

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

на правах рукописи

ШОРОХОВА
Юлия Анатольевна

**ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ
ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ У КУРИЛЬЩИКОВ
С СОЧЕТАНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ**

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Валерий Викторович Гноевых

Ульяновск- 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....	11
1.1. Общее представление о бронхиальной астме.....	12
1.2. Риск возникновения бронхиальной астмы.....	13
1.3. Табакокурение и БА.....	13
1.3.1. Распространённость табакокурения, в том числе среди больных БА.....	13
1.3.2. Табакокурение и респираторная система.....	14
1.3.3. Объективная оценка интенсивности и продолжительности табакокурения. Клиническое значение ИКЧ и ППЛ.....	15
1.4. Эндотипы и фенотипы БА. Астма с поражением малых дыхательных путей. Фиксированная обструкция дыхательных путей при БА.....	18
1.5. Сочетание БА и ХОБЛ.....	24
1.6. Табакокурение и контроль БА.....	25
1.7. Табакокурение и обострения бронхиальной астмы. Принципы лечения обост- рений БА. Риск обострений и риск формирования малообратимой обструкции ды- хательных путей у больных БА.....	28
Заключение по обзору литературы.....	31
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Общий дизайн диссертационного исследования.....	33
2.2. Клинико-функциональная характеристика выборки больных.....	37
2.3. Объективное исследование и рентгенография органов грудной клетки.....	40
2.4. Исследование статуса табакокурения и потребления табака.....	41
2.5. Оценка функции внешнего дыхания (вентиляционной способности лёг- ких).....	42
2.6. Методы исследования оксигенации крови.....	43
2.7. Сравнительная оценка риска обострений БА после завершения стационарного лечения.....	45

2.8. Лечение больных основной и контрольной групп.....	45
2.9. Статистическая обработка результатов исследования.....	47
ГЛАВА III. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
3.1. Клиническая характеристика статуса табакокурения у больных с сочетанием БА и ХОБЛ.....	48
3.2. Сравнительная характеристика состояния лёгочной вентиляции.....	50
3.3. Программа ЭВМ для выявления скрытых нарушений оксигенации крови у курильщиков с помощью коррекции по уровню карбоксигемоглобина результатов транскутанной двухволновой пульсоксиметрии.....	52
3.4. Выявление «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков с помощью коррекции по карбоксигемоглобину результатов двухволновой транскутанной пульсоксиметрии (диагностическое значение программы ЭВМ).....	55
3.5. Клиническое значение нарушений (в том числе «скрытых») оксигенации крови у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.....	57
3.6. Клиническая оценка нарушений оксигенации крови в выборке больных (в состоянии покоя, после небулизации фиксированной комбинации ипратропия бромид моногидрата/фенотерола гидробромид (ИБМ/ФГ) и во время оценки физической работоспособности).....	59
3.7. Распространённость факторов риска обострений БА у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ и у некурящих больных БА.....	66
3.8. Стационарное лечение.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	70
Выводы.....	82
Практические рекомендации.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Табакокурение играет важную роль в формировании тяжёлой бронхиальной астмы (БА) с частыми, клинически значимыми обострениями. Постепенно у части пациентов с БА возникший фенотип курильщика трансформируется в сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких – ХОБЛ [Diagnosis and initial treatment of Asthma, COPD and Asthma — COPD overlap, 2017].

Табакокурение, являясь важнейшим экзогенным фактором развития ХОБЛ, меняет характер и потенцирует воспаление у пациентов с БА, приводя к ремоделированию малых дыхательных путей с формированием фиксированной бронхиальной обструкции. Развитие ХОБЛ на фоне табакокурения у пациентов с БА оказывает многофакторное негативное влияние на оксигенацию крови и способно утяжелить возникающие обострения бронхиальной астмы.

Для комплексной оценки оксигенации крови широко применяется пульсоксиметрия, позволяющая измерять и транскутанно мониторировать насыщение гемоглобина кислородом (SpO_2) в состоянии покоя, при проведении 6-минутного нагрузочного теста и при других естественных и моделированных ситуациях с проведением спектрального анализа уровней оксигенации крови.

Однако, при оценке состояния оксигенации крови у курильщиков с помощью транскутанной двухволновой пульсоксиметрии, возникает диагностическая неточность, так как карбоксигемоглобин ($HbCO$), образующийся при избыточном поступлении окиси углерода с табачным дымом, поглощает свет почти идентично оксигемоглобину, вследствие чего измеряемые значения оксигенации крови у курильщиков завышены [Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии, 2009; Wilson I., 2009 и мн. др.]. Диагностическая и клиническая необходимость программной коррекции результатов мониторинга насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) в такой ситуации очевидна.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Табачокурение у больных БА и/или ХОБЛ широко распространено. Табачный дым приводит к закономерному поражению малых дыхательных путей и формированию фенотипа курильщика со смешанным или нейтрофильным характером воспаления, который может трансформироваться в сочетание БА и ХОБЛ (фенотип БА-ХОБЛ). Указанные фенотипы тесно взаимосвязаны. Под воздействием табачного дыма происходит ремоделирование дыхательных путей с развитием фиксированной бронхиальной обструкции и активным формированием вторичной эмфиземы. Поражение малых дыхательных путей приводит к формированию тяжелой БА с более частыми обострениями и частичной рефрактерностью к общепринятому лечению.

У курящих пациентов уровень карбоксигемоглобина возрастает, достигая по данным ряда авторов 2 -15% [Omae S.T.,2002; Тиунов Л.А., Кустов В.В., 1980 и др.]. При проведении транскутанной двухволновой пульсоксиметрии указанная погрешность, как правило, не учитывается, что в медицинской практике приводит к завышению уровня оксигенации крови, т.к. НbCO пульсоксиметром воспринимается как оксигемоглобин.

В современной литературе встречаются единичные источники, посвящённые выявлению и оценке клинического значения «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков с хроническими бронхообструктивными заболеваниями лёгких, в частности, при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни лёгких [Легкая астма: игнорировать нельзя лечить. Где поставить знак препинания?, 2018; Смирнова А.Ю., 2011; Гноевых В.В., Смирнова А. Ю., Шорохова Ю.А., 2016, 2020].

Кроме того, актуальны исследования по сравнительной оценке эффективности стационарного лечения обострений у некурящих больных БА и курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ с оценкой риска возможных обострений бронхиальной астмы после завершения лечения.

Цель исследования

Улучшить диагностику и оценить клиническое значение нарушений оксигенации крови у курильщиков с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Задачи исследования

1. С целью выявления «скрытых» нарушений оксигенации крови разработать программу ЭВМ для коррекции по карбоксигемоглобину результатов мониторинга SpO_2 у курильщиков при проведении транскутанной двухволновой пульсоксиметрии.
2. Оценить клиническое значение нарушений оксигенации крови у курильщиков с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ.
3. У курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ и некурящих пациентов с бронхиальной астмой провести сравнительный анализ эффективности стационарного лечения.

Научная новизна

Впервые для улучшения диагностики «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков разработана и применена программа ЭВМ, позволяющая проводить коррекцию по карбоксигемоглобину результатов мониторинга оксигенации крови у курильщиков, в частности, при сочетании БА и ХОБЛ.

У курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ, в отличие от некурящих больных БА, в дополнение к ранее известному малообратимому снижению бронхиальной проходимости после стационарного лечения выявлено малообратимое снижение оксигенации крови.

Теоретическая и практическая значимость

Возможность выявления «скрытых» нарушений оксигенации крови позволяет уточнить теоретические представления о распространённости клинически значимого снижения SpO₂ у курильщиков с хроническими бронхообструктивными заболеваниями.

Для выявления «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков следует проводить коррекцию по карбоксигемоглобину результатов транскутанного мониторинга SpO₂ с помощью разработанной программы ЭВМ. Дополнительное диагностическое оборудование при этом не требуется.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе использованы клинико-лабораторные, функциональные и статистические методы исследования, подробно представленные во II главе диссертации.

В 2012 - 2016 гг. проведено проспективное, контролируемое исследование лиц контрольной группы, а также некурящих пациентов с бронхиальной астмой и курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в отделениях пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения «Ульяновская областная клиническая больница» и «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова» г. Ульяновска.

У всех пациентов, участвующих в исследовании, было получено добровольное согласие на проведение исследования.

Исследование разрешено комиссией по этике биомедицинских исследований Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета в соответствии с законодательством Российской Федерации и с Хельсинкской Декларацией 1975 года.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение транскутанной двухволновой пульсоксиметрии без поправки на карбоксигемоглобин приводит у курильщиков к завышенной оценке уровня оксигенации крови с искажением спектральных характеристик SpO_2 . Для исправления указанной диагностической неточности разработана программа ЭВМ.
2. Коррекция по карбоксигемоглобину данных пульсоксиметрии у курильщиков с обострением БА и ХОБЛ позволяет улучшить диагностику клинически значимого уменьшения SpO_2 ($<92\%$) и выявить малообратимое снижение оксигенации крови, выраженность которого коррелирует с продолжительностью стационарного лечения.
3. Курильщикам для купирования обострения БА и ХОБЛ требуется более длительное стационарное лечение с применением более высоких курсовых доз глюкокортикостероидов и комбинированных бронхолитиков. При этом после лечения у курильщиков основной группы, по сравнению с контрольной, отмечается большая распространённость такого фактора риска возможных обострений БА, как фиксированная бронхиальная обструкция с $ОФВ_1 < 60\%$.

Степень достоверности результатов диссертационного исследования

По теме диссертации проанализировано 181 современных литературных источников. При обследовании достаточной по объёму выборки (102 наблюдения) использовано сертифицированное диагностическое оборудование. Для статистической обработки данных диссертационного исследования применена лицензионная программа «Statistica 13.3».

Апробация результатов диссертационного исследования

Основные результаты диссертационного исследования представлены на XXVII Конгрессе Европейского респираторного общества (Милан, 2017); обсуж-

дены во время работы VI Всероссийской конференции с международным участием конференции «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2016); XI научно-практической межрегиональной конференции молодых учёных «Завадские чтения» посвященной 100-летию кафедры внутренних болезней №1 (Ростов-на-Дону, 2016); XI научно-практической конференции молодых ученых с международным участием им. Пирогова (Москва, 2016); Алмазовском молодежном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2020).

Апробация диссертационного исследования состоялась 29 июня 2021 года с участием ведущих специалистов медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета и практикующих врачей-терапевтов клических баз кафедры пропедевтики внутренних болезней города Ульяновска.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова» г. Ульяновска и ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница».

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ. Из них 7 статей - в рецензируемых изданиях рекомендованных ВАК, в том числе 2 статьи в изданиях индексируемых в международных базах данных Scopus и WoS. Получено авторское свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ.

Личное участие автора в исследовании

Соискатель провела формирование выборки, набор клинического материала, анализ литературных источников, сформировала базу данных; лично выполнила все функциональные методы исследования и статистическую обработку данных, осуществила контроль за соблюдением протокола лечения пациентов, приняла участие в разработке авторской программы ЭВМ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 125 страницах. Структура диссертации включает введение, литературный обзор, дизайн, изложение материала и методов исследования, собственные результаты, а также заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический указатель из 181 работ (86 отечественных источников и 95 - иностранных). Диссертация содержит 14 таблиц, 7 рисунков, приложение с фрагментом программы ЭВМ для коррекции по уровню карбоксигемоглобина результатов транскутанного мониторинга оксигенации крови у курьльщиков.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1.1. Общее представление о бронхиальной астме

Бронхиальная астма - неоднородное заболевание с хроническим воспалением дыхательных путей, приводящее к характерным респираторным симптомам, включающим свистящие хрипы, заложенность в груди, кашель и изменчивую во времени и по выраженности обратимую бронхиальную обструкцию [Ненашева Н.М., 2015; Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016; GINA, 2018;].

Согласно проведённым международным исследованиям [ECRHS – The European Community Respiratory Health Survey, 2014; GARD, 2010-2011; Ненашева Н.М., 2015] распространённость БА в различных странах и регионах мира в указанные годы составляла от 5,2 до 25,7%.

В настоящее время БА страдают более 300 млн. человек, при этом распространённость БА в различных странах варьирует от 1 до 18% [GINA, 2018]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения к 2025 году число больных бронхиальной астмой может достичь 400 млн. человек.

Согласно данным Федеральной целевой программы РФ «Бронхиальная астма» (2011-2015) бронхиальная астма отмечается у 4 - 8% населения России. В РФ ежегодно регистрируют до 120 тыс. новых случаев заболевания – т. о., заболеваемость астмой ежегодно растёт на 7% [Чучалин А.Г., 2010, 2014; <https://www.rosminzdrav.ru/>, 2017]. По статистическим данным МЗ РФ в России в 2017 г. было зарегистрировано 1538049 больных бронхиальной астмой, при этом у 123562 пациентов диагноз был установлен впервые. [URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>, 2017].

По распространённости БА среди взрослого населения Ульяновская область занимает 14 место из 85 обследованных регионов Российской Федерации. На

уровне субъекта РФ в Приволжском федеральном округе Ульяновская область занимает 4 место (1240,3 на 100000 населения), уступая по распространённости БА лишь Пермскому краю, Кировской и Самарской областям.

Известно, что среди больных БА, состоящих на учёте в лечебно-профилактических учреждениях России, значительно преобладают (90,2%) пациенты со среднетяжёлым и тяжёлым персистирующим течением данного заболевания [Федеральная целевая программа РФ «Бронхиальная астма», 2011-2015].

1.2. Риск возникновения бронхиальной астмы

К факторам риска возникновения БА относят внутренние факторы и факторы окружающей среды [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016; GINA, 2018; Barnes P.J., 1998; Kamada A.K., Szefler S.J., Martin R.J., 1996; Lee D.K., Bates C.E., Currie G.P., 2004; Busse W.W., Lemanske R.F.Jr., 2001].

Развитие и обострение БА в 37 % случаев связано с воздействием респираторных инфекций, которые подтверждались серологическим методом [Nicholson K.G., Kent J., Ireland D.C., 1993; Ненашева Н.М., 2016].

Табакокурение относится к широко распространённым аэрополлютантам и является общепризнанным фактором риска развития и неблагоприятного течения бронхиальной астмы [GINA, 2018].

По данным Piipari R. et al. (2004) бронхиальная астма у активных курильщиков встречается в 1,33 раза чаще, а при анамнестическом курении - в 1,5 раза чаще по сравнению с некурящими лицами. Наиболее значимое влияние табакокурения на развитие бронхиальной астмы выявлено у женщин.

Известно, что существенному ухудшению контроля бронхиальной астмы способствуют и активное и пассивное табакокурение, которые увеличивают риск обострений БА, нарушают функцию легких, снижают оксигенацию крови и ухудшают качество жизни больных БА [Гноевых В.В., 2006, 2007, 2008; Смирнова А.Ю., 2011; Ненашева Н.М., 2013].

В ряде независимых исследований [Plaschke P., Janson C., Norrman E. et al., 2000; Черняк Б.А., Иванов А.Ф., 2011; Kim Y., Kim S.H., Tak Y.J. et al., 2000] было установлено, что табакокурение способствует усилению бронхиальной гиперреактивности бронхов и усиливает риск развития обострений БА.

1.3. Табакокурение и БА

1.3.1. Распространённость табакокурения, в том числе среди больных БА

От последствий табачной эпидемии ежегодно погибают более 8 миллионов человек [Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2019].

Был проведён опрос в 60 из 85 регионов России, согласно которому распространённость курения составила, в среднем, 30,5% (49,8% среди мужчин и 14,5% - среди женщин) [Сахарова Г.М, Антонов С.Н., Салагай О.О., 2017]. Динамика распространённости и прогнозируемые цифры табакокурения в Российской Федерации представлены в Таблице А (Приложения А).

Предположительно в течение 15 лет (с 2010 по 2025 гг.) прогнозируемое относительное сокращение распространённости употребления табака в РФ составит 22% среди мужского и 25% среди женского населения [URL: <http://www.euro.who.int/ru/home>, 2018].

По сведениям Росстата, в настоящее время в России в возрасте от 19 до 45 лет курят 60-75 % мужчин и 22-35 % женщин [URL: <http://www.gks.ru/>, 2019]. В Ульяновской области распространённость табакокурения составляет около 60%, при этом среди курильщиков преобладают мужчины [Министерство Здравоохранения Ульяновской области, 2018]. В 2013 году в России был принят закон, ужесточающий порядок продажи и употребления сигарет. Благодаря мероприятиям антитабачной политики наметилась тенденция к снижению потребления табака, в том числе среди пациентов с БА [Суховская О.А., Куликов В.Д., 2016; Суховская О.А., Бережнова И.А., Смирнова М.А., 2015]. Однако за 2014-2016 гг. в Ульяновской области количество активных курильщиков сократилось лишь на 2 % [Гу-

бернатор и Правительство Ульяновской области, 2015].

Табакокурение распространено примерно у 25-35% больных БА [Cerveri I., Cazzoletti L., Corsico A.G., Marcon A., 2012; Титова О., Козырев А., Суховская О., 2013, 2016; Ненашева Н.М., 2013]. Доля бывших курильщиков среди больных БА составляет 22 - 43% [Ненашева Н.М., 2013].

По данным НИИ Пульмонологии 1^{го} Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова, на долю активных курильщиков среди больных БА приходится 16,9% случаев, а на долю «бывших курильщиков» - 18,1%, что суммарно составляет приведённые выше 35% [А.Г. Козырев, О.Н. Титова, О.А. Суховская, 2017].

1.3.2. Табакокурение и респираторная система

Табачный дым - источник оксидантов, запускающих оксидативный стресс в организме. С каждой «затяжкой» в легкие попадает 1014 свободных радикалов и около 4700 химических соединений, преимущественно поражающих органы дыхания и сердечно-сосудистую систему. [Соодаева С.К., 2002; Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю., 2015, 2017; Чучалин А.Г., 2008].

Табачный дым включает в себя две основные фракции - газообразную и корпускулярную. Известно, что 300 компонентов табачного дыма являются биологическими ядами, а 40 – канцерогенами. ВОЗ определила список 9 основных токсичных компонентов, входящих в состав табачного дыма: бензопирен, формальдегид, ацетальдегид, акролеин, нитрозонорникотин (NNN), 4-метилнитрозамино-1-3-пиридил-1-бутанон, бензол, 1,3-бутадиен и монооксид углерода [URL: <http://www.euro.who.int/ru/home>, 2018].

Под действием табачного дыма нейтрофилы и альвеолярные макрофаги выделяют большее количество свободных радикалов [Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю., 2015, 2017]. При хроническом воздействии табачного дыма увеличивается количество нейтрофилов и тучных клеток в мокроте, воспаление дыхательных путей у больных БА усиливается, запускается каскад оксидативного

стресса, который вызывает необратимые повреждения легочной паренхимы, приводя к гиперинфляции, формированию и прогрессированию бронхиальной обструкции, а также к нарушениям местного иммунитета [Borrill Z.L, Roy K., Vessey R.S. et al., 2008; Фалетрова С.В., Коршунова Л.В. и др., 2017; Matsumura Y., 2009; Шапорова Н. и др., 2013; Княжеская Н.П., 2014; Цветикова Л.Н., Будневский А.В., Проворотов В.М. и др.].

