri, R. Furlan, [et al.] // *Haemophilia.* – 2015. – Vol. 21. – №1. – P. 64-70.
57. Alpha 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease patients: is systematic screening necessary? / C.H. Da Costa, A.J. Noronha Filho, E. Marques, [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2019. – Vol. 12. – №1. – P. 10.
58. Alvira, C.M. Can We Understand the Pathobiology of Bronchopulmonary Dysplasia? / C.M. Alvira, R.E. Morty // *J Pediatr.* – 2017. – Vol. 190. – №1. – P. 27-37.
59. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency In: GeneReviews® / James K. Stoller, Vera Hupertz, Loutfi S. Aboussouan, [et al.] // Seattle (WA): University of Washington, Seattle. – 2006. – Vol. 27. – №1.
60. Alpha1-antitrypsin deficiency: what's new after European Respiratory Society Statement / F. Patrucco, L. Venezia, F. Gavelli, [et al.] // *Panminerva Med.* – 2018. – Vol. 60. – №3. – P. 101-108.
61. Al Rajeh, A.M. Monitoring of Physiological Parameters to Predict Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (systematic review) / A.M. Al Rajeh, J.R. Hurst // *J. Clin Med.* – 2016. – Vol. 25. – №5. – P. 108.
62. An official JRS statement: The principles of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurement and interpretation of the results in clinical practice / K. Matsunaga, I. Kuwahira, M. Hanaoka, [et al.] // *Respir Investig.* – 2020. – Vol. 7. S2212-5345(20)30091-5.

63. An unusual case of alpha-1-antitrypsin deficiency: SZ/Z / M.D. Speevak, M.L. DeMarco, N.S. Wiebe, [et al.] // Clin Biochem. – 2019. – Vol. 64. – P. 49-52.
64. Apolipoprotein M gene single nucleotide polymorphisms discovery in patients with chronic obstructive pulmonary disease and determined by the base-quenched probe technique / Y. Yu, J. Zhang, Y. Qiao, [et al.] // Gene. – 2017. – Vol. 637. – P. 9-13.
65. Association among genetic polymorphisms of GSTP1, HO-1, and SOD-3 and chronic obstructive pulmonary disease susceptibility / Yong Du, Hui Zhang, Yan Xu, [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2019. – Vol. 14. – P. 2081-2088.
66. Association between polymorphism of glutathione S-transferase P1 and chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / F. Yan, C. Chen, J. Jing, [et al.] // Respir Med. – 2010. – Vol. 104. – №4. – P. 473-480.
67. Association between the length of the MUC8-minisatellite 5 region and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / S.R. Lee, W.T. Kim, T.N. Kim, [et al.] // Genes Genomics. – 2018. – Vol. 40. – №1. – P. 123-127.
68. Association between TNF- α -308 G/A polymorphism and COPD susceptibility: a meta-analysis update / L. Zhang, H. Gu, Y. Gu, [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2016. – Vol. №11. – P. 1367-1379.
69. Associations of Polymorphism of rs9944155, rs1051052, and rs1243166 Locus Allele in Alpha-1-antitrypsin with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Uygur Population of Kashgar Region / X.M. Zhong, L. Li, H.Z. Wang, [et al.] // Chin Med J. (Engl). – 2018. – Vol. 131. – №6. – P. 684-688.
70. Asthma transition from childhood into adulthood / O. Fuchs, T. Bahmer, K.F. Rabe, [et al.] // Lancet Respir Med. – 2017. – Vol. 5. – №3. – P. 224-234.
71. Akar-Ghibril, Nicole The Indoor Environment and Childhood Asthma Curr / Nicole Akar-Ghibril, Wanda Phipatanakul // Allergy Asthma Rep. – 2020. – Vol. 20. – №9. – P. 43.

72. Antuni, J.D. Evaluation of Individuals at Risk for COPD: Beyond the Scope of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease / J.D. Antuni, P.J. Barnes // *Chronic Obstr Pulm Dis.* – 2016. – Vol. 28. – №3. – P. 653-667.
73. Author information Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ alpha1-antitrypsin deficiency / P.K. Stein, P. Nelson, J.N. Rottman, [et al.] // *Chest.* – 1998. – Vol. 113. – №2. – P. 327-333.
74. Autoantibodies in chronic obstructive pulmonary disease (a systematic review) / R. Byrne, I. Todd, P.J. Tighe, [et al.] // *Immunol Lett.* – 2019. – Vol. 214. – №1. – P. 8-15.
75. Bakeer, M. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: imprint on pharmacological and non-pharmacological therapy / M. Bakeer, G.C. Funk, A. Valipour // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8. – №21. – P. 1472.
76. Baker, J.R. Senotherapy: A New Horizon for COPD Therapy / J.R. Baker, L.E. Donnelly, P.J. Barnes // *Chest.* – 2020. – Vol. 158. – №2. – P. 562-570.
77. Benincasa, G. Epigenetics and pulmonary diseases in the horizon of precision medicine: a review / G. Benincasa, D.L. DeMeo, K. Glass, E.K. Silverman // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 57. – №6. – CD2003406.
78. Biological Biomarkers in Respiratory Diseases / Francisco García-Río, Bernardino Alcázar-Navarrete, Diego Castillo-Villegas, [et al.] // *Arch Bronconeumol.* – 2022. – Vol. 58. – №4. – P. 323-333.
79. Biomarker Glycoprotein Acetyls Is Associated With the Risk of a Wide Spectrum of Incident Diseases and Stratifies Mortality Risk in Angiography Patients / Johannes Kettunen, Scott C Ritchie, Olga Anufrieva, [et al.] // *Circ Genom Precis Med.* – 2018. – Vol. 11. – №11. – CD002234.
80. Biomarker Glycoprotein Acetyls Is Associated with the Risk of a Wide Spectrum of Incident Diseases and Stratifies Mortality Risk in Angiography Patients / J. Kettunen, S. Ritchie, O. Anufrieva, [et al.] // *Circ Genom Precis Med.* – 2018. – Vol. 11. – №11. – CD002234.

81. Burden of disease attributable to second-hand smoke exposure (systematic review) / Giulia Carreras, Alessandra Lugo, Silvano Gallus, [et al.] // 2019. – №7. – PMID: 31505203.
82. Burden of illness in hereditary periodic fevers: a multinational observational patient diary study / J.B. Kuemmerle-Deschner, K.A. Marzan, H.J. Lachmann, [et al.] // Clin Exp Rheumatol. – 2020. – Vol. 127. – №5. – P. 26-34.
83. Can a New Scoring System Improve Prediction of Pulmonary Hypertension in Newly Recognised Interstitial Lung Diseases? / M. Sobiecka, K. Lewandowska, J. Kober, [et al.] // Lung. – 2020. – Vol. 198. – №3. – P. 547-554.
84. Cardiometabolic multimorbidity is associated with a worse Covid-19 prognosis than individual cardiometabolic risk factors: a multicentre retrospective study (CoViDiab II) / E. Maddaloni, L. D'Onofrio, F. Alessandri, [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2020. – Vol. 19. – №1. – P. 164.
85. Castaldi, Peter J. Identification of Functional Variants in the FAM13A Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genome-Wide Association Study Locus by Massively Parallel Reporter Assays / Peter J. Castaldi, Feng Guo, Dandi Qiao // Am J Respir Crit Care. – 2019. – Vol. 199. – №1. – P. 52-61.
86. Chu, S. Four SNPs and Systemic Level of FOXP3 in Smokers and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Chu, X. Zhong, J. Zhang // COPD. – 2016. – Vol. 13. – №6. – P. 760-766.
87. Cheng, Y. Illuminating the genome-wide activity of genome editors for safe and effective therapeutics / Y. Cheng, S.Q. Tsai // Genome Biol. – 2018. – Vol. 19. – №1. – P. 226.
88. Childhood Lung Function Predicts Adult Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome / D.S. Bui, J.A. Burgess, A.J. Lowe, [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – Vol. 196. – №1. – P. 39-46.