Под влиянием сигаретного дыма снижается активность мерцательного эпителия, формируется мукоциллиарная дисфункция бронхиального дерева, активируются эпителиоциты дыхательных путей, которые, в свою очередь, продуцируют воспалительные и провоспалительные факторы, включающие фактор некроза опухоли, интерлейкин 1 β , ИЛ-8 и колониестимулирующий фактор [Arnson Y и др., 2010].

При длительном табакокурении острое повреждение легочной ткани трансформируется в хроническое воспаление дыхательных путей, конечным результатом которого является прогрессирующее снижение вентиляционной функции легких и оксигенации крови, в том числе у больных БА [Гноевых В.В., 2006, 2007, 2008; Смирнова А.Ю., 2011; Краснова Ю.Н., 2015].

Изменения в структуре бронхолёгочной системы, обусловленные воспалительным процессом на фоне табакокурения, встречаются у курящих лиц даже с нормальными показателями функции внешнего дыхания, что подтверждено изучением биоптатов из центральных бронхов курильщиков [Saetta M., Di Stefano A., Maestrelli P. et al., 1999].

По данным проведённого спирометрического исследования у 16 из 100 курящих и лишь у 1 из 100 некурящих лиц, не имевших клинических симптомов респираторного заболевания, было выявлено снижение ОФВ₁ [Khan A., Shabbir K., Ansari J.K., 2010]. При изучении когорты пациентов со сниженным ОФВ₁ факт курения имел место не менее, чем у 50% больных [Masuko H., Sakamoto T, Kaneko Y., 2011].

1.3.3. Объективная оценка интенсивности и продолжительности табакокурения. Клиническое значение ИКЧ и ППЛ

Для объективной оценки интенсивности и продолжительности курения используют 2 основных показателя: индекс курящего человека (ИКЧ) и показатель пачка/лет (ППЛ) [Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., 2001; Сахарова Г.М., 2014].

ИКЧ и ППЛ рассчитывают по формулам:

1) $ИКЧ = \text{число сигарет, выкуриваемых в день (шт.)} \times \text{число месяцев в году, когда человек активно курил (максимально -12)}$;

2) $ППЛ = \text{общий стаж курения (лет)} \times \text{число сигарет, выкуриваемых в день (шт.)} / 20$ (количество сигарет в 1 пачке).

Количественная оценка ИКЧ и ППЛ дает возможность прогнозировать риск развития хронической бронхообструктивной патологии. В частности, табакокурение с $ИКЧ > 140$ и/или $ППЛ > 10$ ассоциировано с высоким риском возникновения ХОБЛ [Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., 2001, Гаравская И.П., Чернушенко Т.И., 2014].

Имеются данные, согласно которым при $ИКЧ > 120$ возникает риск развития хронического бронхита, при $ИКЧ > 140$ (160) – риск развития ХОБЛ, а при $ИКЧ > 240$ ХОБЛ развивается у подавляющего большинства курильщиков.

Наличие в классификации бронхиальной астмы неаллергической и смешанной форм заболевания, выделение фенотипа курильщика, а также сочетание астмы и ХОБЛ в значительной степени определяются как высокой распространённостью табакокурения среди больных БА, так и возможной трансформацией характера воспаления дыхательных путей [GINA-2017, 2018, 2019].

Объективная оценка интенсивности и продолжительности потребления табака подразумевает выделение групп «безусловных» (при $ППЛ > 10$ пачка/лет) и «злостных» (при $ППЛ > 25$ пачка/лет) курильщиков [Сахарова Г.М., Чучалин А.Г., 2001; Гаравская И.П., Чернушенко Т.И., 2014].

Табакокурение приводит к повышению окиси углерода в выдыхаемом воздухе из-за регулярного поступления табачного дыма в дыхательные пути куриль-

щика, при этом в крови возрастает уровень карбоксигемоглобина, а оксигенация крови снижается [Jarvis M.J., 1980; West J.B., 2000; Бримкулов Н.Н., 2003; Гноевых В.В., 2007].

СО-метрия выдыхаемого воздуха позволяет определить в крови курильщика уровень карбоксигемоглобина (HbCO) с разделением курильщиков на подгруппы малокурящих, курящих и интенсивно курящих лиц. При этом к некурящим относят лиц с уровнем FeCO от 1 до 6 ppm и COHb от 0,16 до 0,96% [Смирнова А.Ю., 2011].

Jarvis M.J. et al. сопоставили результаты измерения карбоксигемоглобина методом СО-метрии выдыхаемого воздуха с результатами измерения HbCO в крови методом газовой хроматографии. Коэффициент корреляции при оценке точности измерения HbCO указанными методами составил 0,98 для «здоровых» курильщиков и 0,92 – для курящих больных с эмфиземой [Jarvis M.J., 1980].

Действие электрохимического датчика СО-метра основано на реакции окиси углерода с электролитом одного электрода и кислорода выдыхаемого воздуха - с другим. Эта реакция вызывает электрический потенциал, пропорциональный уровню концентрации окиси углерода. Полученные данные обрабатываются микропроцессором, после чего уровни СО и карбоксигемоглобина выводятся на экран.

Из-за повышения в крови курильщика карбоксигемоглобина при оценке оксигенации крови с помощью транскутанной двухволновой пульсоксиметрии возникает диагностическая ошибка, т.к. HbCO, образующийся при вдыхании табачного дыма, поглощает свет почти идентично оксигемоглобину, вследствие чего измеряемые значения оксигенации крови у курильщиков всегда завышены [ВОЗ, 2009; Шурыгин И.А., 2000; Anaesthesia Tutorial of the Week, 2009; Jorge A. Guzman, 2012 и мн. др.].

В последние годы для комплексной оценки оксигенации крови применяется так называемая «компьютерная пульсоксиметрия», позволяющая мониторировать SpO₂ в покое, при проведении 6-минутного нагрузочного теста и при других естественных и моделированных ситуациях [Бузунов Р.В., Иванова И.Л., Кононов

Ю.Л. и др., 2013] с последующим спектральным анализом уровней сатурации крови кислородом.

Без учета HbCO значения исходного, минимального, среднего и максимального насыщения гемоглобина артериализированной крови кислородом, а также спектральные (SpO_2 в диапазонах 95-100%, 90-94% и др.) и другие характеристики SpO_2 в указанных диагностических ситуациях существенно искажаются.

Доказана прямая зависимость между интенсивностью и продолжительностью воздействия табачного дыма и выраженностью изменений в лёгочной паренхиме. Так, Nagelmann A., Tonnov D., Laks T. (2011) продемонстрировали прямую связь между показателем пачка/лет и степенью нарушения лёгочной вентиляции: у 50 активно курящих пациентов (ППЛ >10 пачек сигарет в год) без симптоматики хронических бронхообструктивных заболеваний были выявлены обструктивные изменения функции внешнего дыхания.

Наиболее выраженное нарушение лёгочной вентиляции отмечено у курящих лиц с ППЛ>20 [Wilson R.M., Meadow R.S., Jay V.E. et al., 1960]. У «злостных» курильщиков снижение $ОФВ_1$ оказалось в 9 раз более выраженным по сравнению с некурящими лицами [Higgins I.T., Oldham P.D., 1962]. В исследованиях других авторов также выявлена связь между величиной ППЛ и распространённостью обструктивных изменений функции внешнего дыхания [Khan A., Shabbir K., Ansari J.K., 2010].

1.4. Эндотипы и фенотипы БА. Астма с поражением малых дыхательных путей. Фиксированная обструкция дыхательных путей

Известно, что бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание с переменным течением (GINA, 2018). Многообразие клинических «масок» БА определяется длительностью заболевания, триггерами, характером воспаления, тяжестью клинического течения астмы и трансформацией этих проявлений в ответ на лечение. Часто для описания такой гетерогенности используют термины «эндотип» и «фенотип» [Ненашева Н.М., 2013; Wenzel S.E., 2006].

Эндотип БА – это подгруппа данного заболевания, характеризующаяся уникальным или отличительным (особенным) патогенетическим механизмом [Ненашева, Н.М., 2014]. Фенотип бронхиальной астмы – это группа устойчивых характеристик больного, возникающая в результате взаимного влияния генетических и внешних факторов. Тот или иной эндотип астмы, включает, как правило, несколько фенотипов.

Эндотипирование и фенотипирование бронхиальной астмы направлены на выделение групп пациентов с персонифицированным набором клинических и прогностических характеристик, определяемых молекулярно-генетическими особенностями возникновения и течения БА. В конечном счете, эндотипирование и фенотипирование помогают достичь максимального контроля над течением астмы с помощью продуманной индивидуализации проводимого лечения [Saetta M. et al., 1991; Ненашева Н.М., 2013; Wenzel S.E., 2006; 2012].

Существуют различные подходы к выделению эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы.

Профессор Wenzel S.E. на основании молекулярного эндотипирования, с последующим кластерным анализом предложила выделить 2 эндотипа БА - Th2-эндотип и неTh2-эндотип. Это связано с тем, что основными клетками, регулирующими воспаление, являются Т-лимфоциты. В дальнейшем в рамках, указанных эндотипов были выделены фенотипы [Wu W., Bang S., Bleecker E.R. et al., 2019].

Woodruff P.G. et al. (2009, 2011) изучили экспрессию генов маркеров ИЛ-13/ИЛ-4 при Th2-воспалении эпителиальными клетками слизистой оболочки бронхов у «наивных» (нелеченых) больных легкой и среднетяжелой БА и здоровых лиц [Чучалин, А. Г. Респираторная медицина: в 3 т., т.1, 2017]. Было установлено, что лечение флутиказолом больных с высоким уровнем экспрессии генов Th2-воспаления приводит к существенному улучшению легочной вентиляции. В противоположность этому, у больных с низкой экспрессией генов Th2-воспаления улучшения легочной вентиляции под влиянием флутиказола не произошло. Таким образом, была доказана целесообразность выделения указанных эндотипов брон-

хиальной астмы [Ненашева Н.М., 2019].

Th2-эндотип объединяет такие фенотипы бронхиальной астмы, как аллергическая (атопическая) БА, астма физического усилия, аспириновая астма, поздняя эозинофильная БА. У больных с Th2-эндотипом под влиянием Th2-лимфоцитов происходит высвобождение специфических цитокинов, которые, усиливают выработку IgE лимфоцитами и увеличивают эозинофилию дыхательных путей [Чучалин, А.Г. Пульмонология, 2009; Барановская Т.В., Белевский А.С., Восканян А.Г., 2018; Ненашева Н.М., 2016; Chung K.F., 2016].

НеTh2-эндотип астмы включает фенотипы: нейтрофильную астму, связанную с курением (фенотип курильщика); по некоторым данным - нейтрофильную астму у некурящих людей; астму с поздним дебютом (преимущественно у женщин); астму с ожирением и фенотип с негранулоцитарным (малогранулоцитарным) воспалением.

Поражение малых дыхательных путей (МДП) играет важную роль в патогенезе БА. К МДП относят терминальные и респираторные бронхиолы 8-23 порядка с внутренним диаметром ≤ 2 мм. Суммарное количество малых дыхательных путей составляет примерно 24000 и в норме их вклад в сопротивление дыхательных путей не превышает 10%. Однако, ещё в 1998 году Wagner et al., используя эндобронхиальную катетеризацию, провели сравнительные исследования здоровых добровольцев и больных лёгкой БА с нормальными показателями спирометрии, в которых у больных лёгкой БА было продемонстрировано повышение сопротивления дыхательных путей по сравнению с контрольной группой.

Важно, что многие частицы табачного дыма имеют размер < 1 мкм, и поэтому легко проникают в малые дыхательные пути, диаметр которых ≤ 2 мм, повреждая их.

К методам диагностики поражения МДП и выявления воздушных ловушек относятся: импульсная осциллометрия, измерение вымывания азота из лёгких при однократном и многократном вдыхании кислорода, а также оценка соотношения остаточного объёма к общей ёмкости лёгких (ООЛ/ОЕЛ) и сопоставление ФЖЕЛ и ЖЕЛ [Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T. et al., 1997; Авдеев С.Р., Айсанов З.Р.,

Архипов В.В. и др., 2013; Van den Berge M., Ten Hacken N.H., Cohen J. et al., 2011; Княжеская Н.П., Черняк А.В., 2011; Фассахов Р.С., 2017; Anderson W.J., Zajda E., Lipworth B.J., 2012; Perez T., Chanez P., Dusser D. et al., 2013; Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T. et al., 1997; Княжеская Н.П., Черняк А.В., 2011; Моисеев С.В., 2012].

Для выявления воздушных ловушек и феномена закрытия малых дыхательных путей применяют компьютерную томографию высокого разрешения [Jain N., Covar R., Gleason M. et al., 2005; Mikos M., Grzanka P., Sladek K. et al., 2009]. Для количественной оценки региональной обструкции малых дыхательных путей целесообразно применение магнитно-резонансной томографии после ингаляции гиперполяризованного гелия или ксенона [Samee S., Altes T., Powers P. et al., 2003].

Ведущие эксперты Российской Федерации выделяют фенотипы, характеризующиеся поражением малых дыхательных путей (МДП): тяжелая БА с частыми, остро развивающимися обострениями; тяжелая бронхиальная астма, резистентная к ГКС; тяжелая БА с фиксированной обструкцией бронхиального дерева; «ночная» БА; БА у курящего человека (фенотип курильщика); длительно протекающая БА; бронхиальная астма у пожилых людей (2013).

Фенотипы тяжелой БА многообразны и включают: фенотип курильщика, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, нейтрофильную БА, фенотип с сочетанием БА и ХОБЛ.

Во многих исследованиях у больных с симптомами поражения малых дыхательных путей, особенно у больных тяжелой БА с фенотипом курильщика, отмечен важный вклад не только бронхиальной обструкции, но и воздушных ловушек в возникающие нарушения легочной вентиляции [Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др., 2013; Ненашева Н.М., 2010, 2013].

В ходе изучения клинических и функциональных особенностей тяжелой БА были получены убедительные доказательства негативного влияния табакокурения (наряду с длительностью астмы, пожилым возрастом больных и эозинофилией мокроты) на возможность формирования малообратимой обструкции дыхательных путей при доминирующем участии процессов воспаления и ремоделирования малых дыхательных путей [Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др., 2013; Lee J.H. et al.,

2007].

Клинически манифестное воспаление, как правило, нейтрофильного характера, с поражением малых дыхательных путей и фиксированной обструкции бронхов с последующим ремоделированием дыхательных путей возникает не только у больных с фенотипом курильщика, но и при сочетании БА и ХОБЛ [Ненашева Н.М., 2013; Stanescu D. et al., 1998; Contoli M. et al., 2012; Авдеев С.Р., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др., 2013; Lee J. H., Haselkorn T., Borish L. et al., 2007].

При проведении лабораторных исследований у больных с фенотипом курильщика, выявлен нейтрофильный характер воспаления дыхательных путей в сочетании со снижением содержания эозинофилов [Черняк Б.А., Иванов А.Ф., 2011; Chalmers G.W., Macleod K.J., Thomson L. et al., 2001; Boulet L.P., Lemièrre C., Archambault F. et al., 2003; Thomson N.C., Chaudhuri R., Heaney L.G. et al., 2013]. Особенно выраженный нейтрофилез мокроты был отмечен у курящих больных БА с ППЛ >20 пачек сигарет в год [Chalmers G., MacLeod K., 2001].

Возможные пути развития и трансформации воспаления у больных БА с фенотипом курильщика многообразны и связаны, в том числе, с воздействием экзогенного оксида азота на эозинофильные клетки с развитием их апоптоза. Никотин оказывает непосредственное ингибирующее влияние на провоспалительные цитокины, табачный дым способствует увеличению активности провоспалительных факторов транскрипции [Черняк Б.А., Иванов А.Ф., 2011; Assreuy J., Cunha F., Liew F. et al., 1993; Sopori M., Kozak, 1998; Zevin S., Benowitz N., 1999; Thomson N.C. et al., 2004]. Участие мононуклеаров в воспалении у курящих больных бронхиальной астмой приводит к росту макрофагов, а также популяций CD4 и CD8 Т-лимфоцитов (Черняк Б.А., Иванов А.Ф., 2011; Sjaheim J., Kongerud O., Drablo D. et al., 2006).

В исследованиях Fabbri L.M., Nicolini G. (2008) было установлено, что повышенное периферическое сопротивление дыхательных путей возникает у 2/3 больных БА независимо от тяжести и объёма терапии, что также доказывает вклад поражения МДП в патогенез бронхиальной астмы, в первую очередь у курящих больных БА.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА (2016) и GINA (2018) с учётом гетерогенности БА выделяют фенотипы: аллергическая БА; бронхиальная астма неаллергического характера с различными по своему клеточному составу типами воспаления; астма с поздним дебютом; бронхиальная астма с фиксированной обструкцией и БА у больных с ожирением.

В приведённых выше классификациях отчётливо прослеживаются параллели с фенотипами, характерными для Th2 и неTh2 эндотипов. При этом во всех классификациях, в том или ином виде, выделяются фенотип курильщика и фенотип сочетания БА и ХОБЛ.

У курящих больных бронхиальной астмой отмечается более выраженное снижение контроля над заболеванием в сочетании с более значительным нарушением вентиляционной способности лёгких. Кроме того, у данной категории больных возрастают частота и выраженность обострений, для купирования которых необходимы более высокие дозы препаратов для неотложной помощи, у них чаще возникает сниженный ответ на глюкокортикостероиды [Ненашева Н.М., 2013; Chalmers G.W., MacLeod K.J., Little S.A. et al., 2002; Dijkstra A., Vonk J.M., Jongepier H. et al., 2006; Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J. et al., 2007; Tomlinson J.E., McMahon A.D., Chaudhuri R. et al., 2005; Sippel J.M., Pedula K.L., 1999; Siroux V., Pin I., Oryszcyn M.P., 2000].

Механизмы сниженного ответа на глюкокортикостероиды у курильщиков с бронхиальной астмой требуют более детальной расшифровки. Негативное воздействие табачного дыма на эффективность применения глюкокортикостероидов до конца не изучено и может объясняться различными причинами [Черняк Б.И., Иванов А.Ф., 2011]. Многообразие механизмов резистентности к ГКС у больных БА с фенотипом курильщика связано с преимущественно нейтрофильным характером воспаления дыхательных путей, нарушением связи ГКС с рецепторами, снижением экспрессии рецепторов (особенно α -изоформы) и усилением индукции провоспалительных факторов [Thomson N.C. et al., 2004].