89. Children with recurrent pneumonia and non-cystic fibrosis bronchiectasis / M.F. Patria, B. Longhi, M. Lelii, [et al.] // *Ital J Pediatr.* - 2016. – Vol. 9. – №42. – P. 13.
90. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art / A. Corlateanu, Y. Mendez, Y. Wang, [et al.] // *Pulmonology.* – 2020. – Vol. 26. – №2. – P. 95-100.
91. Chronic obstructive pulmonary disease candidate gene prioritization based on metabolic networks and functional information / X. Wang, W. Li, Y. Zhang, [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – №9. – CD0184299.
92. Craig, T.J. Advances in managing COPD related to $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder / T.J. Craig, M.P. Henao // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73. – №11. – P. 2110-2121.
93. Chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation: current knowledge and proposal for future research - a consensus document from six scientific societies / A. Rossi, B. Butorac-Petanjek, M. Chilosi, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 247.
94. Clinical Characteristics of Children with COVID-19 / C.L. Tung Ho, P.M. Oligbu, O. Ojubolamo, [et al.] // *AIMS Public Health.* – 2020. – Vol. 7. – №2. – P. 258-273.
95. Clinical Indicators for Asthma-COPD Overlap: A Systematic Review and Meta-Analysis / Peng Junjie, Min Wang, Yanqiu Wu, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2022. – Vol. 17. – P. 2567-2575.
96. Clinical Outcome and Quality of Life of Multimodal Treatment of Extracranial Arteriovenous Malformations: The APOLLON Study Protocol / V.F. Schmidt, M. Masthoff, V. Vielsmeier, [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2023. – Vol. 46. – №1. – P. 142-151.
97. CMR-based blood oximetry via multi-parametric estimation using multiple T2 measurements / J. Varghese, L.C. Potter, R. LaFountain, [et al.] // *J Cardiovasc Magn Reson.* – 2017. – Vol. 19. – №1. – P. 88.

98. COPDGene investigators, by Core Units: ECLIPSE Investigators: GenKOLS Investigators: Integrative Genomics Analysis Identifies ACVR1B as a Candidate Causal Gene of Emphysema Distribution / Adel Boueiz, Betty Pham, Robert Chase, [et al.] // *Respir Cell Mol Biol.* – 2019. – Vol. 60. – №4. – P. 388-398
99. Cognition, health-related quality of life, and mood in children and young adults diagnosed with a glioneuronal tumor in childhood / C. Ehrstedt, A.M. Rydell, M. Gabert Hallsten, [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2018. – Vol. 83. – №11. – P. 59-66.
100. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories / J.P. Allinson, R. Hardy, G.C. Donaldson, [et al.] // *Journal Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 196. – №8. – P. 1021-1030.
101. Common Genetic Polymorphisms Influence Blood Biomarker Measurements in COPD / W. Sun, K. Kechris, S. Jacobson, [et al.] // *PLoS Genet.* – 2016. – Vol. 12. – №8. – CD1006011.
102. Comparison between FEV1/FEV and FEV1/FVC as screening of chronic obstructive pulmonary disease / S. Ng, F. Abu Samah, K. Helmy, [et al.] // *Med J Malaysia.* – 2017. – Vol. 72. – №5. – P. 286-290.
103. Continuously available ratio of SpO₂/FiO₂ serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19 / X. Lu, L. Jiang, T. Chen, [et al.] // *Respir Res.* – 2020. – Vol. 22. – №1. – P. 194.
104. COPD phenotypes and machine learning cluster analysis: A systematic review and future research agenda / V. Nikolaou, S. Massaro, M. Fakhimi, [et al.] // *Respir Med.* – 2020. – Vol. 171. – CD106093.
105. COPDGene Investigators. Machine Learning Characterization of COPD Subtypes: Insights from the COPDGene Study / P.J. Castaldi, A. Boueiz, J. Yun, [et al.] // *Chest.* – 2020. – Vol. 157. – №5. – P. 1147-1157.
106. Counseling for health behavior change in people with COPD: systematic review / M.T. Williams, T.W. Effing, C. Paquet, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 12. – P. 2165-2178.

107. Du, Y. Association of IREB2 Gene rs2568494 Polymorphism with Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis / Y. Du, Y. Xue, W. Xiao // *Med Sci Monit.* – 2016. – Vol. 18. – №22. – P. 177-182.
108. Decreased prevalence of moderate to severe COPD over 15 years in northern Sweden / Backman Helena, Berne Eriksson, Eva Rönmark, [et al.] // *Respir Med.* – 2016. – Vol. 114. – №1. – P. 103-110.
109. Deposition of insoluble elastin by pulmonary fibroblasts from patients with COPD is increased by treatment with versican siRNA / L. Wu, J. Zhang, J.M. Qu, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 12. – №12. – P. 267-273.
110. Development of treatment-decision algorithms for children evaluated for pulmonary tuberculosis: an individual participant data meta-analysis / K.S. Gunasekera, O. Marcy, J. Muñoz, [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2023. – Vol. 7. – №5. – P. 336-346.
111. Digital technologies and adherence in respiratory diseases: the road ahead / J.D. Blakey, B.G. Bender, A.L. Dima, [et al.] // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52. – №5. – CD1801147.
112. Echevarria, C. Comparison of early warning scores in patients with COPD exacerbation: DECAF and NEWS score / C. Echevarria, J. Steer, S.C. Bourke // *Thorax.* – 2019. – Vol. 74. – №10. – P. 941-946.
113. Effect of ELOM-080 on exacerbations and symptoms in COPD patients with a chronic bronchitis phenotype - a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / K.M. Beeh, J. Beier, H. Candler, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2016. – Vol. 23. – №11. – P. 2877-2884.
114. Effects of physical activity on quality of life in overweight and obese children / M.J. Aguilar-Cordero, X.A. León Ríos, R. Rojas-Carvajal, [et al.] // *Nutr Hosp.* – 2021. – Vol. 38. – №4. – P. 736-741.

115. Enas, S. Association Between Plasminogen Activator Inhibitor-1-675 4G/5G Insertion/Deletion Polymorphism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Enas, A.E. Rabab // COPD. – 2016. – Vol. 13. – №6. – P. 756-759.
116. Eriksson, S.A. 30-year perspective on α 1-antitrypsine deficiency / S.A. Eriksson // Chest. – 1996. – Vol. 110. – №1. – P. 237-242.
117. Emphysema: looking beyond alpha-1-antitrypsin deficiency / R. Janssen, I. Piscaer, F. Franssen, [et al.] // Expert Rev Respir Med. – 2019. – Vol. 13. – №4. – P. 381-397.
118. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review / Ioannis Manisalidis, Elisavet Stavropoulou, Agathangelos Stavropoulos, [et al.] // Front Public Health. – 2020. – Vol. 20. – №8. – P. 14.
119. Eriksson, S. Pulmonary emphysema and alpha1-antitrypsin deficiency / S. Eriksson // Acta Med Scand. – 1964. – Vol. 175. – №1. – P. 197-205.
120. Eriksson, B.O. Upregulation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Irradiated Recipient Arteries and Veins from Free Tissue Transfer Reconstruction in Cancer Patients / B.O. Eriksson, C. Gahm, M. Halle // Mediators of Inflammation. – 2018. – Vol. 4. – №1. – CD4058986.
121. Everard, Mark L. Precision Medicine and Childhood Asthma: A Guide for the Unwary / Mark L. Everard // J Pers Med. – 2022. – Vol. 12. – №1. – P. 82.
122. Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification and Prediction Using a Digital Health System / S.A. Shah, C. Velardo, A. Farmer, [et al.] // J Med Internet Res. – 2017. – Vol. 19. – №3. – P. 69.
123. Extracellular matrix remodeling genes polymorphisms and risk of chronic bronchitis and recurrent pneumonia in children / G.F. Korytina, L.Z. Akhmadishina, E.V. Viktorova, [et al.] // J Hum Genet. – 2013. – Vol. 58. – №7. – P. 467-474.
124. Factor analysis in predominantly severe COPD: identification of disease heterogeneity by easily measurable characteristics / Dirkje S. Postma, Antonio R.

- Anzueto, Christine Jenkins, [et al.] // *Respir Med.* – 2013. – Vol. 107. – №12. – P. 1939-1947.
125. Factors Influencing Smoking Among Indigenous Adolescents Aged 10-24 Years Living in Australia, New Zealand, Canada, and the United States: A Systematic Review / L. Heris Christina, Catherine Chamberlain, Lina Gubhaju, [et al.] // *Nicotine Tob Res.* – 2020. – Vol. 22. – №11. – P. 1946-1956.
126. Fraction of Exhaled Nitric Oxide Is Elevated in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-analysis / S. Gong, Y. Pu, L. Xie [et al.] // *Am J Med Sci.* – 2020. – Vol. 360. – №2. – P. 166-175.
127. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017 (a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study). – 2017. – Vol. 392. – №10. – P. 1859-1922.
128. Gene and miRNA expression profiles in PBMCs from patients with severe and mild emphysema and PiZZ alpha1-antitrypsin deficiency / C. Esquinas, S. Janciauskiene, R. Gonzalo, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 29. – №12. – P. 3381-3390.
129. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis / E.K. Silverman, H.A. Chapman, J.M. Drazen, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – №6. – P. 1770-1778.
130. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations / Phuwanat Sakornsakolpat, Dmitry Prokopenko, Maxime Lamontagne, [et al.] // *Nat Genet.* – 2019. – Vol. 51. – №3. – P. 494-505.
131. Genetic underpinnings of lung function and COPD / A. Ranjan, A. Singh, G.K. Walia [et al.] // *J Genet.* – 2019. – Vol. 98. – P. 76.

132. Genetic variants in FAM13A and IREB2 are associated with the susceptibility to COPD in a Chinese rural population: a case-control study / Y. Zhang, J. Qiu, P. Zhang, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – Vol. 25. – №13. – P. 1735-1745.
133. Genetic variants in MIR2113 and MIR129-LEP are associated with the susceptibility of COPD in the Chinese Han population / J. Jing, D. Xu, Z. Li, [et al.] // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 12. – №64. – CD101945.
134. Genetic variants of CDH13 determine the susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in a Chinese population / Y.M. Yuan, J.L. Zhang, S.C. Xu, [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2016. – Vol. 37. – №3. – P. 390-397.
135. Genome-wide association study of lung function and clinical implication in heavy smokers / Li Xingnan, Victor E. Ortega, Elizabeth J. Ampleford, [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2018. – Vol. 19. – №1. – P. 134.
136. Genome-wide association study on the FEV1/FVC ratio in never-smokers identifies HHIP and FAM13A / D.A. Van der Plaats, L. Lahousse, A. Faiz, [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – №2. – P. 533-540.
137. Genomics and response to long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease / M. Seo, W. Qiu, W. Bailey, [et al.] // *J Mol Med (Berl).* – 2018. – Vol. 96. – №12. – P. 1375-1385.
138. Gerasimenko, M.I. Correction of central mechanisms of sanogenesis regulation in children with cleft palate / M.I. Gerasimenko, O.V. Borisenko, E.V. Filatova // *Stomatologiiia (Mosk).* – 2002. – Vol. 81. – №1. – P. 72-74.
139. Gottlieb, E.R. Comparison of analogue and electronic stethoscopes for pulmonary auscultation by internal medicine residents / E.R. Gottlieb, J.M. Aliotta // *Postgrad Med J.* – 2018. – Vol. 24. – №1. – CD136052.
140. Halotherapy - An Ancient Natural Ally in the Management of Asthma: A Comprehensive Review / R. Crisan-Dabija, I.G. Sandu, D.V. Scripcariu, [et al.] // *Healthcare (Basel).* – 2021. – Vol. 9. – №11. – P. 1604.

141. Halotherapy as asthma treatment in children: A randomized, controlled, prospective pilot study / R. Bar-Yoseph, N. Kugelman, G. Livnat, [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52. – №5. – P. 580-587.
142. Han, M.K. Host, Gender, and Early-Life Factors as Risks for Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M.K. Han, F.J. Martinez // *Clin Chest Med.* – 2020. – Vol. 41. – №3. – P. 329-337.
143. Health-related quality of life in pediatric Chiari Type I malformation: the Chiari Health Index for Pediatrics / T.R. Ladner, A.C. Westrick, J.C. Wellons, [et al.] // *J Neurosurg Pediatr.* – 2016. – Vol. 17. – №1. – P. 76-85.
144. Heritability and genome-wide association study of diffusing capacity of the lung / Terzikhan Natalie, Fangui Sun, Fien M. Verhamme, [et al.] // *Eur Respir J.* – 2018. – Vol. 52. – №3. – CD1800647.
145. Henney, A. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review / A. Henney, S. Dawson // *Atherosclerosis.* – 1992. – Vol. 95. – №2. – P. 105-117.
146. High body mass index and risk of exacerbations and pneumonias in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: observational and genetic risk estimates from the Copenhagen General Population Study / Y. Çolak, S. Afzal, P. Lange, [et al.] // *Int J Epidemiol.* – 2016. – Vol. 45. – №5. – P. 1551-1559.
147. Horvath, T. Speleotherapy: a special kind of climatotherapy, its role in respiratory rehabilitation / T. Horvath // *Int Rehabil Med.* – 1986. – Vol. 8. – №2. – P. 90-92.
148. Identification of novel candidate genes involved in the progression of emphysema by bioinformatic methods / W.P. Hu, Y.Y. Zeng, Y.H. Zuo, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – Vol. 14. – №13. – P. 3733-3747.
149. Impact of childhood wheezing on lung function in adulthood: A meta-analysis / H. Ma, Y. Li, L. Tang, [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – №2. – CD0192390.

150. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase / Y. Huang, C. Tan, J. Wu, [et al.] // *Respir Res.* – 2020. – Vol. 21. – №1. – P. 163.
151. Increased activation of blood neutrophils after cigarette smoking in young individuals susceptible to COPD / S.J. Hoonhorst, W. Timens, L. Koenderman, [et al.] // *Respir Res.* – 2014. – Vol. 10. – №15. – P. 121.
152. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations / A. Papi, C.M. Bellettato, F. Braccioni, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – №10. – P. 1114-1121.
153. Influence of Second-Hand Smoke and Prenatal Tobacco Smoke Exposure on Biomarkers, Genetics and Physiological Processes in Children / Braun Markus, Doris Klingelhöfer, Gerhard M. Oremek, [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17. – №9. – PMC7246681.
154. Integrating Comorbidities and Phenotype-Based Medicine in Patient-Centered Medicine in COPD / J. Lopez-Campos, B. Ruiz-Duque, L. Carrasco-Hernandez, [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 25. – №9.
155. Integrative Genomics Analysis Identifies ACVR1B as a Candidate Causal Gene of Emphysema Distribution / A. Boueiz, B. Pham, R. Chase, [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2019. – Vol. 60. – №4. – P. 388-398.
156. Integrative genomics identifies new genes associated with severe COPD and emphysema / P. Sakornsakolpat, J.D. Morrow, P.J. Castaldi, [et al.] // *Respir Res.* – 2018. – Vol. 19. – №1. – P. 46.
157. James, K. A review of α 1-antitrypsin deficiency / K. James, S. Loutfi // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 185. – №3. – P. 246-259.
158. James, J. Tasch A Novel Approach to Screening for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Inpatient Testing at a Teaching Institution / James J. Tasch, Ann T. McLaughlan, Asad A. Nasir // *Chronic Obstr Pulm Dis.* – 2018. – Vol. 5. – №2. – P. 106-110.

159. Jezela-Stanek, A. Beyond the lungs: Alpha-1-antitrypsin's potential role in human gestation / A. Jezela-Stanek, J. Chorostowska-Wynimko // *Adv Clin Exp Med.* – 2019. – Vol. 28. – №9. – P. 1257-1261.
160. Just, J. Clinical phenotypes in asthma during childhood / J. Just, M. Bourgoin-Heck, F. Amat // *Clin Exp Allergy.* – 2017. – Vol. 47. – №7. – P. 848-855.
161. Laurell, C.B. The electrophoretic α 1- globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency / C.B. Laurell, S. Ericsson // *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* – 1963. – Vol. 15. – P. 132-140.
162. Long Noncoding RNA COPDA1 Promotes Airway Smooth Muscle Cell Proliferation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Zheng, W. Hong, M. Gao, [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2019. – Vol. 61. – №5. – P. 584-596.
163. Long-term prognosis of asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in the Copenhagen City Heart study: a prospective population-based analysis / P. Lange, Y. Çolak, J. Vestbo, [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2016. – Vol. 4. – №6. – P. 454-462.
164. Lee, E.N. Meta-analysis of the Effect of a Pulmonary Rehabilitation Program on Respiratory Muscle Strength in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / E.N. Lee, M.J. Kim // *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* – 2019. – Vol. 13. – №1. – P. 1-10.
165. Lung clearance index for monitoring early lung disease in alpha-1-antitrypsin deficiency / S. Fuchs, N. Schwerk, K. Pittschieler, [et al.] // *Respir Med.* – 2016. – Vol. 116. – №1. – P. 939.
166. Ludvigsson, J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults / J.F. Ludvigsson // *Acta Paediatr.* – 2020. – Vol. 109. – №6. – P. 1088-1095.
167. Lieberman, J. Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients / J. Lieberman, B. Winter, A. Sastre // *Chest.* – 1986. – Vol. 89. – №3. – P. 370-373.