Формированию стероидозависимости у курящих больных БА способствует угнетение пролиферации Т-лимфоцитов, возникающее под влиянием глюкокор-

тикостероидов, что подтверждается существенным повышением Т-лимфоцитов при цитологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа, которое коррелирует с более высоким показателем пачка/лет [Черняк Б.И., Иванов А.Ф., 2011].

1.5. Сочетание БА и ХОБЛ

Существует категория курящих пациентов с БА, имеющих высокий ППЛ, фиксированную обструкцию дыхательных путей, нейтрофильный или смешанный типы воспаления и низкую эффективность ГКС, а также категория больных ХОБЛ с хорошей обратимостью бронхиальной обструкции и эозинофильным воспалением дыхательных путей. У таких пациентов разграничить бронхиальную астму и ХОБЛ сложно [Дробик О.С., Битеева Д.В., 2013; Белевский А.С., 2015; Визель А.А., Визель И.Ю., Салахова И.Н., 2016; Фалетрова С.В., 2017].

По-видимому, у значительной части длительно и интенсивно курящих больных фенотип курильщика может трансформироваться в сочетание БА и ХОБЛ.

Проблемам сочетания обсуждаемых бронхообструктивных заболеваний посвящены многие публикации [Lee J.H., Haselkorn T., Vorish L. et al., 2007; Белевский А.С. 2014; Чикина С.Ю., 2016; Урясьев О.М., Фалетрова С.В., Коршунова Л.В., 2016; Собко Е.А., Чубарова С.В., Демко И.В. и др., 2017].

Распространенность данного сочетания в зависимости от пола и возраста пациентов варьирует от 12,1 до 55,2% среди пациентов с ХОБЛ и от 13,3 до 61,0% среди больных БА [Weatherall M. et al. , 2009 г., Louie S. et al., 2013 г.; Tho N.V, Park N.Y. et al., 2015; Wurst K.E., Kelly-Reif K. et al., 2016].

У пациентов старше 40 лет, с наличием в анамнезе профессиональных и бытовых вредностей, а также длительного табакокурения, к бронхиальной астме может присоединиться ХОБЛ [Овчаренко С.В., Лещенко И.В., 2016 г.]

Существуют 2 противоположные точки зрения на возможность сочетания астмы и ХОБЛ. Согласно первой БА и ХОБЛ составляют одно целое, согласно второй БА и ХОБЛ являются самостоятельными заболеваниями [Федосеев А.С.,

Трофимов В.И., Негруца К.В. и др., 2018].

Сочетание БА и ХОБЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и рядом симптомов, характерных одновременно для бронхиальной астмы и для ХОБЛ [Совместный документ рабочих групп экспертов GINA и GOLD, 2015].

Верификация сочетания БА и ХОБЛ [синдром перекрёста БА-ХОБЛ – СПБАХ; фенотип БА-ХОБЛ; синоним asthma-COPD overlap (ACO)] основана на согласованных рекомендациях экспертов GINA и GOLD, опубликованных в 2015 г. Для выделения указанного сочетания следует выполнить несколько диагностических действий:

1 этап: выявление у больного признаков хронической бронхообструктивной патологии лёгких.

2 этап: синдромальная идентификация признаков БА или ХОБЛ с их количественным подсчётом (для идентификации рекомендованы 11 признаков БА и 11 признаков ХОБЛ). В случае выявления ≥ 3 признаков БА или ХОБЛ делается вывод в пользу соответствующего заболевания. При сходном количестве признаков одновременно и в пользу БА и в пользу ХОБЛ ставится диагноз, констатирующий сочетание БА и ХОБЛ (GINA, 2019; Белевский А.С., 2014).

3 этап: оценка результатов спирометрии - (Белевский А.С., 2014; GINA, 2019).

После завершения дифференциальной диагностики проводится 4 этап - лечение с учётом полученных результатов.

1.6. Табакокурение и контроль БА

Клиническая оценка бронхиальной астмы основывается на определении уровня контроля, анализе базисной терапии больного, оценке правильности применения ингаляционных средств (в том числе через спейсер и небулайзер), а также анализе возможного влияния на течение БА и эффективность терапии сопутствующих заболеваний [GINA, 2014 – 2018].

«Контроль БА» определяется как степень выраженности симптомов заболевания и степень их уменьшения (вплоть до исчезновения) на фоне лечения [GINA, 2018, 2019; Taylor D.R., Bateman E.D., Boulet L.P. et al., 2008].

Контроль БА – это маркер «надзора» над клиническими проявлениями заболевания и над интенсивностью воспаления в бронхиальном дереве, а также - важнейший индикатор качества оказания медицинской помощи [GINA, 2018, Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В., 2011; Анаев Э.Х., 2019].

Достижение полного контроля над бронхиальной астмой – главная цель терапии данного заболевания, декларируемая международными и отечественными руководствами и рекомендациями. Контролируемое течение БА характеризуется низкой частотой обострения и оптимальным качеством жизни. В настоящее время определение контроля БА является основным ориентиром для клиницистов в процессе лечения пациентов, так как степень тяжести не всегда коррелирует с клиническим состоянием пациента и прогнозом [Нагаткин Д.А., Нагаткина О.В., Жестков А.В., 2014; Карнозова Т.Н., Белевский А.С., 2019; Ненашева Н.М., 2019].

Отмечено, что даже у пациентов с лёгкой интермиттирующей формой БА может наблюдаться неконтролируемое течение и развитие тяжёлых обострений, вплоть до летального исхода [Dusser D., Montani D., Chanez P., 2007; Levy M., Andrews R., Levy M.L., 2014; Buckingham R., 2014].

Хотя эффективное лечение бронхиальной астмы позволяет во многих случаях оказывается эффективным, однако в клинической практике около 60 % больных могут иметь персистирующие симптомы и неполный контроль БА [Ненашева Н.М., 2014; Levy M., Andrews R., Buckingham R., 2014].

По данным российского многоцентрового исследования НИКА, на долю неконтролируемого течения БА приходится около 42 % случаев, а на долю частичного контроля - 35%. У больных с тяжелым течением контроль над заболеванием оказался значительно ниже, чем у больных с легкой формой БА. [Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В., 2011].

В рамках реализации программы исследования пациентов г. Москвы «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» были пред-

ставлены данные по уровню контроля БА, согласно которым неконтролируемое и частично контролируемое течение наблюдалось у большинства больных [Белевский А.С, Вишнева Е.А, Княжеская Н.П. и др., 2017].

Начиная с 2006 года в рекомендациях GINA постулируются диагностические признаки полностью контролируемой астмы: отсутствие дневные симптомы более 2 раз в неделю или их полное отсутствие; сохранение физической активности; отсутствие ночных симптомов или пробуждений из-за астмы, применение медикаментов для неотложной помощи не более 2 раз в неделю или отсутствие потребности в их применении [GINA, 2018; Атмосфера/ред. А.Г. Чучалин, 2012; Нагаткин Д.А., Нагаткина О.В., Жестков А.В., 2014].

Согласно новейшим международным и национальным рекомендациям экспертов следует оценить риск возможных обострений бронхиальной астмы в дальнейшем, а также риск формирования малообратимого нарушения вентиляционной функции легких [GINA, 2018].

Для объективного представления о контроле над бронхиальной астмой, рекомендуются Asthma Control Test – АСТ и Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). Оба теста валидизированы для использования в Российской Федерации [Нагаткин Д.А., Нагаткина О.В., Жестков А.В., 2014; Анаев Э.Х., 2019].

Кроме того, в кандидатской диссертации А.Ю. Смирновой (2011) была рекомендована к применению шкала, предложенная Boulet et al. Данная шкала основана на анализе важнейших симптомов пациента с БА и данных лабораторно-инструментальной и функциональной диагностики (таких как ОФВ₁, изменчивость ПСВ, эозинофилия мокроты). Данная шкала была с успехом использована в некоторых исследованиях учёных при изучении влияния табакокурения на клиническое течение бронхиальной астмы у больных молодого возраста [Смирнова А.Ю., 2009, 2011 и др.].

На фоне тяжелого неконтролируемого течения БА у больных с неполной обратимостью бронхообструкции формируются «воздушные ловушки», выявляемые с помощью КТВР [Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W. et al., 2008]. Активация холинергических механизмов при ТК способствует повышению холинер-

гического тонуса в бронхиальном дереве, усугубляя бронхоконстрикцию и гиперинфляцию, что приводит к более частым обострениям и дополнительной потере контроля над симптомами. Нарушения парасимпатической иннервации имеют клиническое значение у пожилых пациентов, у курильщиков и при ночной БА [Wedzicha J., Decramer M., Seemungal T., 2012; Архипов В.В., 2014].

Больные БА с «фенотипом курильщика» статистически чаще обращаются за медицинской помощью и госпитализируются с связи с обострениями [Prescott E., Lange P., Vestbo J., 1997; Sippel J.M., Pedula K.L., 1999]. Данная когорта больных имеет более низкую приверженность к лечению, недостаточный ответ на ГКС или отсутствие эффекта от их применения, что существенно ухудшает контроль БА [Hulkema M.N. et al., 2007; Barnes P.J. et al., 2007; Ненашева Н.М., 2013, 2015].

В мокроте больных бронхиальной астмой с фенотипом курильщика выявлено увеличение интерлейкина-8 одновременно с повышением уровня нейтрофилов, особенно на фоне интенсивного курения с высоким ППЛ и сниженным ОФВ₁ [Chalmers G., MacLeod K., Tomson L. et al., 2001]. У пациентов с тяжелой БА чаще преобладает смешанный тип воспаления (с присутствием эозинофилов и нейтрофилов), который ассоциирован с более тяжелым неконтролируемым течением БА [Hastie A. Moore W.C., Meyers D.A. et al., 2010].

1.7. Табакокурение и обострения бронхиальной астмы. Принципы лечения обострений БА. Риск обострений и риск формирования малообратимой обструкции дыхательных путей у больных БА

Обострение бронхиальной астмы приводит к манифестации и нарастанию интенсивности симптоматики данного заболевания, а для купирования обострения приходится существенно менять характер и объем лечения. [Черняк Б.А., Иванов А.Ф., 2017; Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016; GINA, 2018 и др.].

Обострения бронхиальной астмы чаще всего отмечаются у больных с трудноконтролируемой БА [Федеральные клинические рекомендации по диагностике

и лечению бронхиальной астмы, 2016; Чучалин А.Г. Респираторная медицина, 2017]. Перенесенное обострение увеличивает риск последующего [Custovic A., Johnston S.L., Gaga M., 2013].

Из общего объёма госпитализаций в экономически развитых странах на обострения бронхиальной астмы приходится около 12 %, при этом до 30% больных необходимо лечить в пульмонологических отделениях, а примерно 4% пациентов нуждаются в переводе в блоки интенсивной терапии и реанимации, а 5 % больных с обострением бронхиальной астмы приходится проводить искусственную вентиляцию лёгких (при этом летальность может достигать 7 % [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА, 2016].

Факторы риска развития обострений БА представлены в рекомендациях GINA [2018] и Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА [2016].

В годовом исследовании, включавшем 179 пациентов с тяжелой и средне-тяжелой БА, с помощью многофакторного анализа была выявлена взаимосвязь частоты обострений с табакокурением, высоким (>45 ppb) уровнем NO в выдыхаемом воздухе, а также с приёмом больших доз ингаляционных ингаляционных и системных ГКС [Бродская О.Н., 2016].

Курение у больных БА ассоциировано с увеличением частоты госпитализаций в профильные отделения из-за тяжёлых обострений заболевания [Khokhawalla S.A., Rosenthal S.R. Pearlman D.N. et al., 2015; Lange P., Parner J., Vestbo J. et al., 1998; Althuis M., Sexton M., Prybylski D., 1999; Apostol G., Jacobs D.R., Jr. Tsai A.W. et al., 2002; Siroux V. Pin I., Oryszczyn M.P. et al., 2000].

Тяжесть обострений бронхиальной астмы рекомендовано определять согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА [2016].

В 2019 г. в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА в качестве синонимов умеренно тяжёлого обострения было предложено лёгкое или среднетяжёлое обострение. Лёгкое или среднетяжёлое обострение БА (по рекомендациям 2019 г.) соответствует умеренно тяжёлому обострению БА в

соответствии с рекомендациями 2016 г.

При возникновении у больного острой дыхательной недостаточности возникшая клиническая симптоматика эквивалентна астматическому статусу. Синонимами астматического статуса с точки зрения степеней тяжести данного заболевания: «жизнеугрожающая астма», а также «астма, близкая к фатальной» [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА, 2016].

Табакокурение способно привести к фатальной бронхиальной астме, для которой характерно возникновение более частых и более опасных для жизни обострений [Ryan G., Musk A., Perera D. et al., 1991; Le Son S., Gershwin M., 1996; Mitchell I., Tough S., Semple L. et al., 2002; Plaza V., 2002].

Основные мероприятия по лечению обострений БА включают обязательное применение системных глюкокортикостероидов, многократное назначение короткодействующих бронхолитиков, респираторную поддержку и кислородотерапию. В ходе купирования обострений необходимо как можно быстрее улучшить бронхиальную проходимость для снижения риска фатальной гипоксемии и профилактики дальнейших обострений [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016].

Пациенты с умеренно тяжелыми обострениями могут лечиться в амбулаторных условиях, однако при неполной эффективности амбулаторного лечения их госпитализируют. Пациентов с тяжелыми обострениями лечат только в стационарах в специализированных отделениях, с возможностью перевода (при необходимости проведения неинвазивной вентиляции легких и/или респираторной поддержки или необходимости проведения ИВЛ) в отделение интенсивной терапии [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА, 2016; GINA, 2018].

Медикаментозное лечение больных БА с «фенотипом курильщика» и сочетанием БА и ХОБЛ затруднено. У курящих больных БА по сравнению с некурящими снижены такие предикторы клинического ответа на глюкокортикостероиды, как содержание эозинофилов в мокроте и уровни иммуноглобулина Е в крови [Telenga E.D., Kerstjens H.A., Ten Hacken N.H. et al., 2013; Thomson N.C.,

Chaudhuri R., Heaney L.G. et al., 2013].

Курящие больные в меньшей степени «отвечают» на терапию ГКС [Chaudhuri R., Livingston E., McMahon A.D. et al., 2006; Zheng X., Guan W., Zheng J. et al., 2012]. Положительные результаты лечения у больных с «фенотипом курильщика» могут быть достигнуты только при увеличении суточной дозы ИГКС [Tomlinson J.E., McMahon A.D., Chaudhuri R. et al., 2005; Козырев А.Г, Титова О.Н., Суховская О.А., 2017].

Пациента можно выписать, если в результате проведенного лечения удалось достигнуть пиковой скорости выдоха (или $ОФВ_1$), равной или превышающей 60% от индивидуальной нормы. При уровне ПСВ от 40 до 60% от должного значения, больного выписывают лишь в том случае, если имеется возможность для профессионального наблюдения у терапевта и/или пульмонолога, а также если больной обучен и способен самостоятельно применять назначенные ему медикаменты правильным образом [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА, 2016].

Заключение по обзору литературы

Табакокурение у больных БА широко распространено. Малый размер частиц табачного дыма приводит к закономерному поражению малых дыхательных путей и формированию фенотипа курильщика со смешанным или нейтрофильным характером воспаления ДП, который может трансформироваться в сочетание БА и ХОБЛ (фенотип БА-ХОБЛ), особенно у больных с фиксированной обструкцией дыхательных путей. Указанные фенотипы больных БА тесно взаимосвязаны. Под воздействием табачного дыма происходит ремоделирование дыхательных путей с развитием малообратимых/необратимых изменений бронхиальных стенок, активным формированием воздушных ловушек и прогрессированием бронхообструктивной патологии. Поражение малых дыхательных путей приводит к формированию тяжелой БА с более частыми обострениями и частичной/полной рефрактерностью к общепринятому лечению.

Согласованные рекомендации GINA и GOLD позволяют диагностировать сочетание БА и ХОБЛ, хотя, по-видимому, нуждаются в дальнейшей доработке. Наибольшее значение имеет направленность формирования сочетания БА и ХОБЛ: от астмы через фенотип курильщика к сочетанию БА-ХОБЛ.

Применение у курильщиков с сочетанием обсуждаемых бронхообструктивных заболеваний транскутанной двухволновой «спектральной» пульсоксиметрии без поправки на карбоксигемоглобин приводит к гиподиагностике скрытых нарушений насыщения гемоглобина кислородом и, соответственно, к недооценке степени тяжести обострения заболевания, а значит, к неверному алгоритму лечения.

Кроме того, актуальны исследования по сравнительной оценке эффективности стационарного лечения обострений у некурящих больных БА и курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ с оценкой риска возможных обострений бронхиальной астмы после завершения лечения.

ГЛАВА II
ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ.
ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общий дизайн диссертационного исследования

2.1.1. Объём обследованных лиц, место проведения исследования

Обследованы некурящие больные ($n=36$) бронхиальной астмой (контрольная группа, КГ) и курильщики ($n=41$) с сочетанием БА и ХОБЛ (основная группа, ОГ). Возраст всех пациентов на момент исследования превышал 40 лет и составил в ОГ $52,2 \pm 2,64$, а в КГ – $54,0 \pm 1,97$ года ($p > 0,05$). Для сравнительной оценки функции внешнего дыхания и состояния оксигенации крови обследовано 25 некурящих лиц без бронхиальной астмы и/или ХОБЛ и без других хронических заболеваний дыхательной системы (группа сравнения, ГС) той же возрастной группы ($48,1 \pm 2,14$ лет). Таким образом, общий объём выборки составил 102 человека (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 - Характеристика выборки

Примечание. БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ДС – дыхательная система

2.1.2. Направленность (траектория) формирования сочетания БА и ХОБЛ. Критерии включения и исключения. Тип исследования

При планировании исследования была выбрана классическая направленность формирования двух бронхообструктивных заболеваний - от возникновения бронхиальной астмы в молодом возрасте к сочетанию БА и ХОБЛ в возрасте старше 40 лет в результате табакокурения.

В контрольную группу включали некурящих пациентов, у которых астма (как и у курильщиков ОГ) дебютировала в возрасте до 30 лет и возраст которых (как и у курильщиков ОГ) на момент проведения исследования превышал 40 лет.

Таким образом, главное различие между группами заключалось в наличии или отсутствии сочетания БА с хронической обструктивной болезнью лёгких, присоединение которой к бронхиальной астме произошло под воздействием ведущего экзогенного фактора развития ХОБЛ - табакокурения.

Критерии включения в основную группу: появление симптоматики бронхиальной астмы до 30-летнего возраста; сопоставимый с продолжительностью БА стаж табакокурения; возраст на момент обследования старше 40 лет; умеренно тяжёлое или тяжелое обострение бронхиальной астмы и среднетяжёлое или тяжелое обострение ХОБЛ, потребовавшие госпитализации; необходимый уровень комплаенса с медперсоналом; способность больного к правильному применению лекарственных средств.