168. Meta-analysis of peripheral blood gene expression modules for COPD phenotypes / D. Reinhold, J.D. Morrow, S. Jacobson, [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. – №10. – CD0185682.
169. Mellis, C. Respiratory noises: how useful are they clinically? / C. Mellis // *Pediatr Clin North Am.* – 2009. – Vol. 56. – №1. – P. 1-17.
170. Microbial and host immune factors as drivers of COPD / M. Mika, I. Nita, L. Morf, [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2018. – Vol. 4. – №3.
171. MiR-212-5p exerts a protective effect in chronic obstructive pulmonary disease / Q. Jia, J. Chang, Q. Hong, [et al.] // *Discov Med.* – 2018. – Vol. 26. – №144. – P. 173-183.
172. miRNA-101-3p.1 as an independent diagnostic biomarker aggravates chronic obstructive pulmonary disease via activation of the EGFR/PI3K/AKT signaling pathway / S. Chen, Z. Zhang, L. Chen, [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2019. – Vol. 20. – №5. – P. 4293-4302.
173. Milne, S. Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Gateway to Precision Medicine / S. Milne, D. Sin // *Clin Chest Med.* – 2020. – Vol. 41. – №3. – P. 383-394.
174. Milligan, K. Asthma in Urban Children: Epidemiology, Environmental Risk Factors, and the Public Health Domain / K. Milligan, E. Matsui, H. Sharma // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2016. – Vol. 16. – №4. – P. 33.
175. Modern methods of assessment of lung aeration during mechanical ventilation / W. Wierzejski, J. Adamski, W. Weigl, [et al.] // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2012. – Vol. 44. – №4. – P. 226-231.
176. Miravittles, M. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency / M. Miravittles, A. Dirksen, I. Ferrarotti // *European Respiratory Journal.* – 2017. – Vol. 50. – №5. – CD1700610.

177. Multiethnic meta-analysis identifies ancestry-specific and cross-ancestry loci for pulmonary function / Annah B. Wyss, Tamar Sofer, Mi Kyeong Lee, [et al.] // *Nat Commun.* – 2018. – Vol. 9. – №1. – P. 29-76.
178. National, regional, and global prevalence of cigarette smoking among women/females in the general population: a systematic review and meta-analysis / Jafari Alireza, Abdolhalim Rajabi, Mahdi Gholian-Aval, [et al.] // *Environ Health Prev Med.* – 2021. – Vol. 26. – №1. – P. 5.
179. New genetic signals for lung function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries / Nick Shrine, Anna L. Guyatt, A. Mesut Erzurumluoglu, [et al.] // *Nat Genet.* – 2019. – Vol. 51. – №3. – P. 481-493.
180. Nicola, J. Roberts A review of halotherapy for chronic obstructive pulmonary disease / Nicola J. Roberts, Rachael Rashleigh, Sheree M.S. Smith // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2014. – Vol. 21. – №9. – P. 239-246.
181. Nicotinic acetylcholine receptor variants associated with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / J. Zhang, H. Summah, Y.G. Zhu, [et al.] // *Respir Res.* – 2011. – Vol. 12. – P. 158.
182. Nasir, A.A. Novel Approach to Screening for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Inpatient Testing at a Teaching Institution / A.A. Nasir, J.J. Tasch, A.T. McLaughlan // *Chronic Obstr Pulm Dis.* – 2018. – Vol. 5. – №2. – P. 106-110.
183. Novel genes and sex differences in COVID-19 severity / R. Cruz, S. Diz-de Almeida, M. López de Heredia, [et al.] // *Hum Mol Genet.* – 2022. – Vol. 31. – №22. – P. 3789-3806.
184. Noell, Guillaume From systems biology to P4 medicine: applications in respiratory medicine / Guillaume Noell, Rosa Faner, Alvar Agustí // *Eur Respir Rev.* – 2018. – Vol. 27. – №147. – CD170110.
185. Oliveira, A. Respiratory sounds in healthy people: a systematic review / A. Oliveira, A. Marques // *Respir Med.* – 2014. – Vol. 108. – №4. – P. 550-570.

186. Outcomes of Childhood Asthma and Wheezy Bronchitis. A 10-Year Cohort Study / N. Tagiyeva, G. Devereux, S. Fielding, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 193. – №1. – P. 23-30.
187. Oxygen saturation measurements in telemonitoring of patients with COPD (a systematic review) / J. Buekers, P. De Boever, A.W. Vaes, [et al.] // *Expert Rev Respir Med.* – 2018. – Vol. 12. – №2. – P. 113-123.
188. Parent proxy assessment of sibling quality of life following pediatric hematopoietic cell transplantation / D. Buchbinder, S.K. Patel, J.N. Casillas, [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* – 2019. – Vol. 17. – №1. – P. 162.
189. Pasipoularides, A. Implementing genome-driven personalized cardiology in clinical practice / A. Pasipoularides // *J Mol Cell Cardiol.* – 2018. – Vol. 115. – P. 142-157.
190. Pavlenko, S.M. Pathogenesis and sanogenesis of disease / S.M. Pavlenko // *Ter Arkh.* – 1965. – Vol. 37. – P. 115-22.
191. Pavlenko, S.M. The teaching on sanogenesis – the most important problem of medicine / S.M. Pavlenko // *Patol Fiziol Eksp Ter.* – 1967. – Vol. 11. – №3. – P. 91-95.
192. Pavlenko, S.M. The problem of onset of disease-disease-recovery and sanogenesis / S.M. Pavlenko // *Sov Med.* – 1971. – Vol. 34. – №12. – P. 3-7.
193. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia / R. Padidela, M.P. Whyte, F.H. Glorieux, [et al.] // *Calcif Tissue Int.* – 2021. – Vol. 108. – №5. – P. 622-633.
194. Patel, N.A. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature / N.A. Patel // *Am J Otolaryngol.* – 2020. – Vol. 41. – №5. – CD102573.
195. Pediatric Asthma and Viral Infection / M.L. Garcia-Garcia, C. Calvo Rey, T. Del Rosal Rabes, [et al.] // *Arch Bronconeumol.* – 2016. – Vol. 52. – №5. – P. 269-73.

196. Persistent Value of the Stethoscope in the Age of COVID-19 / R.S. Vasudevan, Y. Horiuchi, F.J. Torriani, [et al.] // *Am J Med.* – 2020. – Vol. 133. – №10. – P. 1143-1150.
197. Personalized medicine for patients with COPD: where are we? / Frits Me Franssen, Peter Alter, Nadav Bar, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2019. – Vol. 9. – №14. – P. 1465-1484.
198. Po-Nien, Tsao Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia / Shih-Hsin Wang, Tsao Po-Nien // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – №17. – P. 6112.
199. Physiological acoustic sensing based on accelerometers: a survey for mobile healthcare / Y. Hu, E.G. Kim, G. Cao, [et al.] // *Ann Biomed Eng.* – 2014. – Vol. 42. – №11. – P. 2264-2277.
200. Physiological phenotyping of pediatric chronic obstructive airway diseases / S. Nyilas, F. Singer, N. Kumar, [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2016. – Vol. 121. – №1. – P. 324-32.
201. Price, D.B. Physiological predictors Of peak inspiratory flow using observed lung function resultS (POROS): evaluation at discharge among patients hospitalized for a COPD exacerbation / D.B. Price, S. Yang, S.W. Ming // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – Vol. 13. – №13. – P. 3937-3946.
202. Proud, D. Role of viral infections in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / D. Proud, C.W. Chow // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2006. – Vol. 35. – №5. – P. 513-518.
203. Polymorphisms in a disintegrin and metalloprotease 33 gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / R. Zhang, H. Li, H. Zhao, [et al.] // *Respirology.* – 2014. – Vol. 19. – №3. – P. 312-320.
204. Polysystemic assessment of the state of sanogenesis in workers employed in nuclear fuel plants. The analysis of functional state of cardiovascular, respiratory, and psychomotor systems / L.A. Noskin, V.V. Pivovarov, M.M. Khomich, [et al.] // *Radiats Biol Radioecol.* – 2004. – Vol. 44. – №3. – P. 269-277.

205. Polk, B.I. Potential Strategies and Targets for the Prevention of Pediatric Asthma / B.I. Polk, L.B. Bacharier // *Immunology Allergy Clin North Am.* – 2019. – Vol. 39. – №2. – P. 151-162.
206. Precision medicine in chronic obstructive pulmonary disease: how far have we come? / S. Khurram, M. Khan Malik, Adam G. Cole, [et al.] // *Curr Opin Pulm Med.* – 2022. – Vol. 28. – №2. – P. 115-120.
207. Prediction model and risk scores of ICU admission and mortality in COVID-19 / Z. Zhao, A. Chen, W. Hou, [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – №7. – CD0236618.
208. Prediction models for the development of COPD: a systematic review / M. Matheson, G. Bowatte, J. Perret, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – Vol. 14. – №13. – P. 1927-1935.
209. Predictors in routine practice of 6-min walking distance and oxygen desaturation in patients with COPD: impact of comorbidities / T. Perez, G. Deslée, P.R. Burgel, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2019. – Vol. 2. – №14. – P. 1399-1410.
210. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis / S. Figliozzi, P.G. Masci, N. Ahmadi, [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 50. – №10. – CD13362.
211. Prevalence of smoking among adolescents in China: an updated systematic review and meta-analysis / P. Sheng Xiong, M. Juan Xiong, Z. Xi, [et al.] // *Public Health.* – 2020. – Vol. 182. – P. 26-31.
212. Prognosis of patients with alpha1-antitrypsine deficiency on long-term oxygen therapy / T.J. Ringbaek, N. Seersholm, M. Perch, [et al.] // *Respir Med.* – 2014. – Vol. 108. – №8. – P. 1189-1194.
213. Pratte, K.A. Protein biomarkers for COPD outcomes / K.A. Pratte, K.A. Serban, R.P. Bowler // *Chest.* – 2021. – Vol. 9.
214. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia / A. Fumagalli, C. Misuraca, A. Bianchi, [et al.] // *Infection.* – 2020. – Vol. 28. – №1. – P. 1-5.

215. Poulson, R. Recent Advances in Pathology: the 2020 Annual Review Issue of The Journal of Pathology / R. Poulson, C.S. Herrington, P.J. Coates // J Pathol. – 2020. – Vol. 250. – №5. – P. 475-479.
216. Quality-of-life loss of people admitted to burn centers, United States / T. Miller, S. Bhattacharya, W. Zamula, [et al.] // Qual Life Res. – 2013. – Vol. 22. – №9. – P. 2293-305.
217. Ramanuj, P.P. Quality of life and associated socio-clinical factors after encephalitis in children and adults in England: a population-based, prospective cohort study / P.P. Ramanuj, J. Granerød, N.W. Davies // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – №7. – CD103496.
218. Resolving Viral-Induced Secondary Bacterial Infection in COPD: A Concise Review / H. Wang, D. Anthony, S. Selemidis, [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 16. – №9. – P. 2345.
219. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study / K. Liu, W. Zhang, Y. Yang, [et al.] // Complement Ther Clin Pract. – 2020. – Vol. 39. – CD101166.
220. Real world evaluation of a novel lateral flow assay (AlphaKit® QuickScreen) for the detection of alpha-1-antitrypsin deficiency / Greulich Timm, Francisco Rodríguez-Frias, Irene Belmonte, [et al.] // Respir Res. – 2018. – Vol. 19. – №1. – P. 151.
221. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine / Brandsma Corry-Anke, Maarten Van den Berge, Tillie-Louise Hackett, [et al.] // J Pathol. – 2020. – Vol. 25. – №5. – P. 624-635.
222. Review and evaluation of patient-centered psychosocial assessments for children with central precocious puberty or early puberty / V.S. Williams, A.M. Soliman, A.M. Barrett, [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2018. – Vol. 31. – №5. – P. 485-495.

223. Risk factors and associated outcomes of hospital readmission in COPD: A systematic review / C.M. Njoku, J.S. Alqahtani, B.C. Wimmer, [et al.] // *Respir Med.* – 2020. – Vol. 173. – CD105988.
224. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease among adults in Chinese mainland: A systematic review and meta-analysis / Y. Yang, J. Mao, Z. Ye, [et al.] // *Respir Med.* – 2017. – Vol. 131. – P. 158-165.
225. Role of Type2 Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. Oishi, K. Matsunaga, T. Shirai, [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – №8. – P. 2670.
226. Rush, E.T. Burden of disease in pediatric patients with hypophosphatasia: results from the HPP Impact Patient Survey and the HPP Outcomes Study Telephone interview / E.T. Rush, S. Moseley, A. Petryk // *Orphanet J Rare Dis.* – 2019. – Vol. 14. – №1. – P. 201.
227. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma / Eguiluz-Gracia Ibon, Tunn Ren Tay, Mark Hew, [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73. – №12. – P. 2290-2305.
228. Recurrence of Protracted Bacterial Bronchitis in Children: What Can We Do? / O. Sacco, A.F. Capizzi, M. Silvestri, [et al.] // *Chest.* – 2017. – Vol. 151. – №4. – P. 940.
229. Recurrent pneumonia among Japanese adults: disease burden and risk factors / T. Ishifuji, E. Sando, N. Kaneko, [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2017. – Vol. 17. – №1. – P. 12.
230. Reference distributions for the positive acute phase serum proteins, alpha1-acid glycoprotein (orosomuroid), alpha1-antitrypsin, and haptoglobin: a practical, simple, and clinically relevant approach in a large cohort / R.F. Ritchie, G.E. Palomaki, L.M. Neveux, [et al.] // *J Clin Lab Anal.* – 2000. – Vol. 14. – №6. – P. 284-292.

231. Role of Type2 Inflammatory Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. Oishi, K. Matsunaga, T. Shirai, [et al.] // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9. – №8. – P. 2670.
232. Salt caves as simulation of natural environment and significance of halotherapy / J. Zajac I. Bojar, J. Helbin, [et al.] // Ann Agric Environ Med. – 2014. – Vol. 21. – №1. – P. 124-127.
233. Scott, M. Meta-analysis of continuous phenotypes identifies a gene signature that correlates with copd disease status / M. Scott, F. Vallania, P. Khatri // Pac Symp Biocomput. – 2017. – Vol. 22. – P. 266-275.
234. Simonenko, V.B. Fundamentals of survival during the siege of Leningrad from the standpoint of sanogenesis / V.B. Simonenko, S.V. Magaeva // Klin Med (Mosk). – 2014. – Vol. 92. – №2. – P. 5-14.
235. Silverman, E.K. Genetics of COPD / E.K. Silverman // Annu Rev Physiol. – 2020. – Vol. 82. – P. 413-431.
236. SERPINA1 methylation and lung function in tobacco-smoke exposed European children and adults: a meta-analysis of ALEC population-based cohorts / A. Beckmeyer-Borowko, M. Imboden, F.I. Rezwani, [et al.] // Respir Res. – 2018. – Vol. 19. – №1. – P. 156.
237. Seersholm, N. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency / N. Seersholm, A. Kok-Jensen // Thorax. 1998. – Vol. 53. – №4. – P. 265-268.
238. Serum Alpha-1 Antitrypsin Levels and the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Takei Nozomu, Masaru Suzuki, Hironi Makita, [et al.] // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2019. – Vol. 14. – P. 2885-2893.
239. Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years / O. Dumas, K. Hasegawa, J.M. Mansbach, [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2019. – Vol. 143. – №4. – P. 1371-1379.

240. Sex-specific incidence of asthma, rhinitis and respiratory multimorbidity before and after puberty onset: individual participant meta-analysis of five birth cohorts collaborating in MeDALL / C. Hohmann, T. Keller, U. Gehring, [et al.] // *BMJ Open Respir Res.* – 2019. - Vol. 6. - №1. – CDe000460.
241. Seersholm, N. Decline in FEV1 among patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency type PiZ / N. Seersholm, A. Kok-Jensen, A. Dirksen // *Am J Respir Crit Care Med.* – 15. – Vol. 152. – №6. – P. 1922-1925.
242. Shuttle walking test as predictor of survival in chronic obstructive pulmonary disease patients enrolled in a rehabilitation program / T. Ringbaek, G. Martinez, E. Brøndum, [et al.] // *J Cardiopulm Rehabil Prev.* – 2010. – Vol. 30. – №6. – P. 409-414.
243. Schuurmans, M.M. Smoking status and second-hand smoke biomarkers in COPD, asthma and healthy controls / M.M. Schuurmans, M. Bradicich // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6. – №2. – CD00192-2019.
244. Sten, Eriksson Emphysema before and after 1963 historic perspectives / Eriksson Sten // *COPD.* – 2013. – Vol. 10. – №1. – P. 9-12.
245. Speleotherapy - modern bio-medical perspectives / H. Lăzărescu, I. Simionca, M. Hoteteu, [et al.] // *J Med Life.* – 2014. – Vol. 7. – №2. – P. 76-79.
246. Speleotherapy for asthma / S. Beamon, A. Falkenbach, G. Fainburg, [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2001. – №2. – CD001741.
247. Speleotherapy in asthma and allergic diseases / Y. Karakoca, A. Demir, G. Kisacik, [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 1995. – Vol. 25. – №7. – P. 666-667.
248. Spirometric indices of early airflow impairment in individuals at risk of developing COPD: Spirometry beyond FEV1/FVC / D. Hoesterey, N. Das, W. Janssens, [et al.] // *Respir Med.* – 2019. – Vol. 156. – №1. – P. 58-68.
249. Statins versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease / A. Walsh, L. Perrem, A.S. Khashan, [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 7. – №7. – CD011959.