Критерии включения в контрольную группу: появление симптоматики бронхиальной астмы в возрасте до 30 лет; возраст на момент обследования старше 40 лет; умеренно тяжёлое или тяжелое обострение бронхиальной астмы у некурящих пациентов с БА, потребовавшее госпитализации; необходимый уровень комплаенса с медперсоналом; способность больного к правильному применению лекарственных средств.

Критерии исключения из основной и контрольной групп: клинически значимое снижение SpO_2 (<92%) при поступлении в стационар; жизнеугрожающее

обострение астмы; другие хронические заболевания лёгких, острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в течение последних 3 месяцев, артериальная гипертония с неконтролируемым артериальным давлением, сахарный диабет с нецелевым уровнем сахара крови и/или HbA_{1c}; пневмония, подтверждённая лучевыми методами диагностики.

Тип исследования: исследование проспективное, контролируемое, с разделением больных на основную и контрольную группы согласно критериям включения и исключения.

При проведении диссертационного исследования были использованы клинические площадки (пульмонологическое отделение ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова» и отделение функциональной диагностики ГУЗ «Ульяновская Областная клиническая больница» г. Ульяновска) кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры УлГУ.

2.1.3. Постановка диагноза

Диагноз БА (включая тяжесть обострения) ставился в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (пересмотры 2016 и 2019 гг.). Тяжесть обострения ХОБЛ определяли в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества по хронической обструктивной болезни лёгких (пересмотры 2016 и 2018 гг.).

Сочетание БА и ХОБЛ [синоним Asthma-COPD overlap (ACO); фенотип БА-ХОБЛ] диагностировали согласно согласованным рекомендациям рабочих групп экспертов GINA и GOLD (Diagnosis and initial treatment of Asthma, COPD and Asthma — COPD overlap, 2017).

В указанных рекомендациях экспертов GINA и GOLD приведены 11 ключевых признаков БА и 11 ключевых признаков ХОБЛ. У каждого пациента по таб-

лице индивидуально подсчитывали количество положительных признаков в пользу БА и в пользу ХОБЛ. В случае выявления ≥ 3 признаков БА при меньшем количестве признаков в пользу ХОБЛ ставили диагноз бронхиальной астмы и включали данного пациента в контрольную группу при соблюдении приведённых выше критериев включения-исключения. В случае выявления ≥ 3 признаков ХОБЛ при меньшем количестве признаков в пользу БА ставили диагноз ХОБЛ и исключали данного пациента из исследования. В случае выявления примерно одинакового количества признаков и БА и ХОБЛ (≥ 3 и в том и в другом случае) делали диагностическое заключение о наличии сочетания БА и ХОБЛ и включали данного пациента в основную группу при соблюдении приведённых выше критериев включения-исключения.

2.1.4. Основные методы и этапы исследования

Состояние лёгочной вентиляции и оксигенации крови, уровень карбоксигемоглобина с помощью СО-метрии выдыхаемого воздуха оценивали дважды – до начала стационарного лечения и после его завершения; статус табакокурения анализировали до начала стационарного лечения; обратимость ограничений воздушного потока после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ и физическую работоспособность больных, а также качество жизни - в процессе стационарного лечения больных после стабилизации их состояния; уровень достигнутого контроля БА и риск возможных обострений данного заболевания – после завершения стационарного лечения (Рисунок 2.2).

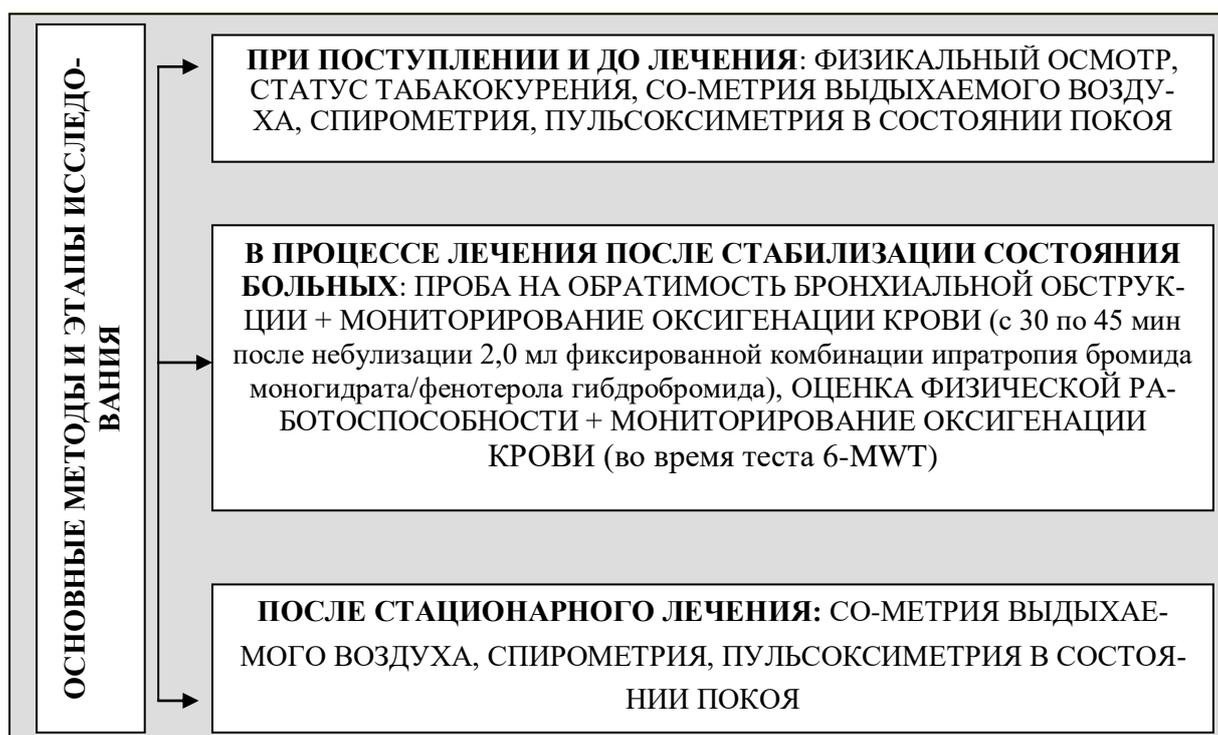


Рисунок 2.2 - Основные методы и этапы исследования

2.2. Клинико-функциональная характеристика выборки больных

Пол, возраст и индекс массы тела в основной и контрольной группах статистически не различались ($p > 0,05$). Гендерный состав обеих групп характеризовался преобладанием мужчин над женщинами.

У всех больных основной и контрольной групп возникло обострение БА или БА и ХОБЛ, потребовавшее госпитализации. Тяжёлое обострение БА и ХОБЛ было выявлено у 39% курящих больных с сочетанием БА и ХОБЛ, а умеренно тяжёлое обострение БА в сочетании со среднетяжёлым обострением ХОБЛ – у 61% пациентов. Тяжёлое обострение БА было выявлено у 31%, а умеренно тяжёлое обострение – у 69% некурящих больных БА (Рисунок 2.3). Обострение ХОБЛ I или II типа (по N.R. Anthonisen) с потребностью в антибиотиках было выявлено у 20% больных основной группы (Таблица 2.3).

Статистически достоверного различия по тяжести обострения БА между группами не было ($p=0,621$).

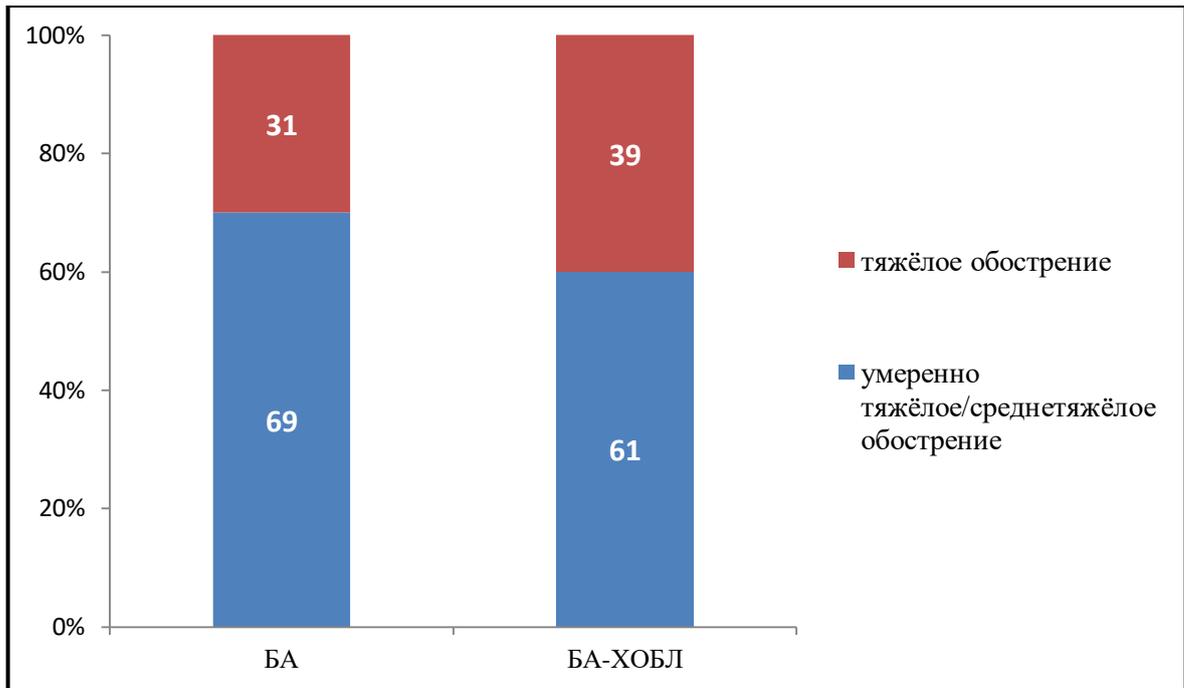


Рисунок 2.3 - Степень тяжести обострения в выборке больных.

Примечание. БА-ХОБЛ – основная группа больных; БА – контрольная группа больных; $p=0,621$ при сравнении групп по критерию Фишера

Основная и контрольная группа не различались ($p>0,05$) по соотношению аллергической, неаллергической и смешанной форм БА, а также по продолжительности бронхиальной астмы.

Группы не различались по распространённости АГ, ожирения, хронического коронарного синдрома (стенокардии I-II ф.к.) и сахарного диабета II типа с достигнутым целевым уровнем гликированного гемоглобина.

Лекарственная аллергия, крапивница и отёк Квинке встретились в обеих группах с одинаковой ($p>0,05$) частотой. Атопический дерматит чаще ($p=0,021$) наблюдался в КГ.

Кашель с выделением слизистой или слизисто-гношной мокротой наблюдался у достоверно большего числа пациентов основной группы. Кроме того, одышка в покое и при умеренной физической нагрузке суммарно отмечалась у большего числа курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Подробная клиническая характеристика основной, контрольной групп и группы сравнения приведена в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Клиническая характеристика выборки

Признак	БА+ХОБЛ	БА	ГС
Количество, n	41	36	25
Возраст, лет	52,2±2,69	54,0±1,97	48,1±2,14
Мужчины, % от числа пациентов	86	63	74
Женщины, % от числа пациентов	14	37	26
ИМТ, кг/м ²	28,2±0,77	31,0±1,23	28,4±0,89
Длительность заболевания, лет	27,9±1,45	27,8±0,73	-
Продолжительность курения, лет	26,5±2,37	-	-
Смешанная БА, % от числа пациентов	58	61	-
Аллергическая БА, % от числа пациентов	8	8	-
Неаллергическая БА, % от числа пациентов	33	31	-
Приступообразный кашель, % от числа пациентов	28	32	-
Эпизоды затруднённого дыхания, % от числа пациентов	100	100	-
Умеренно тяжелое обострение БА, % от числа пациентов	60	70	-
Тяжелое обострение БА, % от числа пациентов	40	30	-
Среднетяжёлое обострение ХОБЛ, % от числа пациентов	60	-	-
Тяжёлое обострение ХОБЛ, % от числа пациентов	40	-	-
Обострение ХОБЛ с потребностью в антибиотиках (обострение I или II типа), % от числа пациентов	20	-	-
ХОБЛ: GOLD II, % от числа пациентов	47	-	-
ХОБЛ: GOLD III, % от числа пациентов	53	-	-
Кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты, % от числа пациентов	20	-	-
Кашель с выделением слизистой мокроты, % от числа пациентов	80*	15	-
Одышка при повышенной физической нагрузке, % от числа пациентов	52*	74	-
Одышка при умеренной физической нагрузке, % от числа пациентов	40	26	-
Одышка в покое, % от числа пациентов	8	-	-
Внебольничная пневмония, % от числа пациентов	-	-	-
Эозинофилия крови и/или мокроты, % от числа пациентов	11	18	-
Табакокурение, % от числа пациентов	100	-	-
Аллергены, % от числа пациентов	66	69	-

Вирусная инфекция, % от числа пациентов	15	13	-
Проявления внелёгочной аллергии			
Крапивница, % от числа пациентов	7,3	7,5	-
Отек Квинке, % от числа пациентов	1,8	2,2	-
Атопический дерматит, % от числа пациентов	23	56 *	-
Сопутствующие заболевания			
АГ, % от числа пациентов	67**	72**	22
Ожирение, % от числа пациентов	27	33	-
ИБС (постинфарктный кардиосклероз), % от числа пациентов	9	6	-
ИБС (хронический коронарный синдром -стенокардия II-III ф.к.), % от числа пациентов	27	29	-
Сахарный диабет II типа с целевым уровнем сахара крови и/или HbA _{1c} , % от числа пациентов	14	17	-

Примечание. БА+ХОБЛ – основная группа; БА – контрольная группа; ГС – группа сравнения; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца. * - $p < 0,05$ при сравнении показателей в основной и контрольной группах (критерий χ^2 или критерий Фишера); ** - $p < 0,05$ при сравнении показателей в основной или контрольной группах по сравнению с ГС.

Таким образом, основная и контрольная группы перед началом стационарного лечения были сопоставимы ($p > 0,05$) по основным клиническим характеристикам и по сопутствующим заболеваниям и различались лишь по наличию или отсутствию ХОБЛ, а также фактора табакокурения.

2.3. Объективное исследование, общеклинические методы исследования и рентгенография органов грудной клетки

Объективное исследование пациентов в выборке проводилось по общепринятым стандартам и включало методику общего осмотра, пальпацию, перкуссию и аускультацию органов дыхания, объективное исследование сердечно-сосудистой системы и других систем, а также лучевые методы диагностики для

исключения внебольничной пневмонии, способной дополнительно утяжелить состояние больных бронхиальной астмой и курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Всем пациентам основной и контрольной групп назначали общий анализ крови и мокроты, проводили рентгенографию органов грудной клетки и электрокардиографию.

2.4. Оценка статуса табакокурения и СО-метрии выдыхаемого воздуха

Клиническая оценка курильщиков включала СО-метрию выдыхаемого воздуха с определением уровня карбоксигемоглобина, оценку статуса табакокурения и табачной зависимости (Рекомендации ESPN по лечению табачной зависимости, 2016). Определяли, в частности, индекс курящего человека (ИКЧ) и интегральный показатель пачка/лет (ППЛ). По уровню ППЛ пациентов основной группы делили на «безусловных» (ППЛ>10) и «злостных» (ППЛ>25) курильщиков.

ИКЧ и ППЛ рассчитывали по формулам:

3) ИКЧ = число сигарет, выкуриваемых в день (шт.) x число месяцев в году, когда человек активно курил (максимально -12);

4) ППЛ = общий стаж курения (лет) x число сигарет, выкуриваемых в день/20 (количество сигарет в 1 пачке).

У курильщиков основной группы анализировали уровень карбоксигемоглобина (HbCO, %), который определяли с помощью Micro CO-monitor, («Micro Medical», Великобритания) по фракции СО в выдыхаемом воздухе (FECO, ppm). Данный прибор представляет информацию в FECO (ppm) и в HbCO (%). Содержание карбоксигемоглобина в крови пациента рассчитывается при этом прибором

автоматически по формуле Джарвиса и Стюарта:
$$\text{HbCO, \%} = \frac{100}{1 + \frac{643}{\text{FECO, ppm}}}$$

Повышенный уровень карбоксигемоглобина делили на три основных диапазона: $1,12 \leq \text{HbCO} \leq 1,6\%$; $1,6\% < \text{HbCO} \leq 3,2\%$ и $\text{HbCO} > 3,2\%$.

Уровень карбоксигемоглобина определяли с помощью Micro CO-monitor, («Micro Medical», Великобритания) по фракции СО в выдыхаемом воздухе

(FECO). Данный прибор представляет информацию в FECO (ppm) и в HbCO (%). Содержание карбоксигемоглобина в крови пациента рассчитывается при этом прибором автоматически по формуле Джарвиса и Стюарта:
$$\text{HbCO, \%} = \frac{100}{1 + \frac{643}{\text{FECO, ppm}}}$$

2.5. Оценка функции внешнего дыхания (вентиляционной способности лёгких)

Оценка вентиляционной способности лёгких включала проведение спирометрии и пикфлоуметрии.

Спирометрию проводили согласно общепринятым стандартам (Методические рекомендации по использованию метода спирометрии, 2016) на спирометре («Spirodos SpO₂», Италия). Для оценки вентиляционной способности лёгких определяли общепринятые спирометрические показатели, в частности, жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковую объёмную скорость выдоха (ПОСвд), среднюю объёмную скорость выдоха на уровне 25-75 ФЖЕЛ (СОС25-75) и другие.

Исследование проводили в утреннее время, на голодный желудок, в положении сидя, с прямой спиной и слегка приподнятой головой. Физическая нагрузка и табакокурение перед проведением спирометрии исключались, как минимум, за 30 и 60 мин. соответственно.

В обязательном порядке проводили не менее 3 дыхательных манёвров, обращая при этом внимание на то, чтобы допустимая разница между двумя максимальными величинами ОФВ₁ и ФЖЕЛ не превышала 150 мл. Если наибольшие величины ФЖЕЛ не превышали 1,0 л, допустимая разница между двумя наибольшими величинами ФЖЕЛ не должна была превышать 100 мл.

Пикфлоуметрию для оценки обратимости бронхиальной обструкции проводили у пациентов после стабилизации их клинического состояния исходно и спустя 45 минут после ингаляции 2,0 мл фиксированной комбинации ипратропия бро-

мида моногидрата/фенотерола гидробромида (с содержанием в 1 мл раствора - 261 мкг ипратропия бромида моногидрата и 500 мкг фенотерола гидробромида) через небулайзер.

Данная фиксированная комбинация ипратропия бромида моногидрата/фенотерола гидробромида в небулизированной лекарственной форме в указанной выше дозировке рекомендована для оценки обратимости бронхиальной обструкции в клинических рекомендациях по пульмонологии под редакцией А.Г. Чучалина (2011). Кроме того, выбор данной фиксированной комбинации ИБМ/ФГ был обусловлен ещё и тем, что активная небулизация ИБМ/ФГ признаётся одним из важнейших компонентов успешного купирования обострений у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Данный вид бронхолитической терапии был применён в нашем исследовании для лечения больных основной и контрольной групп.

Перед небулизацией фиксированной комбинации ИБМ/ФГ короткодействующие β 2-агонисты отменяли за 4 часа до пробы. Курение не допускалось, как минимум, за 1 час до теста с фиксированной комбинацией ИБМ/ФГ и во время его проведения. Глюкокортикостероиды перед проведением пробы не отменяли. Продолжали применение длительно действующих β 2-агонистов и М-холинолитиков.

Измерение ПОС проводилось трижды с фиксацией наилучшего результата. Перед небулизацией фиксированной комбинации ИБМ/ФГ и с 30 по 45 минуту после небулизации мониторировали оксигенацию крови с помощью транскутанной двухволновой пульсоксиметрии на аппарате «Spirodos SpO₂» (Италия), проводя поправку полученных значений SpO₂ на карбоксигемоглобин с помощью разработанной программы ЭВМ.

2.6. Методы исследования оксигенации крови

Оксигенацию крови (с поправкой на карбоксигемоглобин с помощью разработанной программы ЭВМ и без поправки) оценивали с помощью транскутанной

двухволновой спектральной пульсоксиметрии на аппарате «Spirodos SpO₂» (Италия):

1. в покое исходно, в течение 15 минут до начала стационарного лечения и после его завершения;
2. после стабилизации состояния больных исходно и с 30 по 45 минуту после проведения небулизации 2,0 мл фиксированной комбинации ИБМ/ФГ;
3. после стабилизации состояния больных перед проведением и непосредственно во время теста с 6-минутной ходьбой.

Для оценки уровня оксигенации крови проводили мониторинг с регистрацией показателей:

SpO₂min, SpO₂max, SpO₂mean – минимальное, максимальное и среднее значения оксигенации крови во время мониторинга;

SpO₂[95-100%]%, SpO₂(<95%)%, SpO₂[90-95%) – доля измеренных значений SpO₂, относящихся к указанным спектрам оксигенации по отношению ко всем измеренным значениям.

При этом синхронно анализировали параметры, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы:

ЧССmin; ЧССmax; ЧССmean - минимальное, максимальное и среднее значения ЧСС;

T40 (<40 ВРМ), %; T120 (>120 ВРМ), % - продолжительность в % эпизодов, во время которых ЧСС соответствовала приведённым значениям, характерным для выраженной брадикардии или тахикардии.

При проведении 6MWT результаты мониторинга оксигенации крови сопоставляли с регистрацией пройденной дистанции (в метрах), а также пройденной дистанции по отношению к расчётной (в %). При этом оценивали исходное и конечное диспноэ по общепринятой шкале Борга (в баллах), и исходную и конечную усталость по визуально-аналоговой шкале (в баллах); контролировали исходное и конечное артериальное давление; регистрировали исходное и максимальное значение ЧСС.

2.7. Сравнительная оценка фиксированной бронхиальной обструкции с $ОФВ_1 < 60\%$ после завершения стационарного лечения

К потенциально модифицируемым независимым факторам риска обострений БА относят симптомы неконтролируемого заболевания, чрезмерное применение короткодействующих β_2 -агонистов, неадекватную терапию ИГКС, $ОФВ_1 < 60\%$, контакт с табачным дымом и аллергенами, ожирение, риносинуситы, пищевую аллергию, эозинофилию крови или мокроты, беременность, интубацию или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу астмы и наличие в анамнезе тяжелых обострений БА за последний год [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА, 2016; GINA, 2018].

При проведении исследования после стационарного лечения оценивали распространённость такого фактора риска обострений бронхиальной астмы, как фиксированная бронхиальная обструкция с $ОФВ_1 < 60\%$.

2.8. Лечение больных основной и контрольной групп

Лечение обострений у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (2016) и с учётом клинических рекомендаций Российского респираторного общества по хронической обструктивной болезни лёгких (2016). Терапию обострений у некурящих больных бронхиальной астмой также проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (2016).

Применялись бронхолитики с фиксированной комбинацией ипратропия бромид моногидрата/фенотерола гидробромид в виде ингаляций через небулайзер и системные глюкокортикостероиды в общепринятых дозировках. При необходимости пациентам назначались противовирусные препараты, антибиотики и симптоматические средства. Кроме того, больные основной и контрольной групп во время стационарного лечения продолжали применение ингаляционных глюко-

кортикостероидов или комбинации ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами в максимальных дозировках (ИГКС в пересчёте на беклометазона дипропионат - 1600 мкг).

Применение ингаляционных бронхолитиков

Для купирования обострений всем больным основной и контрольной групп небулизировали фиксированную комбинацию ипратропия бромида моногидрата/фенотерола гидробромида:

- в течение первого часа каждые 20 минут (вплоть до достижения терапевтического эффекта) больным основной и контрольной групп небулизировали по 1,0 мл фиксированной комбинации ИБМ/ФГ (разведённого 0,9% раствором NaCl до 3,0 мл конечного объёма); затем в течение суток продолжали небулизацию по 1,0 - 2,0 мл фиксированной комбинации ИБМ/ФГ каждые 4-6 часов.

- начиная со второго дня по 7 день включительно больным БА небулизировали фиксированную комбинацию ИБМ/ФГ по 1,0-2,0 мл трижды в день. При возникновении эпизодов затруднённого дыхания пациенты применяли фиксированную комбинацию ИБМ/ФГ дополнительно (2 вдоха) с помощью дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), преимущественно со спейсером.

- затем до конца стационарного лечения больным БА фиксированную комбинацию ИБМ/ФГ в виде аэрозоля назначали по 2 вдоха 3 раза в день с помощью ДАИ преимущественно со спейсером.

Применение системных глюкокортикостероидов

У всех пациентов основной группы с умеренно тяжёлым обострением БА наблюдалось среднетяжёлое обострение ХОБЛ, а у всех пациентов данной группы с тяжёлым обострением БА имелись симптомы тяжёлого обострения ХОБЛ.

В связи с этим, все больные контрольной и основной групп во время стационарного лечения получали перорально преднизолон в дозировке 50 мг/сутки при тяжёлом обострении БА или при тяжёлом обострении БА и ХОБЛ. Всем остальным пациентам обеих групп применяли преднизолон *per os* в дозировке 40 мг/сутки.

Некоторым больным с тяжелым обострением БА и ХОБЛ (в 8% случаев) в случае выраженной одышки назначали глюкокортикостероиды внутривенно в эквивалентной пероральному приёму преднизолона суточной дозе.

2.9. Статистическая обработка результатов исследования

Обработка результатов, включавшая методы описательной и сравнительной статистики, а также корреляционный и регрессионный анализы, проведена с помощью пакета статистических программ Statistica 13.3. Данные представлены в виде $M \pm m$ при правильном типе распределения или в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом – при неправильном типе распределения признаков. Для сравнения групп использовали t-тест или критерий Манна-Уитни (в зависимости от типа распределения), а также тест χ^2 (при необходимости с поправкой Йетса) или критерий Фишера. Динамику показателей в группах оценивали с помощью t-теста для связанных выборок или теста Вилкоксона. Проверку нормальности распределения показателей проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка и проверки равенства дисперсий с помощью теста Левена. Различие показателей считали достоверным при вероятности α -ошибки $< 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническая характеристика статуса табакокурения у больных с сочетанием БА и ХОБЛ

Средний стаж табакокурения у больных с сочетанием БА и ХОБЛ составил $26,5 \pm 2,37$ лет; индекс курящего человека – $222,2 \pm 19,97$; показатель пачка/лет – $27,0 \pm 3,74$, средний уровень карбоксигемоглобина – $2,2 \pm 0,19\%$ (у некурящих больных БА – $0,6 \pm 0,08\%$, $p=0,001$). Таким образом, воздействие курения было длительным и интенсивным. Характеристики статуса табакокурения представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1- Основные характеристики статуса табакокурения в ОГ

Показатели	Значение
Тест Фагерстрема (зависимость от курения), баллы	$5,0 \pm 0,37$
Поддержка при нервном напряжении с помощью курения, баллы	$10,8 \pm 0,40$
Психологическая зависимость от табакокурения, баллы	$9,4 \pm 0,51$
Привычка к табакокурению, баллы	$6,2 \pm 0,44$

Тест Фагерстрема оказался средним по выраженности (5 баллов), а желание отказа от курения было высоким (>6 баллов). Данная особенность была связана с наличием у больных при поступлении в стационар выраженной клинической симптоматики со стороны органов дыхания. Основные мотивации к курению имели среднюю выраженность (7-11 баллов).

У 81% курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ был выявлен повышенный ($\geq 1,12\%$) уровень НЬСО, в то время как у пациентов КГ повышение уровня НЬСО имелось только у 5,6% обследованных ($p=0,001$). Среди пациентов основной группы на долю лиц с карбоксигемоглобином в диапазоне $1,12 \leq \text{НЬСО} \leq 1,6\%$

пришлось 48%, на долю курильщиков с карбоксигемоглобином в диапазоне $1,6\% < \text{HbCO} \leq 3,2\%$ - 28% и на долю лиц с карбоксигемоглобином в диапазоне $\text{HbCO} > 3,2\%$ – 24%. Доля «безусловных» курильщиков (ППЛ>10) при этом составила - 24%, а доля «злостных» (ППЛ>25) - 48%.

В Таблице 3.2. представлены клинические данные о негативном влиянии интегрального показателя пачка/лет на состояние лёгочной вентиляции (ФЖЕЛ, ОФВ_1) при поступлении больных в стационар. Кроме того, более активное и длительное курение способствовало снижению среднего уровня оксигенации крови и смещению спектра насыщения гемоглобина кислородом в диапазон сниженных значений от 90 до 95%.

Таблица 3.2 - Влияние табакокурения на состояние лёгочной вентиляции и оксигенацию крови перед стационарным лечением

Пара показателей	Корреляции Спирмена	
	r	p
Пачка/лет & ФЖЕЛ	-0,48	0,004
Пачка/лет & ОФВ_1	-0,45	0,007
Пачка/лет & SpO_2 [90-95%)	0,58	0,023
Пачка/лет & SpO_2 mean	-0,41	0,027

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость лёгких; ЖЕЛ - жизненная емкость лёгких; ОФВ_1 – объём форсированного выдоха за 1 сек.; HbCO – карбоксигемоглобин; SpO_2 [90-95%) – спектр оксигенации крови в указанном диапазоне; SpO_2 mean – среднее значение насыщения гемоглобина кислородом

Оценка взаимосвязей основных характеристик табакокурения, в частности, интегрального показателя пачка/лет с состоянием оксигенации крови после завершения стационарного лечения показала, что отрицательное воздействие обсуждаемой негативной привычки на важнейшие, в том числе спектральные, показатели оксигенации сохранилось (Таблица 3.3). В частности, рост ППЛ снижал максимальную оксигенацию крови и уменьшал долю нормального спектра оксигенации артериализированной крови.

Таблица 3.3 - Влияние табакокурения на состояние лёгочной вентиляции и оксигенацию крови после завершения стационарного лечения больных с фенотипом БА-ХОБЛ

Пара показателей	Корреляции Спирмена	
	r	p
Пачка/лет & SpO ₂ (<95%)	0,63	0,027
Пачка/лет & SpO ₂ [95-100%]	-0,63	0,027
Пачка/лет & SpO ₂ max	-0,62	0,033

Примечание. Показатели оксигенации крови приведены с коррекцией по HbCO. SpO₂ (<95%), SpO₂ [95-100%] - спектры оксигенации крови в указанном диапазоне; SpO₂max – максимальное значение насыщения гемоглобина кислородом во время 15-минутного мониторинга; ИКЧ – индекс курящего человека

Кроме того, увеличение интегрального показателя пачка/лет было ассоциировано с большей частотой тяжёлых обострений бронхиальной астмы за последний год перед госпитализацией (r=0,40; p=0,017).

3.2. Сравнительная характеристика лёгочной вентиляции

Лёгочная вентиляция в обеих группах до начала стационарного лечения была нарушена по обструктивному типу с умеренным или значительным снижением ЖЕЛ и ФЖЕЛ, а также ОФВ₁/ЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Известно, что при выраженной обструкции закономерно снижается ЖЕЛ, а при возникновении воздушных ловушек, которые характерны для обострения бронхиальной астмы, уменьшается ФЖЕЛ.

В группе сравнения все показатели лёгочной вентиляции были в норме и превышали (p<0,05) аналогичные показатели, как в основной, так и в контрольной группах. Так, уровень ОФВ₁ в ГС составил 94,1±2,68%, ЖЕЛ – 95,5±2,59%, ФЖЕЛ – 88,8±2,98%.

Увеличение интегрального показателя пачка/лет (ППЛ) у курильщиков с

сочетанием БА и ХОБЛ коррелировало с ухудшением ($r=-0,44$, $p=0,008$).

Степень восстановления лёгочной вентиляции после стационарного лечения у некурящих больных БА оказалась существенно выше, чем у курильщиков с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ. Так, в основной группе достоверно возросли уровни лишь трёх показателей: ЖЕЛ, ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, а в контрольной группе возросли и нормализовались все основные параметры лёгочной вентиляции. В связи с этим, после завершения стационарного лечения все основные показатели лёгочной вентиляции (за исключением ЖЕЛ) в контрольной группе превысили аналогичные показатели у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Таким образом, выявленные нарушения функции внешнего дыхания у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ оказались малообратимыми (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Сравнительная характеристика функции внешнего дыхания в основной и контрольной группах до и после завершения стационарного лечения

Показатели, ($M \pm m$)	БА+ХОБЛ		БА		Группа сравнения	p	
	до лече- ния	после ле- чения	до лече- ния	после ле- чения		1	2
ЖЕЛ, %	69,9 \pm 2,71 ^Δ	76,4 \pm 4,57*	70,6 \pm 2,27 ^Δ	86,5 \pm 4,07*	95,5 \pm 2,59	0,839	0,104
ФЖЕЛ, %	63,2 \pm 2,54 ^Δ	68,8 \pm 2,83*	59,3 \pm 2,03 ^Δ	84,5 \pm 3,93*	88,8 \pm 2,98	0,238	0,004
$ОФВ_1$, %	53,9 \pm 2,62 ^Δ	58,8 \pm 3,12*	55,0 \pm 2,11 ^Δ	83,9 \pm 4,52*	94,1 \pm 2,68	0,744	0,001
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	64,0 \pm 2,95 ^Δ	64,3 \pm 3,88	63,7 \pm 1,95 ^Δ	78,1 \pm 3,01*	98,0 \pm 1,56	0,936	0,006
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$	67,3 \pm 2,31 ^Δ	68,2 \pm 2,09	68,7 \pm 1,75 ^Δ	80,1 \pm 1,42*	99,7 \pm 1,91	0,669	0,001
ПОС, %	46,6 \pm 3,9 ^Δ	53,0 \pm 4,21	52,0 \pm 3,73 ^Δ	80,8 \pm 4,75*	94,0 \pm 3,09	0,335	0,001
СОС25-75, %	49,4 \pm 5,91 ^Δ	50,2 \pm 11,6	49,9 \pm 4,49 ^Δ	75,0 \pm 5,06*	96,5 \pm 1,43	0,789	0,001

Примечание. БА+ХОБЛ – основная группа; БА – контрольная группа; ЖЕЛ - жизненная емкость лёгких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость лёгких; $ОФВ_1$ – объём форсированного выдоха за 1 сек.; ПСВ – пиковая скорость выдоха; СОС25-75 – средняя объёмная скорость выдоха на уровне выдоха 25-75% ФЖЕЛ; * - вероятность α -ошибки $< 0,05$ при оценке динамики показателей в основной или контрольной группах после лечения; ^Δ - вероятность α -ошибки $< 0,05$ при сравнении показателей пациентов основной или контрольной групп (до начала лечения) с показателями группы сравнения; p - вероятность α -ошибки $< 0,05$ при сравнении показателей пациентов основной и контрольной групп до (1) и после (2) лечения.

При поступлении в стационар уровень $ОФВ_1 > 60\%$ был выявлен у 36% па-

циентов основной и у 35% пациентов контрольной групп. После стационарного лечения больных ОГ целевое восстановление $ОФВ_1$ до уровня более 60% произошло лишь у 14% курящих больных с сочетанием БА и ХОБЛ, в то время как целевое восстановление $ОФВ_1$ до указанного уровня было выявлено у 48 % некурящих больных БА ($p=0,043$) – Рисунок 3.1.

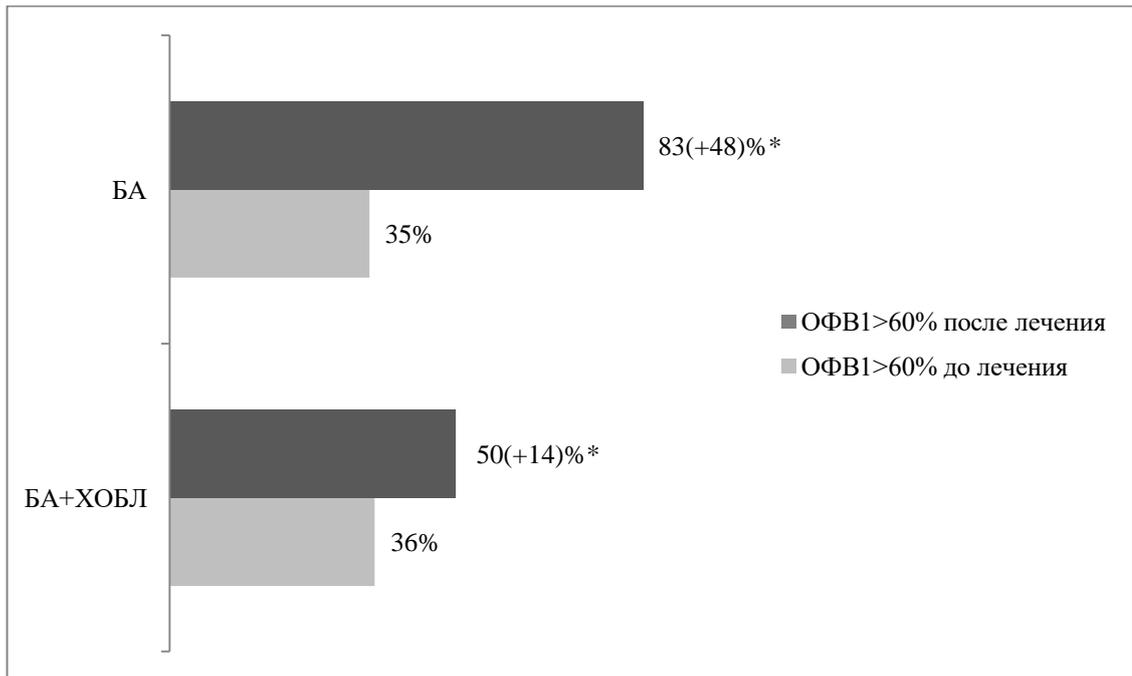


Рисунок 3.1 -Целевой уровень $ОФВ_1$ до и после стационарного лечения у пациентов основной и контрольной групп.