250. Subpopulations and Intermediate Outcomes Measures in COPD Study (SPIROMICS) The Effects of Rare SERPINA1 Variants on Lung Function and Emphysema in SPIROMICS / E. Ortega Victor, Li Xingnan, K. Wanda, [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 201. – №5. – P. 540-554.
251. Surveys on therapeutic effects of "halotherapy chamber with artificial salt-mine environment" on patients with certain chronic allergenic respiratory pathologies and infectious-inflammatory pathologies / H. Lazarescu, I. Simionca, M. Hoteteu, [et al.] // *J Med Life.* – 2014. – Vol. 7. – №2. – P. 83-87.
252. Tadaka, E. Reliability and validity of Japanese versions of the UCLA loneliness scale version 3 for use among mothers with infants and toddlers: a cross-sectional study / E. Tadaka, A. Arimoto // *BMC Women's Health.* – 2019. – Vol. 26. – №19. – P. 105.
253. Telehealth Systems / O. Mechanic, Y. Persaud, A. Kimball, [et al.] // *StatPearls Publishing.* – 2020. – Vol. 18.
254. The characteristics of the frequent exacerbators with chronic bronchitis phenotype and the asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients: A meta-analysis and system review / J.J. Wu, H.R. Xu, Y.X. Zhang, [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98. – №46.
255. The Impact of COVID-19 on Pediatric Adherence and Self-Management / J.M. Plevinsky, M.A. Young, J.K. Carmody, [et al.] // *J Pediatr Psychol.* – 2020. – Vol. 45. – №9. – P. 977-982.
256. The Impact of Delayed Diagnosis of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Association Between Diagnostic Delay and Worsened Clinical Status / V. Tejwani, A.S. Nowacki, E. Fye, [et al.] // *Respir Care.* – 2019. – Vol. 64. – №8. – P. 915-922.
257. The influence of speleotherapy combined with pulmonary rehabilitation on functional fitness in older adults - preliminary report. / S. Mętel, M. Kostrzon, J.

- Adamiak, [et al.] // *Ther Adv Respir Dis.* – 2020. – Vol. 14. – DC1753466620926952.
258. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS) / T.E. Albertson, J.A. Chenoweth, S.J. Pearson, [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2020. – Vol. 21. – №2. – P. 213-231.
259. The Role of Electronic Noses in Phenotyping Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Scarlata, P. Finamore, M. Meszaros, [et al.] // *Biosensors (Basel).* – 2020. – Vol. 10. – №11. – P. 171.
260. The role of growth and nutrition in the early origins of spirometric restriction in adult life: a longitudinal, multicohort, population-based study / N. Voraphani, D.A. Stern, J. Zhai, [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2022. – Vol. 10. – №1. – P. 59-71.
261. Thrombogenic risk factors in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Chuchalin, I.Y. Tseimakh, A.R. Momot, [et al.] // *Klin Med (Mosk).* – 2015. – Vol. 93. – №12. – P. 18-23.
262. Time trends in smoking in Russia in the light of recent tobacco control measures: synthesis of evidence from multiple sources / Vladimir M. Shkolnikov, Elena Churilova, Dmitry A. Jdanov, [et al.] // *BMC Public Health.* – 2020. – Vol. 20. – №1. – P. 378.
263. Turner, S.W. Clinical utility of exhaled nitric oxide fraction in the management of asthma and COPD / Turner S.W., Chang A.B., Yang I.A. // *Breathe (Sheff).* – 2019. – Vol. 15. – №4. – P. 306-316.
264. TNF-308 gene polymorphism is associated with COPD risk among Asians: meta-analysis of data for 6118 subjects / P. Zhan, J. Wang, S.Z. Wei, [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2011. – Vol. 38. – №1. – P. 219-227.
265. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with different fractional exhaled nitric oxide levels / Y.K. Wu, W.L. Su, C.Y. Huang, [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97. – №47.

266. Varenicline Treatment for Waterpipe Smoking Cessation / A. Chami Hassan, Nour Zaouk, Maha Makki, [et al.] // *Nicotine Tob Res.* – 2023. – Vol. 25. – №1. – P. 111-119.
267. Variants of the ADRB2 Gene in COPD: Systematic Review and Meta-Analyses of Disease Risk and Treatment Response / A.O. Nielsen, C.S. Jensen, M.S. Arredouani, [et al.] // *COPD.* – 2017. – Vol. 14. – №4. – P. 451-460.
268. Venkata, A.N. Asthma-COPD overlap: review of diagnosis and management / A.N. Venkata // *Curr Opin Pulm Med.* – 2020. – Vol. 26. – №2. – P. 155-161.
269. Vitamin D binding protein genotype variants and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / N. Horita, N. Miyazawa, K. Tomaru, [et al.] // *Respirology.* – 2015. – Vol. 20. – №2. – P. 219-225.
270. Wang Jennifer, M. Chronic obstructive pulmonary disease risk assessment tools: is one better than the others? / M. Wang Jennifer, MeiLan K. Han, Wassim W. Labaki // *Curr Opin Pulm Med.* – 2022. – Vol. 28. – №2. – P. 99-108.
271. What are my chances of developing COPD if one of my parents has the disease? A systematic review and meta-analysis of prevalence of co-occurrence of COPD diagnosis in parents and offspring / L. Li, C. Paquet, K. Johnston, [et al.] // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – Vol. 24. – №12. – P. 403-415.
272. Whole-genome methylation profiling from PBMCs in acute-exacerbation COPD patients with good and poor responses to corticosteroid treatment / S.W. Lee, H.H. Hwang, P.W. Hsu, [et al.] // *Genomics.* – 2019. – Vol. 111. – №6. – P. 1381-1386.
273. Whole-Genome Sequencing in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Dmitry Prokopenko, Sakornsakolpat Phuwanat, Heide Loehlein Fier, [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2018. – Vol. 59. – №5. – P. 614-622.
274. Winter Exercise and Speleotherapy for Allergy and Asthma: A Randomized Controlled Clinical Trial / J. Freidl, D. Huber, H. Braunschmid, [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – №10. – P. 3311.

275. Young "healthy" smokers have functional and inflammatory changes in the nasal and the lower airways / M.L. Nicola, H.B. Carvalho, C.T. Yoshida, [et al.] // *Chest*. – 2014. – Vol. 145. – №5. – P. 998-1005.
276. α (1)-Antitrypsin deficiency and chronic respiratory disorders / M. Cazzola, D. Stolz, P. Rogliani, [et al.] // *Eur Respir Rev*. – 2020. – Vol. 29. – №155. – CD190073.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета (вопросник) для первичной (комплексной) оценки респираторного статуса

ПАЦИЕНТ №__

1. ФИО _____

2. Пол__

3. Возраст__

4. Рост__ вес__

5. ИМТ__

6. Физикальные и анамнестические данные: АД сист.____ АД диаст. __ ЧСС ____.

7. Факт курения__

№ вопроса	Вариант ответа
1	Да
2	Нет

8. Хотели ли вы бросить курить? («Отказ»)

Код ответа	Расшифровка кода
1	Да
2	Нет

9. Стаж курения (в мес/годах) ____.

10. Интенсивность курения, в сут/шт. ____.

11. Как часто в течение года Вы болеете простудными заболеваниями (ОРИ в год)?

№ вопроса	Вариант ответа
0	Нет или менее 1 раза в год
1	1 раз
2	2 и более
3	

12. Имеются ли у Вас жалобы со стороны бронхолегочной системы?

№ вопроса	Вариант ответа
1	Кашель (0-4 балла)
2	Мокрота 0-4 балла)
3	Одышка (0-4 балла)
Мин. – 0 баллов. Макс. – 3 балла	

13. Имеется ли у Вас установленный диагноз бронхолегочного заболевания?

№ вопроса	Вариант ответа
0	Диагноз ХБЛ (Нет – 0. Да – 1)
1	Бронхиальная астма (Нет – 0. Да – 1)
2	Бронхит (Нет – 0. Да – 1)
5	Другие (Нет – 0. Да – 1) (указать) – _____
Мин. – 0 баллов. Макс. – 1 балл	

14. Получаете ли Вы лечение по поводу ХБЛ?

№ вопроса	Вариант ответа
0	Нет -0
1	Да – 1 (конкретизировать) _____
Мин. – 0 баллов. Макс. – 1 балл	

Итого по п. 12–14: мин. – 0 баллов; макс. – 5 баллов

15. Показатели спирометрии и газоанализа:

ОФВ1 % ____, ФЖЕЛ % ____, ПСВ % ____, индекс Тиффно ОФВ1/ФЖЕЛ% ____,

МОС75-25 %, возраст легких ____, пульсоксиметрия ____, выд. оксид азота ____.

16. Тест Фагерстрема ____.

№ вопроса	Вариант ответа
1	0-2 (очень слабая зависимость)
2	3-4 (слабая зависимость)
3	5 (средняя зависимость)
4	6-7 (высокая зависимость)
5	8-10 (очень высокая зависимость)

16. Оценка мотивации к отказу от курения _____.

№ вопроса	Вариант ответа
1	0-3 (отсутствие мотивации к отказу от курения)
2	4-6 (слабая мотивация к отказу от курения)
3	7-8 (высокая мотивация)

17. Почему и как Вы курите?

- Причины (буквы): _____.

№ вопроса	Вариант ответа
1	Стимуляция (А+Ж+Н)
2	Потребность (Б+З+О)
3	Расслабление (В+И+П)
4	Поддержка (Г+К+Р)
5	Зависимость (Д+Л+С)
6	Привычка (Е+М+Т)

- Причины (цифры): _____.

№ вопроса	Вариант ответа
1	До 7 (слабая)
2	7-11 (средняя)
3	12 и более (высокая)

18. Тест для выявления признаков ХБ (Кашель):

1) Я никогда не кашляю (0-5): _____.

2) Я постоянно кашляю (0-5): _____.

Итого (0-5) ____.

№ вопроса	Ответ (баллы)
1	
2	
Итого	

19. Тест для выявления признаков ХБ (Мокрота):

1) У меня в легких совсем нет мокроты (слизи) (0-5): __.

2) Мои легкие наполнены мокротой (слизью) (0-5): __.

Итого (0-5):

№ вопроса	Ответ (баллы)
1	
2	
Итого	

20. Тест для выявления признаков ХБ (Одышка):

1) Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки (0-5): __.

2) Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка (0-5): __.

Итого (0-5): __.

№ вопроса	Ответ (баллы)
1	
2	
Итого	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Основные показатели ФВД с русскими и международными наименованиями

Русское наименование		Международное наименование	
ОЕЛ	Общая емкость легких	TLC	Total Lung Capacity
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких	VC	Vital Capacity
ДО	Дыхательный объем	Vt (TV)	Tidal Volume
Ровд.	Резервный объем вдоха	IRV	Inspiratory Reserve Volume
РО выд.	Резервный объем выдоха	ERV	Expiratory Reserve Volume
Е вд.	Емкость вдоха	IC	Inspiratory Capacity
ФОЕ	Функц. остаточная емкость	FRC	Functional Residual Capacity
ООЛ	Остаточный объем легких	RV	Residual Volume
МП	Объем мертвого пространства	Vd	Dead Space
МОД	Минутный объем дыхания	V (MV)	Minute Ventilation
МВЛ	Макс. вентиляция легких	MVV	Maximal Voluntary Ventilation
ФЖЕЛ	Форсир. жизн. емкость легких	FVC	Forced Vital Capacity
ОФВ1	Объем форсированного выдоха за 1 сек.	FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 sec
ИТ	Индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ, %)	FEV1/FVC, %	
МОС25	Максимальная скорость выдоха на уровне 25 % ФЖЕЛ	MEF25	Maximal Expiratory Flow...
МОС50	Максимальная скорость выдоха на уровне 50 % ФЖЕЛ	MEF50	Maximal Expiratory Flow...
МОС75	Максимальная скорость выдоха на уровне 75 % ФЖЕЛ	MEF75	Maximal Expiratory Flow
ПОС	Пиковая (максимальная) скорость форс. выдоха	PEF	Peak Expiratory Flow

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Тест Фагерстрема

Вопрос	Ответ	Очки
1. Как скоро, после того как Вы проснулись, Вы выкуриваете первую сигарету?	В течение первых 5 минут	3
	В течение первых 6-30 минут	2
	В течение первых 30-60 минут	1
	Через час	0
2. Сложно ли для Вас воздержаться от курения в местах, где курение запрещено?	Да	1
	Нет	0
3. От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	Первая сигарета утром	1
	Все остальные	0
4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	10 или меньше	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 и более	3
5. Вы курите более часто в первые часы утром, после того как проснетесь, или в течение остального дня?	Да	1
	Нет	0
6. Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да	1
	Нет	0
<p>Коэффициент:</p> <p>0 - 2 – Очень слабая зависимость</p> <p>3 - 4 – Слабая зависимость</p> <p>5 – Средняя зависимость</p> <p>6 - 7 – Высокая зависимость</p> <p>8 - 10 – Очень высокая зависимость</p>		

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Опросник по оценке качества жизни (на основе вопросника SF-10)

1. Как бы вы оценили состояние вашего здоровья?

Отличное	Очень хорошее	Хорошее	Посредственное	Плохое
1	2	3	4	5

2. Ограничивали ли вас проблемы, связанные со здоровьем при выполнении каких-либо из указанных ниже действий в течение последней недели?

А. Действий, требующих физических усилий, например, при подвижных играх (катание на коньках, лыжах, велосипеде)

Да значительно ограничивали	Да несколько ограничивали	Нет почти не ограничивали	Нет совсем не ограничивали
1	2	3	4

Б. Сгибания туловища или конечностей поднятия тяжестей и наклонов

Да значительно ограничивали	Да несколько ограничивали	Нет почти не ограничивали	Нет совсем не ограничивали
1	2	3	4

3. Ограничивали ли проблемы с физическим здоровьем выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе (колледже/вузе) или общении с родными и друзьями в течение последней недели?

Да значительно ограничивали	Да несколько ограничивали	Нет почти не ограничивали	Нет совсем не ограничивали
1	2	3	4

4. Ограничивали ли эмоциональные и поведенческие проблемы выполнение вами тех видов деятельности, которые связаны с пребыванием в школе (колледже/вузе) или общением с родными и друзьями в течение последней недели?

Да значительно ограничивали	Да несколько ограничивали	Нет почти не ограничивали	Нет совсем не ограничивали
1	2	3	4

5. Насколько сильные неприятные ощущения или физическую боль вы испытывали в течение последней недели?

Совсем не испытывал	Очень слабые	Слабые	Умеренные	Сильные	Очень сильные
1	2	3	4	5	6

6. Насколько по вашему мнению вы были довольны своими отношениями с окружающими в течение последней недели?

Весьма доволен	Отчасти доволен	Ни доволен, ни недоволен	Отчасти недоволен	Весьма недоволен
1	2	3	4	5

7. Насколько по вашему мнению вы были довольны своей жизнью в целом в течение последней недели?

Весьма доволен	Отчасти доволен	Ни доволен, ни недоволен	Отчасти недоволен	Весьма недоволен
1	2	3	4	5

8. Как часто вам приходилось испытывать беспокойство или огорчение в течение последней недели?

Все время	Большую часть времени	Иногда	Редко	Ни разу
1	2	3	4	5

9. Как бы вы в целом охарактеризовали ваше поведение по сравнению с поведением окружающих?

Отличное	Очень хорошее	Хорошее	Посредственное	Плохое
1	2	3	4	5

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Клинические примеры

Клинический пример № 1.