Примечание. * - вероятность α -ошибки $< 0,02$ при сравнении уровней $ОФВ_1$ в основной и контрольной группах после лечения.

Существенное различие динамики $ОФВ_1$ в основной и контрольной группах объясняется малообратимыми вентиляционными нарушениями у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ. Согласно существующим рекомендациям по диагностике и лечению БА больных с нецелевым $ОФВ_1$ (40 - 60%) после стационарного лечения выписывали под амбулаторное врачебное наблюдение.

3.3. Программа ЭВМ для выявления «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков с помощью коррекции по уровню карбоксигемоглобина результатов транскутанной двухволновой пульсоксиметрии

В настоящее время наиболее распространённый способ неинвазивной оценки оксигенации крови – транскутанная двухволновая пульсоксиметрия. Принцип работы двухволнового пульсоксиметра основан на преимущественном поглощении деоксигенированным гемоглобином красного (чаще всего применяется длина волны 660 нм), а оксигемоглобином (HbO_2) - инфракрасного (чаще всего применяется длина волны 940 нм) спектров света, источником которых являются светодиоды датчика.

К числу факторов, способных вызвать погрешности при проведении транскутанной двухволновой пульсоксиметрии, относится карбоксигемоглобин – HbCO [Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии, 2009; Бузунов Р.В., Иванова И.Л., Кононов Ю.Л., 2013]. Табакокурение вызывает хроническую субклиническую форму «отравления» окисью углерода.

Известно, что карбоксигемоглобин поглощает свет почти идентично оксигемоглобину, поэтому двухволновой трансмиссионный пульсоксиметр, выводя на монитор значение SpO_2 , фактически визуализирует сумму HbO_2 и HbCO . Таким образом, без коррекции SpO_2 на величину карбоксигемоглобина возникает клинически значимая «переоценка» уровня оксигенации [ВОЗ, 2009; Шурыгин И.А., 2000; Wilson I., 2009 и мн. др.].

Поэтому для устранения гиподиагностики нарушений оксигенации крови у курильщиков была разработана специальная программа ЭВМ.

Алгоритм применения программы ЭВМ

1. Определение усреднённого уровня карбоксигемоглобина и мониторинг оксигенации крови с помощью транскутанной двухволновой пульсоксиметрии.

Уровень карбоксигемоглобина (HbCO) определяли по окиси углерода в выдыхаемом воздухе до и после каждого мониторингования SpO_2 и затем, для кор-

рекции SpO₂, в программе ЭВМ использовали усреднённое значение HbCO.

2. Извлечение массива данных оксигенации крови и их загрузка в программу ЭВМ.

Массив данных оксигенации крови извлекали из кривой SpO₂, зафиксированной «Spirodos SpO₂», и загружали в разработанную программу ЭВМ.

3. Коррекция данных оксигенации крови на усреднённый уровень HbCO.

Коррекцию данных оксигенации крови на усреднённый уровень карбоксигемоглобина осуществляли с помощью программы ЭВМ после введения в программу усредненного значения HbCO.

Интерфейс программы ЭВМ представлен на Рисунке 3.3.

SpO2 min, %	SpO2 max, %	ED89	SpO2 mean, %			
92.72	95.72	0	94.46			
SpO2 (<95%), %	SpO2 (<92%), %	SpO2 (<90%), %	SpO2 (<89%), %	SpO2 (<88%), %		
94.55	0	0	0	0		
SpO2 [95-100], %	SpO2 [90-95], %	SpO2 [85-90], %	SpO2 [80-85], %	SpO2 [75-80], %	SpO2 [70-75], %	SpO2 (<70%), %
5.45	94.55	0	0	0	0	0
SpO2 [95-100] mean, %	SpO2 [90-95] mean, %	SpO2 [85-90] mean, %	SpO2 [80-85] mean, %	SpO2 [75-80] mean, %	SpO2 [70-75] mean, %	SpO2 (<70%) mean, %
95.72	94.39					
T3, %	T3(mean), %	T4, %	T4(mean), %	T5, %	T5(mean), %	
0		0		0		

SpO2 base, %	SpO2 min, %	SpO2 max, %	SpO2 mean, %	ED89	SpO2 (<95%), %	SpO2 (<92%), %	SpO2 (<90%), %	SpO2 (<89%), %	SpO2 (<88%), %	SpO2 [95-100], %	SpO2 [90-95], %	SpO2 [85-90], %	SpO2 [80-85], %	SpO2 [75-80], %	SpO2 [70-75], %	SpO2 (<70%), %	SpO2 [95-100] mean, %	SpO2 [90-95] mean, %	SpO2 [85-90] mean, %	SpO2 [80-85] mean, %	SpO2 [75-80] mean, %	SpO2 [70-75] mean, %	SpO2 (<70%) mean, %	T3, %	T3(mean), %	T4, %	T4(mean), %	T5, %	T5(mean), %		
94.46	92.72	95.72	94.46	0	94.55	0	0	0	0	5.45	94.55	0	0	0	0	0	95.72	94.39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Рисунок 3.3 - Интерфейс программы ЭВМ

Фрагмент программы, предназначенной для коррекции результатов транскутанной пульсоксиметрии по карбоксигемоглобину, представлен в Приложении Б.

У некурящих пациентов с бронхиальной астмой уровень карбоксигемоглобина незначителен, поэтому поправка на HbCO не приводит к клинически значимому изменению массива измеренных значений насыщения гемоглобина кислородом.

Напротив, у курильщиков (в нашем случае – у курящих больных с сочетанием астмы и ХОБЛ) возникает клинически значимое повышение HbCO с соответствующим ухудшением основных спектров оксигенации. Массив данных оксигенации артериализированной крови при этом закономерно смещается в сторону более низких спектров кислородной сатурации гемоглобина.

3.4. Выявление «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков с помощью коррекции по карбоксигемоглобину результатов двухволновой транскутанной пульсоксиметрии (диагностическое значение программы ЭВМ)

Для подтверждения возможностей программы ЭВМ по выявлению «скрытых» нарушений оксигенации крови представляем клинический пример курильщика с сочетанием БА и ХОБЛ.

Больной Ю. (основная группа), курильщик, 52 лет.

DS: Бронхиальная астма, смешанная форма, средней степени тяжести (перед обострением), умеренно тяжёлое обострение. Аллергический ринит. ХОБЛ, GOLD II, среднетяжёлое обострение, эмфизема лёгких, диффузный пневмосклероз, ХДН I-II ст.

Анамнез заболевания составляет 31 год, заболевание началось с приступов кашля и затруднённого дыхания, в том числе в ночное время. Периодически вышеуказанная симптоматика возникала после контакта с домашней пылью. Последние 3 года отмечает одышку при повышенной физической нагрузке. В течение месяца эпизоды затруднённого дыхания стали беспокоить ежедневно, в том числе ночью. В связи с отсутствием эффекта от амбулаторного лечения госпитализирован в отделение пульмонологии ГУЗ УОКБ с обострением сочетанной бронхолёгочной патологии.

Активно курит 30 лет, ИК = 300, ППЛ – 37,5. Бронхиальная астма отмечалась у матери.

Объективно: грудная клетка близка к эмфизематозной, отмечается перкуторный звук с коробочным оттенком, дыхание жёсткое, ослабленное, сухие рассеянные свистящие хрипы на выдохе.

При верификации фенотипа БА-ХОБЛ были в одинаковом количестве обнаружены симптомы, характерные как для БА, так и для ХОБЛ. У данного пациента были выявлены 6 характерных признаков БА: проявление симптомов варьирует в течение минут, часов и дней;

эпизоды затруднённого дыхания провоцируются контактом с аллергеном; состояние преимущественно ухудшается ночью или ранним утром; ранее диагностирована БА; зафиксировано переменное ограничение воздушного потока при проведении пробы с фиксированной комбинацией бронхолитиков; наследственность по БА отягощена по линии матери. Одновременно с этим имелись 6 характерных признаков ХОБЛ: интенсивное и продолжительное курение; сохранение симптомов не смотря на лечение; отмечается одышка при физической нагрузке; ежегодное прогрессирование симптомов; эффект от короткодействующих бронходилататоров неполный; сохраняется нарушенная функции внешнего дыхания в межприступный период; по данным рентгенографии отмечаются признаки эмфиземы.

1. Показатели спирометрии при поступлении в стационар: ЖЕЛ – 65%, ФЖЕЛ – 58%, ОФВ₁ – 64%, ОФВ₁/ФЖЕЛ - 68 %, ПСВ – 63%, ЧДД – 20.

2. Рентгенография органов грудной клетки: на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки повышена прозрачность лёгочных полей, расширены межреберные промежутки, лёгочные поля без инфильтративных изменений. Усиление лёгочного рисунка. Корни лёгких деформированы, малоструктурны.

3. Результаты транскутанной двухволновой пульсоксиметрии (15-минутное мониторирование) при поступлении при поступлении больного в стационар (без учёта и с учётом карбоксигемоглобина):

Транскутанная двухволновая пульсоксиметрия (15-минутное мониторирование)	СОHb, %	SpO ₂ min, %	SpO ₂ max, %	SpO ₂ среднее, %	SpO ₂ <95%	SpO ₂ <92%	SpO ₂ <90%	SpO ₂ [95-100%], %	SpO ₂ [95-100%] mean, %	SpO ₂ [90-95%], %	SpO ₂ [90-95%) mean, %
без учёта по HbCO	0	95,0	98,0	96,9	0	0	0	100	96,9	0	-
с учётом по HbCO	3,2	91,8	94,8	93,7	100	3,33	0	0	-	100	93,7

Без поправки на карбоксигемоглобин у больного был выявлен нормальный средний уровень SpO₂с нормальными спектральными характеристиками. После поправки на карбоксигемоглобин диагностировано клинически значимое снижение оксигенации крови с нарушенными спектральными составляющими.

Так, без поправки на HbCO, среднее значение SpO₂ составило 96,9%, минимальное SpO₂–95%, а максимальное SpO₂ – 98%. Весь спектр (100%) измеренных значений SpO₂ пришелся на максимальный диапазон SpO₂ от 95 до 100%.

После поправки на карбоксигемоглобин, проведенной с помощью программы ЭВМ, среднее значение SpO₂снизилось до 93,7%, минимальное SpO₂ – до 91,8%, а максимальное SpO₂

– до 94,8%. Весь спектр (100%) измеренных значений оксигенации крови сместился в диапазон сниженных значений SpO_2 – от 90 до 95%.

Сравнительный анализ состояния оксигенации крови в контрольной и основной группах больных без поправки и с поправкой на карбоксигемоглобин после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ, во время оценки физической работоспособности больных и после завершения стационарного лечения, представленный в дальнейших разделах данной главы, дополнительно подтверждает целесообразность и диагностическую необходимость применения программы ЭВМ у курильщиков, в том числе с сочетанием БА и ХОБЛ.

3.5. Клиническое значение нарушений (в том числе «скрытых») оксигенации крови у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ

Клинически значимым считается снижение насыщения гемоглобина кислородом ниже 92%. У больных бронхиальной астмой данный уровень SpO_2 позволяет диагностировать жизнеугрожающее обострение заболевания, а у больных ХОБЛ является показанием к исследованию газового состава артериализированной крови и кислотно-основного состояния в связи с угрозой развития у них острой дыхательной недостаточности.

Для исключения гиподиагностики жизнеугрожающего обострения бронхиальной астмы у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ проведена пульсоксиметрия без коррекции и с коррекцией SpO_2 по $HbCO$, которую осуществляли с помощью программы ЭВМ (Рисунок 3.4). Средний уровень $HbCO$ составил $2,2 \pm 0,17\%$.

Без коррекции SpO_2 по карбоксигемоглобину жизнеугрожающее обострение БА в основной группе диагностировано не было, нормальные средние значения SpO_2 ($95\% \leq SpO_2 \text{mean} < 100$) были выявлены у 70%, а умеренные нарушения оксигенации крови ($92\% \leq SpO_2 \text{mean} < 95\%$) – у 30% курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Коррекция SpO_2 по карбоксигемоглобину позволила у 41% больных основной группы выявить «скрытые» нарушения оксигенации крови. При этом у 16%

курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ было диагностировано жизнеугрожающее обострение БА (по снижению SpO_2 ниже 92%). Распространённость нормальных средних значений оксигенации среди больных основной группы снизилась с 70 до 29%, а распространённость умеренного снижения среднего значения SpO_2 возросла с 30 до 55%.

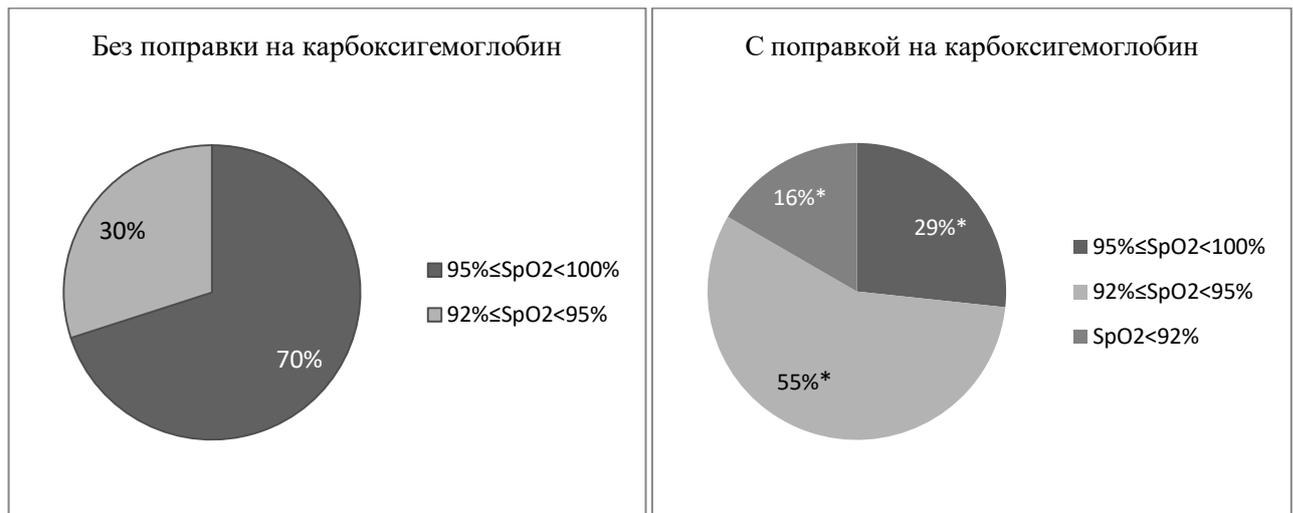


Рисунок 3.4 - Распространённость нормальных и сниженных средних значений SpO_2 у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ при проведении пульсоксиметрии без поправки и с поправкой на HbCO.

Примечание. * - вероятность α -ошибки < 0,05 при сравнении соответствующих спектров оксигенации крови без проведения и с проведением поправки на карбоксигемоглобин с помощью программы ЭВМ.

После поправки результатов мониторингирования оксигенации крови на карбоксигемоглобин кроме снижения среднего, минимального и максимального уровней SpO_2 существенно изменились основные спектры оксигенации (Таблица 3.5).

Таким образом, коррекция данных пульсоксиметрии по карбоксигемоглобину с помощью программы ЭВМ улучшило диагностику клинически значимых нарушений оксигенации крови у курильщиков основной группы, что имело определяющее значение для выявления жизнеугрожающего обострения бронхиальной астмы с угрозой развития острой дыхательной недостаточности у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Таблица 3.5 - Сравнительная характеристика оксигенации крови у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ в зависимости от коррекции SpO₂ по карбоксигемоглобину

Показатели, M±m или Me[квартили]	БА+ХОБЛ	
	без коррекции по HbCO	с коррекцией по HbCO
HbCO, %	-	2,2±0,17
SpO ₂ min, %	93,2±0,79	90,9±0,65*
SpO ₂ max, %	97,5±0,38	95,2±0,31*
SpO ₂ mean, %	96,0±0,52	93,7±0,32*
SpO ₂ [95-100%], %	96[80-100]	2,0[0-12,6] *
SpO ₂ <95%, %	4[0-20]	98,0[87,4-100] *

Примечание. Коррекция показателей оксигенации крови по HbCO проведена с помощью программы ЭВМ. БА+ХОБЛ – основная группа; HbCO – карбоксигемоглобин; SpO₂ min, max, mean – минимальное, максимальное и среднее значения SpO₂; SpO₂ [95-100%], SpO₂<95% - доля измеренных значений SpO₂, относящихся к указанным спектрам оксигенации; * – вероятность α-ошибки <0,05 при сравнении скорректированных и некорректированных по карбоксигемоглобину показателей оксигенации крови.

3.6. Клиническая оценка нарушений оксигенации крови в выборке больных (в состоянии покоя, после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ и во время оценки физической работоспособности)

При выполнении диссертационного исследования проводили комплексную оценку нарушений оксигенации крови: в состоянии покоя, после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ и при проведении теста с 6-минутной ходьбой.

Клиническую оценку нарушений оксигенации крови (в состоянии покоя) проводили в обеих группах исходно и после завершения стационарного лечения больных.

У курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ до начала стационарного лечения средний уровень SpO₂ (с коррекцией по HbCO) был снижен до 93,7±0,32%, а в КГ составил 95,3±0,27% (p=0,001). Нарушению оксигенации крови у курящих больных с сочетанием БА и ХОБЛ кроме ухудшения вентиляционной способности

лёгких способствовал повышенный уровень HbCO. У больных основной группы снижение среднего значения SpO₂ сопровождалось негативным изменением соотношения основных спектров оксигенации. Так, 98,9% измеренных значений SpO₂ пришелся на спектр сниженной оксигенации с уровнем SpO₂<95%, в то время как в контрольной группе на указанный спектр оксигенации крови пришлось лишь 30,8% измеренных значений (p=0,001).

Без применения разработанной программы ЭВМ представленные нарушения оксигенации крови с ухудшением соответствующих спектральных характеристик в ОГ выявить не удалось.

Стационарное лечение привело к улучшению оксигенации крови лишь в контрольной группе. В частности, достоверно возросло среднее значение SpO₂ в сочетании с положительной перестройкой основных спектров оксигенации. В противоположность контрольной группе у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ из-за малообратимого ухудшения вентиляционной способности лёгких и сохранения повышенного уровня HbCO снижение минимального, максимального и среднего значений SpO₂ с нарушением соотношения основных спектров оксигенации сохранилось (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Влияние стационарного лечения на состояние оксигенации крови в обследованной выборке по данным 15-минутной пульсоксиметрии

Показатели, M±m или Me[квартили]	БА+ХОБЛ		БА		Группа сравне- ния
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
HbCO, %	2,2±0,17 ^{Δ ΔΔ}	2,0±0,18 ^{Δ ΔΔ}	0,6±0,08	0,5±0,14	0,7±0,05
SpO ₂ min, %	90,9±0,65 ^{Δ ΔΔ}	90,9±0,61 ^{Δ ΔΔ}	92,5±0,42 ^Δ	93,0±0,50 ^Δ	94,8±0,41
SpO ₂ max, %	95,2±0,31 ^{Δ ΔΔ}	95,0±0,25 ^{Δ ΔΔ}	97,3±0,18	97,4±0,18	97,6±0,42
SpO ₂ mean, %	93,7±0,32 ^{Δ ΔΔ}	93,9±0,28 ^{Δ ΔΔ}	95,3±0,27 ^Δ	95,9±0,27 ^{*Δ}	97,7±0,17
SpO ₂ [95-100%], %	2,0[0-12,6] ^{Δ ΔΔ}	8,2[0-37,9] ^{Δ ΔΔ}	69,2[22-96,5] ^Δ	95,9[45-98,5] ^{*Δ}	98[96-99]
SpO ₂ <95%, %	98,0[87,4-100] ^{Δ ΔΔ}	91,8[62-100] ^{Δ ΔΔ}	30,8[3,5-78] ^Δ	4,1[1,6-55,3] [*]	2,0[1-2,5]
ЧСС, mean	82,8±2,45	81,2±2,45	82,3±2,02	77,6±1,75	82,3±1,98

Примечание. Коррекция показателей оксигенации крови по HbCO проведена с помощью программы ЭВМ. БА+ХОБЛ – основная группа; БА – контрольная группа; HbCO – карбоксигемог-

лобин; SpO₂ min, max, mean – минимальное, максимальное и среднее значения SpO₂; SpO₂ [95-100%], SpO₂<95% - доля измеренных значений SpO₂, относящихся к указанным спектрам оксигенации; ЧСС mean – средняя частота сердечных сокращений; *- вероятность α-ошибки <0,05 при оценке динамики показателей в контрольной группе после лечения (t-тест для связанных выборок или тест Вилкоксона в зависимости от типа распределения признаков); ^Δ - вероятность α-ошибки <0,05 при сравнении показателей в контрольной или основной группах до и после лечения с показателями лиц из группы сравнения (t-тест или тест Манна-Уитни в зависимости от типа распределения признаков); ^{ΔΔ} - вероятность α-ошибки <0,05 при сравнении показателей в контрольной и основной группах до и после лечения (t-тест или тест Манна-Уитни в зависимости от типа распределения признаков).

Таким образом, коррекция данных пульсоксиметрии по карбоксигемоглобину позволила расширить представления о неблагоприятных клинических последствиях обострения бронхиальной астмы и ХОБЛ – после стационарного лечения у курильщиков с сочетанием указанных заболеваний выявлено малообратимое снижение оксигенации крови.

Для клинической оценки обратимости бронхиальной обструкции и её воздействия на оксигенацию крови после стабилизации состояния пациентов проведена пикфлоуметрия исходно и через 45 минут после небулизации 2,0 мл фиксированной комбинации ипратропия бромида моногидрата/фенотерола гидробромида - ИБМ/ФГ (с содержанием в 1 мл раствора - 261 мкг ипратропия бромида моногидрата и 500 мкг фенотерола гидробромида). Одновременно с этим с 30 по 45 минуту после пробы с указанной фиксированной комбинации ИБМ/ФГ мониторировали насыщение гемоглобина кислородом и частоту сердечных сокращений. За 4 часа до небулизации отменяли все короткодействующие бронхолитики, продолжая применение глюкокортикостероидов, пролонгированных симпатомиметиков и холинолитиков. Курение не допускалось, как минимум, за 1 час до небулизации указанной фиксированной комбинации бронхолитиков и во время его проведения (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Оценка обратимости бронхиальной обструкции и её влияния на состояние оксигенации крови у больных основной и контрольной групп после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ

Показатели, M±m или Me[квартили]	БА + ХОБЛ		БА		P	
	до небулизации ИБМ/ФГ	после небули- зации ИБМ/ФГ	до небулизации ИБМ/ФГ	после небулизации ИБМ/ФГ	1	2
ПОС, %	38[31-48]	47[39-54]*	61[51-78]	71[61-81]*	0,01	0,01
КБД-ПОС, %	13[0-30]		13[4-20]		0,99	
HbCO, %	1,9[1,6-3,0]		0,5[0,3-0,6]		0,00	
SpO ₂ mean, %	93,2[92,6-93,7]	93,8[92,9-94,4]	94,5[93,7-95,8]	95,4[94,5-96,5]*	0,01	0,01
ЧСС mean	79,7±2,61	82,7±2,85*	75,4±1,65	84,5±1,93*	0,16	0,62

Примечание. Коррекция показателей оксигенации крови по HbCO проведена с помощью программы ЭВМ. БА+ХОБЛ – основная группа; БА – контрольная группа; ИБМ/ФГ – ипратропия бромид моногидрат/фенотерола гибробромид; ПОС – пиковая объёмная скорость выдоха исходно и после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ; КБД-ПОС – коэффициент бронходилатации (по динамике ПОС) после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ; HbCO – карбоксигемоглобин; SpO₂mean – среднее значение SpO₂; ЧСС mean – среднее значение ЧСС; * - вероятность α -ошибки <0,05 при оценке динамики показателей в контрольной и основной группах после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ (t-тест для связанных выборок или тест Вилкоксона в зависимости от типа распределения признаков); p - вероятность α -ошибки при сравнении показателей в основной и контрольной группах до (1) и после (2) небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ (t-тест или тест Манна-Уитни в зависимости от типа распределения признаков).

Исходно в основной группе бронхиальная обструкция оказалась более выраженной – пиковая объёмная скорость выдоха (ПОС) составила 38%. В контрольной группе уровень ПОС соответствовал 61% (p=0,001). Коэффициент бронходилатации (КБД) после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ в обеих группах оказался идентичным (13%, p=0,989). После пробы уровень ПОС в основной группе увеличился с 38 до 47%, а в контрольной – с 61 до 71%. Проведение небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ не оказало негативного влияния на функционирование сердечно-сосудистой системы – средние значения ЧСС после пробы в обеих группах достоверно возросли, но остались в пределах нормы.

Более выраженные нарушения бронхиальной проходимости и более высокий уровень карбоксигемоглобина привели к дополнительному снижению насыщения гемоглобина кислородом у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ по сравнению с некурящими больными бронхиальной астмой: средний уровень SpO₂ в основной группе до пробы с фиксированной комбинацией ипратропия бромида моногидрата/фенотерола гибробромида составил 93,2 [92,6-93,7]%, а в контрольной - 94,5 [93,7-95,8]% (p=0,001).

Уменьшение бронхиальной обструкции в контрольной группе после небулизации фиксированной комбинации указанных бронхолитиков привело к улучшению оксигенации крови – средний уровень SpO_2 увеличился с 94,5 [93,7-95,8] до 95,4 [94,5-96,5]% ($p=0,002$). В основной группе улучшение бронхиальной проходимости не привело к изменению насыщения гемоглобина кислородом – средний уровень SpO_2 остался прежним, хотя и имел тенденцию к незначительному увеличению с 93,2 [92,6-93,7] до 93,8 [92,9-94,4]% ($p=0,131$).

Проведение теста с 6-минутной ходьбой выявило большую степень снижения физической работоспособности у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ по сравнению с некурящими больными бронхиальной астмой. Доля пройденной дистанции по отношению к расчётной у больных основной группы оказалась снижена в большей степени, чем в контрольной группе. Уровни усталости и диспноэ в основной и контрольной группах до и после теста с 6-минутной ходьбой достоверно не различались ($p>0,05$).

Ухудшению физической работоспособности курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ способствовало более низкое по сравнению с контрольной группой значение среднего уровня SpO_2 как перед проведением, так и во время теста с 6-минутной ходьбой из-за более выраженной негативной перестройки основных спектров оксигенации крови (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Физическая работоспособность и состояние оксигенации крови у больных основной и контрольной групп при проведении нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой

Показатели, M±m или Me[квартили]	БА+ХОБЛ		БА		p	
	Исходно	6MWT	Исходно	6MWT	1	2
Дистанция, м	378±14,3		406±16,4		0,22	
Дистанция, %	64,2±2,56		78±2,91		0,01	
Диспноэ, шкала Борга	2,5[2,5-3,0]	6,5[5-9,5]*	2,5[2,5-3,0]	6,0[5-7]*	0,98	0,59
Усталость, баллы	2,7[2,5-3,0]	6,2[5,0-7,0]*	2,6[2,5-2,7]	6,0[5,0-7,0]*	0,56	0,87

НЬСО, %	2,4[1,2-3,2]	1,9[1,3-3,0]	0,5[0,3-0,6]	0,5[0,3-0,6]	0,01	0,01
SpO ₂ mean, %	93,6±0,32	93,5±0,37	95,3±0,27	94,5±0,47*	0,01	0,03
SpO ₂ [95-100%], %	2[0-12,6]	1,1[0-38]	74[25-95]	69[22-97]	0,01	0,01
SpO ₂ <95%, %	98[87,4-100]	98,9[61,7-100]	26[5-75]	31[3,5-78]	0,01	0,01
САД, mm Hg	120[120-130]	153[140-160]*	120[110-130]	150[135-160]*	0,15	0,64
ДАД, mm Hg	80[78-82]	90[88-100]	70[68-80]	90[80-103]*	0,04	0,53
ЧСС	79[73-84]	106[98-130]*	79[71-85]	116[104-134]*	0,88	0,33

Примечание. Показатели оксигенации крови приведены с коррекцией по НЬСО. БА+ХОБЛ – основная группа; БА – контрольная группа; Дистанция, % - отношение фактически пройденной дистанции к расчётной (должной) дистанции; НЬСО – карбоксигемоглобин; SpO₂mean – среднее значения SpO₂; SpO₂ [95-100%], SpO₂<95% - доля измеренных значений SpO₂, относящихся к указанному спектру оксигенации по отношению ко всем измеренным значениям SpO₂; САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений; * - вероятность α -ошибки при оценке динамики показателей в контрольной или основной группах при проведении 6-MWT (t-тест для связанных выборок или тест Вилкоксона в зависимости от типа распределения признаков); p - вероятность α -ошибки при сравнении показателей в основной и контрольной группах исходно (1) и во время (2) 6-MWT (t-тест или тест Манна-Уитни в зависимости от типа распределения признаков).

Указанные особенности оксигенации крови в ОГ при проведении теста с физической нагрузкой удалось выявить лишь в случае поправки результатов пульсоксиметрии на уровень карбоксигемоглобина.

С помощью стандартной процедуры регрессионного анализа проанализировано возможное влияние возраста, индекса массы тела, продолжительности бронхиальной астмы, уровней ОФВ₁ и карбоксигемоглобина на долю спектра с SpO₂ в диапазоне от 90 до 95% во время проведения 6-минутного нагрузочного теста. Обнаружена прямая взаимосвязь только между уровнем НЬСО и SpO₂[90-95%) с коэффициентом множественной регрессии R=0,73 (p<0,038) - Таблица 3.9.

Таблица 3.9 - Предикторы сниженного спектра оксигенации крови во время 6MWT(стандартная процедура регрессионного анализа)

Показатели	β	p	R	R^2	p
Доля SpO ₂ [90-95%) в структуре спектров оксигенации крови			0,73	0,51	0,038
HbCO, %	0,73	0,005			
Продолжительность бронхиальной астмы	0,37	0,082			
Возраст	0,08	0,736			
ИМТ	0,14	0,524			
ОФВ ₁	-0,10	0,614			

Примечание. SpO₂[90-95%) - доля измеренных значений SpO₂, относящихся к указанному спектру оксигенации по отношению ко всем измеренным значениям SpO₂; HbCO - карбоксигемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁- объём форсированного выдоха за 1 сек.; β – коэффициент корреляции; R – коэффициент множественной регрессии; R^2 – коэффициент детерминации; p – вероятность α -ошибки коэффициентов корреляции и регрессии

При проведении регрессионного анализа с пошаговым включением из указанных выше выявлены 2 предиктора (с коэффициентом множественной регрессии R=0,72 (p<0,002), ассоциированные со сниженным спектром оксигенации крови в диапазоне от 90 до 95% - HbCO (β =0,76, p=0,001) и продолжительность бронхиальной астмы (β =0,39, p=0,048) – Таблица 3.10.

Таблица 3.10 - Предикторы сниженного спектра оксигенации крови во время 6-MWT(регрессионный анализ с пошаговым включением)

Показатели	β	p	R	R^2	p
Доля SpO ₂ [90-95%) в структуре спектров оксигенации крови			0,72	0,51	0,002
HbCO, %	0,76	0,001			
Продолжительность БА	0,39	0,048			

Примечание. SpO₂[90-95%) - % времени, в течение которого значения насыщения гемоглобина кислородом находились в данном спектре; HbCO - карбоксигемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁- объём форсированного выдоха за 1 сек.; β – коэффициент корреляции; R – коэффициент множественной регрессии; R^2 – коэффициент детерминации; p –вероятность α -ошибки коэффициентов корреляции и регрессии

Таким образом, более выраженные нарушения оксигенации крови, связанные с повышенным уровнем карбоксигемоглобина и продолжительностью бронхиальной астмы, у курящих больных с сочетанием БА и ХОБЛ приводят к больше-

му снижению физической работоспособности по сравнению с некурящими больными БА.

3.7. Распространённость фиксированной бронхиальной обструкции с $ОФВ_1 < 60\%$ у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ и у некурящих больных БА

После завершения стационарного лечения пациентов основной и контрольной групп проведён сравнительный анализ распространённости такого фактора риска обострений БА, как фиксированная обструкция с уровнем $ОФВ_1 < 60\%$. В результате у обследованных нами курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ после завершения стационарного лечения распространённость фиксированной бронхиальной обструкции с уровнем $ОФВ_1 < 60\%$ составила 50%. В контрольной группе некурящих пациентов с БА распространённость указанного фактора риска обострений БА составила лишь 17% ($p < 0,02$).

Эти данные расширяют доказательства меньшей эффективности стационарного лечения обострения у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ по сравнению с некурящими больными БА.

3.8. Стационарное лечение

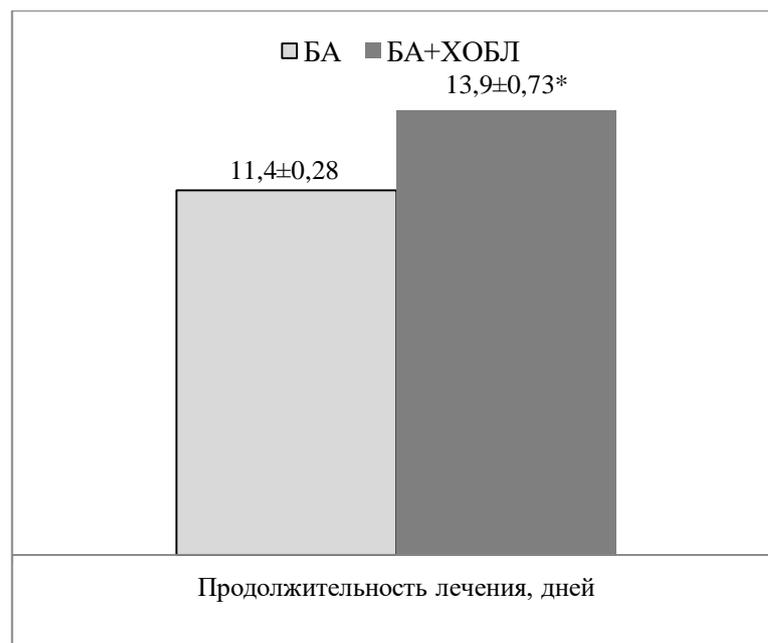
Лечение обострений бронхиальной астмы у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ и некурящих больных БА проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (2016). Применялись ингаляционные бронхолитики (β_2 -агонисты или препарат с фиксированной комбинацией β_2 -агониста и ипратропия бромида) и системные глюкокортикостероиды в общепринятых дозировках. При необходимости пациентам назначались противовирусные препараты, антибиотики и симптоматические средства. Кроме того, больные основной и контрольной групп во время лечения продолжали при-

менение ингаляционных глюкокортикостероидов или комбинации ИКГС с длительно действующими β_2 -агонистами в максимальных дозировках.

Подробно схема лечения больных основной и контрольной групп представлена при описании дизайна исследования в разделе 2.10 главы II.

Для купирования обострения у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ потребовалось более длительное ($p < 0,05$) стационарное лечение по сравнению с некурящими больными БА ($13,9 \pm 0,73$ дня в ОГ против $11,4 \pm 0,28$ - в КГ), а также большие курсовые дозы небулизированного применения фиксированной комбинации ИБМ/ФГ и системных глюкокортикостероидов (Рисунок 3.5).

Так, курсовая доза фиксированной комбинации ипратропия бромид моногидрата/ фенотерола гидробромид у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ составила $45,2 \pm 2,78$ мл (с содержанием в 1 мл раствора для небулизации – 261 мкг ипратропия бромид моногидрата и 500 мкг фенотерола гидробромид), а у некурящих пациентов с БА - $32,3 \pm 2,21$ мл ($p < 0,05$). Курсовая доза преднизолона у курильщиков с фенотипом БА-ХОБЛ оказалась более высокой ($p < 0,05$) по сравнению с КГ, составив $610,1 \pm 9,09$ мг. У некурящих пациентов с БА курсовая доза преднизолона составила $490,8 \pm 7,91$ мг.