Пациентка А., 16 лет. Обследована амбулаторно. Из анамнеза известно, что ребенок развивался соответственно возрасту, болеет ОРВИ не более 1-2 раз в год, выздоравливает быстро и полностью. В 11 лет были выявлены сколиоз и плоскостопие. Девочка проживает в городе, занимается спортом, не курит, наличие каких-либо аллергических реакций отрицает. На момент осмотра, жалоб не предъявляла, состояние удовлетворительное. Кожные покровы розовой окраски, цианоза нет. Нёбные миндалины слегка гипертрофированы. Над легкими перкуторно определяется легочный звук, аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. По остальным системам органов – без патологии. Данные обследования: спирометрия: ОФВ1 – 115 %, ФЖЕЛ – 105 %, индекс Тиффно – 110 %; газоанализ: пульсоксиметрия – 99 %, СО – 0 ммоль/л, NO – 0 ммоль/л. Концентрация ААТ в плазме крови – 1,476 г/л, полиморфизм по SERPINA-1 – гетерозиготная мутация (4G/4G). При электронной аускультации дыхательные шумы не регистрируются (везикулярное дыхание). При аускультации сердца регистрируется незначительный систолический шум. Данный клинический пример иллюстрирует фенотип 1 (низкий риск развития ХБЛ и эмфиземы). Дальнейший диагностический поиск не требуется, однако следует не отступать от рационального режима труда и отдыха и принципов ЗОЖ, продолжать занятие спортом.

Клинический пример № 2.

Пациентка А., 14 лет. Поступила на лечение в стационарное лечебное учреждение после амбулаторного лечения очередного обострения, рецидивирующего трахеобронхита. На момент поступления жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что девочка развивалась соответственно возрасту, с частотой

ОРИ 3-4 раза в год, преимущественно в осенний и весенний периоды, с затяжным кашлем, сохранявшимся до 2 месяцев после купирования температуры и других симптомов ОРИ. Лечилась всегда амбулаторно пероральными средствами по назначению участкового врача. Девочка проживает в городе, каких-либо аллергических реакций не наблюдалось, не курит. При поступлении состояние ребенка удовлетворительное. Активных жалоб не предъявляет. Кожные покровы бледно-розовой окраски, цианоза нет. Над легкими перкуторно определяется легочный звук, аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. По остальным системам органов – без патологии. При дополнительном обследовании, по данным спирометрии: ОФВ1 71 %, ФЖЕЛ – 72 %, индекс Тиффно – 100 %, ПСВ – 80 %. При электронной аускультации регистрируются респираторные обструктивные шумы легкой степени выраженности. Газоанализ: пульсоксиметрия – 97 %, СО – 0 ммоль/л, NO – 4 ммоль/л. Концентрация ААТ в плазме крови – 1,629 г/л, полиморфизм по SERPINA-1 – гомозиготная мутация (5G/5G). Данный клинический пример иллюстрирует *фенотип 2* (умеренный риск развития ХБЛ и эмфиземы). Пациентке рекомендовано наблюдение участкового педиатра, избегать ОРИ и переохлаждения, и нахождения в местах с повышенной влажностью, физических и эмоциональных перегрузок, соблюдать рациональный режим труда и отдыха, принципы ЗОЖ; воздерживаться от деятельности, предусматривающей контакт с аэрополлютантами, а также потенциальными ингаляционными аллергенами (органической пылью, парами химических веществ), курения; санаторно-курортное лечение (оздоровление) – ежегодно.

Клинический пример № 3.

Пациентка Е., 11 лет. Поступила на лечение в стационарное лечебное учреждение по поводу тяжелого обострения бронхиальной астмы. На момент поступления предъявляла жалобы на умеренную одышку при физической нагрузке, периодическое свистящее дыхание и повышенную утомляемость. Из анамнеза известно о развитии соответственно возрасту, частых ОРИ (более 5-6 раз в год), а также (начиная с 4-летнего возраста) – приступы сухого спастического кашля.

Указанные симптомы с возрастом появлялись всё чаще, а затем проявлялись на ежедневной основе. Приступы возникали в том числе и в ночное время, что приводило к ухудшению качества сна, при небольших физических нагрузках (в том числе повседневной активности), эмоциональных перегрузках, а также при контакте с аллергенами (у пациентки аллергия на шерсть кошек и собак, поллиноз). Обострения БА отмечались 5-6 раз в год и сопровождались усилением одышки, непродуктивного кашля. Получала базисную терапию комбинированным ингаляционным препаратом (кортикостероид 125 мкг/длительно действующий бета-2-агонист 25 мкг). В периоды обострения получала терапию системными ГКС, внутривенно. Девочка проживает в городе, имеет избыточный вес, постоянный контакт с домашней пылью, парами бытовой химии, а также с пылью растений во время сезона цветения, не курит. При осмотре – состояние удовлетворительное, активных жалоб не предъявляет. Кожные покровы бледно-розовой окраски, цианоза нет. Над легкими перкуторно определяется легочный звук, аускультативно – дыхание жесткое, в средних и нижних отделах выслушиваются рассеянные сухие свистящие хрипы. По остальным органам и системам – без патологии. При дополнительном обследовании, по данным спирометрии: ОФВ1 – 92 %, ФЖЕЛ – 113 %, индекс Тиффно – 83 %, ПСВ – 91 %. При аускультации электронным фонендоскопом регистрируются выраженные респираторные шумы. Газоанализ: пульсоксиметрия – 98 %, СО – 4 ммоль/л, NO – 10 ммоль/л. Концентрация ААТ в плазме крови – 0,50 г/л, полиморфизм по SERPINA-1 – гомозиготная мутация (5G/5G). Данный клинический пример иллюстрирует *фенотип 3* (высокий риск развития ХБЛ и эмфиземы). Пациентке рекомендовано продолжать получать базисную терапию, проводить ежедневную пикфлоуметрию, сезонную профилактику ОРВИ, отказ от вакцинации, санаторно-курортное лечение не реже 1 раза в полгода, наблюдение участкового педиатра и детского пульмонолога, избегание физических и эмоциональных перегрузок, рациональный режим труда и отдыха, соблюдение принципов ЗОЖ.

Клинический пример № 4.

Пациент А., 17 лет. Поступил на лечение в стационарное лечебное учреждение в связи с обострением рецидивирующего трахеобронхита. На момент поступления предъявлял жалобы на приступообразный кашель с трудноотделяемой мокротой. Из анамнеза известно о высокой частоте ОРИ (>6 раз в год), начиная с раннего детства, с затяжным периодом выздоровления и кашлем. Участковым педиатром был поставлен диагноз «рецидивирующий трахеобронхит». Обострения отмечались 4-5 раз в год, сопровождались появлением сухого непродуктивного или малопродуктивного кашля. Лечился амбулаторно. Проживает в городе, обучается в колледже, курит ½ пачки сигарет в день (с 11 лет), индекс курения – 2,25. При осмотре – состояние удовлетворительное, жалоб активно не предъявляет. Кожные покровы обычной окраски, цианоза нет. Над легкими перкуторно определяется усиление легочного звука, над верхушками аускультативно – дыхание с жестким оттенком, в нижних отделах выслушиваются единичные сухие хрипы. По остальным органам и системам – патологии не выявлено. При дополнительном обследовании, по данным спирометрии: ОФВ1 – 78 %, ФЖЕЛ – 83 %, индекс Тиффно – 84 %, ПСВ – 79 %. При аускультации электронным фонендоскопом регистрируются умеренные обструктивные респираторные шумы. Газоанализ: пульсоксиметрия – 94 %, СО – 8 ммоль/л, NO – 6 ммоль/л. Фагерстрем-тест – 5 баллов (средняя степень никотиновой зависимости), тест мотивации к отказу от курения – 7 баллов (высокая мотивация к прекращению курения). Концентрация ААТ в плазме крови – 2,2 г/л, полиморфизм по SERPINA-1 – гетерозиготная мутация (5G/4G). Данный клинический пример иллюстрирует *фенотип 4* (крайне высокий риск развития ХБЛ и эмфиземы). Пациенту необходим срочный отказ от курения (включение в лечебную программу по прекращению курения), наблюдение у участкового педиатра (в последующем – у участкового терапевта), занятие физической культурой, с постепенным увеличением физической нагрузки, рациональный режим труда и отдыха, сбалансированное питание, полный запрет на употребление

алкоголя, избегание работы, предусматривающей контакт с аэрополлютантами и иными вредными факторами, санаторно-курортное лечение – не реже 1 раза в полгода. Рекомендуется включение в группу диспансерного наблюдения по ХБЛ при передаче пациента во взрослую амбулаторно-поликлиническую сеть.