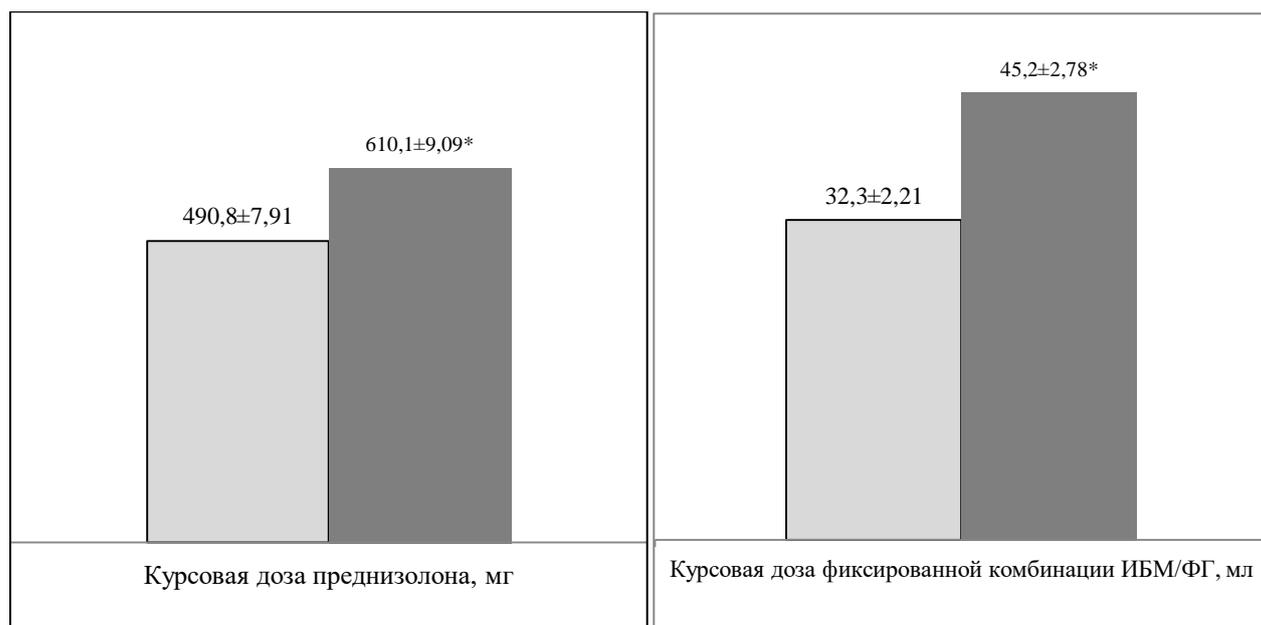


Рисунок 3.5 - Продолжительность стационарного лечения и курсовые дозы преднизолона и фиксированной комбинации ипратропия бромид моногидрата/фенотерола гидробромида в растворе для небулизации.

В 1 мл раствора с фиксированной комбинацией ИБМ/ФГ – 261 мкг ипратропия бромид моногидрата и 500 мкг фенотерола гидробромида

Примечание. * - вероятность α -ошибки < 0,05 по тесту Манна-Уитни

Таким образом, купирование обострений бронхообструктивных заболеваний у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ достигалось за счёт более длительного стационарного лечения и за счёт более высоких курсовых доз фиксированной комбинации ИБМ/ФГ и преднизолона. Тем не менее, эффективность стационарного лечения в основной группе оказалась ниже, чем эффективность лечения больных контрольной группы. В частности, перед выпиской из стационара в ОГ, кроме малообратимого ухудшения лёгочной вентиляции, отмечалось малообратимое снижение оксигенации крови, а также более высокая распространённость такого фактора риска обострений БА, как $ОФВ_1 < 60\%$.

С помощью регрессионного анализа с пошаговым включением проанализировано возможное влияние интенсивности и продолжительности табакокурения (использован интегральный показатель пачка/лет), возраста, уровня $ОФВ_1$ и среднего значения SpO_2 с поправкой на $HbCO$ при поступлении в стационар на продолжительность стационарного лечения. В результате был выявлен один значимый фактор увеличения сроков госпитализации - снижение среднего уровня окси-

генации крови - Таблица 3.12.

Таблица 3.12 - Предиктор увеличения продолжительности стационарного лечения (регрессионный анализ с пошаговым включением факторов: ППЛ, возраста, ОФВ₁ и SpO₂ mean перед началом лечения)

Показатели	β	P	R	R ²	p
Продолжительность стационарного лечения			0,43	0,18	0,029
Средний уровень SpO ₂	-0,43	0,028			

Примечание. β – коэффициент корреляции; R – коэффициент множественной регрессии; R² – коэффициент детерминации; p – вероятность α -ошибки коэффициентов корреляции и регрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Табакокурение играет важную роль в формировании тяжёлой бронхиальной астмы (БА) с частыми, клинически значимыми обострениями. Постепенно у части больных БА возникший фенотип курильщика трансформируется в сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Табакокурение, являясь важнейшим экзогенным фактором развития ХОБЛ, меняет характер и потенцирует воспаление у больных БА, приводя к ремоделированию малых дыхательных путей с формированием фиксированной, малообратимой бронхиальной обструкции. Развитие ХОБЛ на фоне табакокурения у больных БА оказывает многофакторное негативное влияние на оксигенацию крови и способно утяжелить возникающие обострения бронхиальной астмы.

Для комплексной оценки оксигенации крови широко применяется пульсоксиметрия, позволяющая мониторировать SpO_2 в покое, при проведении 6-минутного нагрузочного теста и при других естественных и моделированных ситуациях с проведением спектрального анализа уровней сатурации гемоглобина кислородом.

Однако при оценке состояния оксигенации крови у курильщиков с помощью транскутанной двухволновой пульсоксиметрии возникает диагностическая неточность, т.к. карбоксигемоглобин, образующийся при избыточном поступлении окиси углерода с табачным дымом, поглощает свет почти идентично оксигемоглобину, вследствие чего измеряемые значения оксигенации крови у курильщиков завышены (ВОЗ, 2009; Anaesthesia Tutorial of the Week, 2009). Диагностическая и клиническая необходимость программной коррекции результатов мониторинга SpO_2 в такой ситуации очевидна.

В связи с этим была определена **цель исследования** - улучшить диагностику и оценить клиническое значение нарушений оксигенации крови у курильщиков с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Задачи исследования

1. С целью выявления «скрытых» нарушений оксигенации крови разработать программу ЭВМ для коррекции по карбоксигемоглобину результатов мониторингования SpO_2 у курильщиков при проведении транскутанной двухволновой пульсоксиметрии.
2. Оценить клиническое значение нарушений оксигенации крови у курильщиков с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ.
3. У курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ и некурящих пациентов с бронхиальной астмой провести сравнительный анализ эффективности стационарного лечения.

Обследованы некурящие больные ($n=36$) бронхиальной астмой (контрольная группа, КГ) и курильщики ($n=41$) с сочетанием БА и ХОБЛ (основная группа, ОГ). Возраст всех пациентов на момент исследования превышал 40 лет и составил в ОГ $52,2 \pm 2,64$, а в КГ – $54,0 \pm 1,97$ года ($p > 0,05$). Для сравнительной оценки функции внешнего дыхания и состояния оксигенации крови обследовано 25 некурящих лиц без бронхиальной астмы, ХОБЛ и других хронических заболеваний дыхательной системы (группа сравнения, ГС) того же возраста ($48,1 \pm 2,14$ лет). Общий объём выборки составил 102 человека.

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, продолжительности бронхиальной астмы и по соотношению аллергической, неаллергической и смешанной БА ($p > 0,05$). Группы были сходны ($p > 0,05$) по распространённости артериальной гипертензии, ожирения, хронического коронарного синдрома (стенокардии I-II ф.к.) и сахарного диабета. В обеих группах преобладали мужчины.

Частота выявления триггерных факторов БА, сопутствующих заболеваний, внелёгочной аллергии, крапивницы и отёка Квинке в основной и контрольной группах статистически не различалась ($p > 0,05$). Атопический дерматит чаще ($p = 0,020$) наблюдался в контрольной группе.

У всех больных основной и контрольной групп возникло обострение БА или

БА и ХОБЛ, потребовавшее госпитализации. Тяжёлое обострение БА и ХОБЛ было выявлено у 39% курящих больных с сочетанием БА и ХОБЛ, а умеренно тяжёлое обострение БА в сочетании со среднетяжёлым обострением ХОБЛ – у 61% пациентов. Тяжёлое обострение БА было выявлено у 31%, а умеренно тяжёлое обострение – у 69% некурящих больных БА. Статистически достоверного различия по степени тяжести обострения БА между группами не было ($p=0,621$).

При планировании исследования была выбрана классическая направленность формирования двух бронхообструктивных заболеваний - от возникновения бронхиальной астмы в молодом возрасте к сочетанию бронхиальной астмы и ХОБЛ в возрасте старше 40 лет, возникшему под воздействием табакокурения. При включении курильщиков в состав основной группы соблюдали ещё один важный критерий – продолжительность БА и стаж курения должны были быть сопоставимы.

Тип исследования: проспективное, контролируемое, с разделением больных на основную или контрольную группы согласно критериям включения и исключения.

Критерии включения в основную группу: появление симптоматики бронхиальной астмы до 30-летнего возраста; сопоставимый с продолжительностью БА стаж табакокурения; возраст на момент обследования старше 40 лет; умеренно тяжёлое или тяжелое обострение бронхиальной астмы и среднетяжёлое или тяжелое обострение ХОБЛ, потребовавшие госпитализации; необходимый уровень комплаенса с медперсоналом; способность больного к правильному применению лекарственных средств.

Критерии включения в основную группу: появление симптоматики бронхиальной астмы до 30-летнего возраста; сопоставимый с продолжительностью БА стаж табакокурения; возраст на момент обследования старше 40 лет; умеренно тяжёлое или тяжелое обострение бронхиальной астмы и среднетяжёлое или тяжелое обострение ХОБЛ, потребовавшие госпитализации; необходимый уровень комплаенса с медперсоналом; способность больного к правильному применению лекарственных средств.

Критерии включения в контрольную группу: появление симптоматики бронхиальной астмы в возрасте до 30 лет; возраст на момент обследования старше 40 лет; умеренно тяжёлое или тяжелое обострение бронхиальной астмы у некурящих пациентов с БА, потребовавшее госпитализации; необходимый уровень комплаенса с медперсоналом; способность больного к правильному применению лекарственных средств.

Критерии исключения из основной и контрольной групп: клинически значимое снижение SpO₂ (<92%) при поступлении в стационар; жизнеугрожающее обострение астмы; другие хронические заболевания лёгких, острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в течение последних 3 месяцев, артериальная гипертония с неконтролируемым артериальным давлением, сахарный диабет с нецелевым уровнем сахара крови и/или HbA_{1c}; пневмония, подтверждённая лучевыми методами диагностики.

Диагноз БА (включая тяжесть обострения) ставился в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (согласно пересмотрам 2016 и 2019 гг.). Тяжесть обострения ХОБЛ определяли в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (согласно пересмотрам 2016 и 2018 гг.).

Сочетание БА и ХОБЛ [синонимы asthma-COPD overlap (ACO); фенотип БА-ХОБЛ;] диагностировали согласно согласованным рекомендациям рабочих групп экспертов GINA и GOLD (Diagnosis and initial treatment of Asthma, COPD and asthma — COPD overlap, 2017).

Уровень карбоксигемоглобина определяли с помощью Micro CO-monitor, («Micro Medical», Великобритания) по фракции CO в выдыхаемом воздухе (FECO, ppm).

Данный прибор представляет информацию в FECO (ppm) и в HbCO (%). Содержание карбоксигемоглобина в крови пациента рассчитывается прибором автоматически по формуле Джарвиса и Стюарта:
$$\text{HbCO, \%} = \frac{100}{1 + \frac{643}{\text{FECO, ppm}}}$$

Повышенный уровень карбоксигемоглобина делили на три основных диапа-

зона: $1,12 \leq \text{HbCO} \leq 1,6\%$; $1,6\% < \text{HbCO} \leq 3,2\%$ и $\text{HbCO} > 3,2\%$.

Статус табакокурения исследовали согласно общепринятым методикам, руководствуясь рекомендациями по лечению табачной зависимости (Сахарова Г.М., Чучалин А.Г., 2001; Рекомендации ESPN по лечению табачной зависимости, 2016). Определяли, в частности, индекс курящего человека (ИКЧ) и интегральный показатель пачка/лет (ППЛ). По уровню ППЛ пациентов основной группы делили на «безусловных» (ППЛ > 10) и «злостных» (ППЛ > 25) курильщиков.

Оценку вентиляционной способности лёгких проводили на спирометре «Spirodos SpO₂» (Италия) согласно методическим рекомендациям по использованию метода спирометрии (2016). Для оценки обратимости бронхиальной обструкции после стабилизации клинического состояния больных проводили пикфлоуметрию исходно и через 45 минут после небулизации 2,0 мл фиксированной комбинации ИБМ/ФГ.

Оксигенцию крови оценивали с помощью транскутанной двухволновой пульсоксиметрии на аппарате «Spirodos SpO₂» (Италия) в покое исходно, в течение 15 минут - до начала стационарного лечения и после его завершения; после стабилизации состояния больных исходно и с 30 по 45 минуту после небулизации 2,0 мл фиксированной комбинации ИБМ/ФГ, а также исходно и во время нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой.

Оценка оксигенации крови в состоянии покоя, до и после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ, перед проведением и во время теста с 6-минутной ходьбой проводилась как без учёта, так и с учётом карбоксигемоглобина. Для коррекции результатов мониторинга оксигенации крови по HbCO применяли разработанную программу ЭВМ.

Лечение обострений у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (2016, 2019) и с учётом клинических рекомендаций Российского респираторного общества (2016, 2019). Лечение обострений БА у некурящих больных также проводили в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (2016, 2019).

Применялись комбинированные ингаляционные бронхолитики с фиксированной комбинацией β_2 -агониста и ипратропия бромиды преимущественно в небулизированной форме и системные глюкокортикостероиды в общепринятых дозировках. При необходимости пациентам назначались противовирусные препараты, антибиотики и симптоматические средства. Кроме того, больные основной и контрольной групп во время стационарного лечения продолжали применение ингаляционных глюкокортикостероидов или комбинации ИКГС с длительно действующими β_2 -агонистами в максимальных дозировках.

Некоторым больным с тяжелым обострением БА (в 8% случаев) в случае выраженной одышки назначали глюкокортикостероиды внутривенно в эквивалентной пероральному приёму преднизолона суточной дозе.

Средний стаж табакокурения у больных с сочетанием БА и ХОБЛ составил $26,5 \pm 2,37$ лет; индекс курящего человека – $222,2 \pm 19,97$; показатель пачка/лет – $27,0 \pm 3,74$, средний уровень карбоксигемоглобина – $2,2 \pm 0,19\%$ (у некурящих больных БА – $0,6 \pm 0,08\%$, $p=0,001$).

У 81% курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ был выявлен повышенный ($\geq 1,12\%$) уровень НЬСО, в то время как у пациентов КГ повышение уровня НЬСО имелось только у 5,6% обследованных ($p=0,001$). Среди пациентов основной группы на долю лиц с карбоксигемоглобином в диапазоне $1,12 \leq \text{НЬСО} \leq 1,6\%$ пришлось 48%, на долю курильщиков с карбоксигемоглобином в диапазоне $1,6\% < \text{НЬСО} \leq 3,2\%$ – 28% и на долю лиц с карбоксигемоглобином в диапазоне $\text{НЬСО} > 3,2\%$ – 24%. Доля «безусловных» курильщиков (ППЛ >10) при этом составила – 24%, а доля «злостных» (ППЛ >25) – 48%.

Лёгочная вентиляция в обеих группах до начала стационарного лечения была нарушена по обструктивному типу с умеренным или значительным снижением ЖЕЛ и ФЖЕЛ, а также $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ и $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$.

В основной и контрольной группах уровень ОФВ_1 составил $53,9 \pm 2,62$ и $55,0 \pm 2,11$ соответственно ($p=0,744$). Достоверного различия между основной и контрольной группами по основным характеристикам функции внешнего дыхания не было. В группе сравнения все показатели лёгочной вентиляции были в

норме и превышали ($p < 0,05$) аналогичные показатели, как в основной, так и в контрольной группах. Увеличение интегрального показателя пачка/лет (ППЛ) у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ коррелировало с ухудшением $ОФВ_1$ ($r = -0,44$, $p = 0,008$).

Степень восстановления лёгочной вентиляции после стационарного лечения у некурящих больных БА оказалась существенно выше, чем у курильщиков с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ. Так, в основной группе возросли ($p < 0,05$) уровни лишь трёх показателей: ЖЕЛ (с $69,9 \pm 2,71$ до $76,4 \pm 4,57$), ФЖЕЛ (с $63,2 \pm 2,54$ до $68,8 \pm 2,83$) и $ОФВ_1$ (с $55,0 \pm 2,11$ до $58,8 \pm 3,12$), а в контрольной группе возросли ($p < 0,05$) и нормализовались все основные параметры лёгочной вентиляции, в частности, ЖЕЛ с $70,6 \pm 2,27$ до $86,5 \pm 4,07$, ФЖЕЛ с $59,3 \pm 2,03$ до $84,5 \pm 3,93$ и $ОФВ_1$ с $55,0 \pm 2,11$ до $83,9 \pm 4,52$.

При поступлении в стационар уровень $ОФВ_1 > 60\%$ был выявлен у 36% пациентов основной и у 35% пациентов контрольной групп. После стационарного лечения больных ОГ целевое восстановление $ОФВ_1$ до уровня более 60% произошло лишь у 14% курящих больных с сочетанием БА и ХОБЛ, в то время как целевое восстановление $ОФВ_1$ до указанного уровня было выявлено у 48% некурящих больных БА ($p = 0,043$).

Существенное различие динамики $ОФВ_1$ в основной и контрольной группах объясняется малообратимыми вентиляционными нарушениями у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Таким образом, выявленные нарушения функции внешнего дыхания у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ оказались малообратимыми.

Так как при проведении транскутанной двухволновой пульсоксиметрии у курильщиков возникает «переоценка» уровня оксигенации крови, для устранения гиподиагностики нарушений оксигенации крови у курильщиков была разработана программа ЭВМ, предназначенная для коррекции результатов мониторинга оксигенации крови по карбоксигемоглобину (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2020618117 от 17.07.2020).

Клинически значимым считается снижение насыщения гемоглобина кисло-

родом ниже 92%. У больных бронхиальной астмой данный уровень SpO_2 позволяет диагностировать жизнеугрожающее обострение заболевания, а у больных ХОБЛ является показанием к исследованию газового состава артериализированной крови и кислотно-основного состояния в связи с угрозой развития у них острой дыхательной недостаточности.

Для исключения гиподиагностики жизнеугрожающего обострения бронхиальной астмы у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ проведена пульсоксиметрия без коррекции и с коррекцией SpO_2 по $HbCO$, которую осуществляли с помощью программы ЭВМ. Средний уровень $HbCO$ в основной группе составил $2,2 \pm 0,17\%$.

Без коррекции SpO_2 по карбоксигемоглобину жизнеугрожающее обострение БА в основной группе диагностировано не было, нормальные средние значения SpO_2 ($95\% \leq SpO_2 \text{mean} < 100$) были выявлены у 70%, а умеренные нарушения оксигенации крови ($92\% \leq SpO_2 \text{mean} < 95\%$) – у 30% курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Коррекция SpO_2 по карбоксигемоглобину позволила у 41% больных основной группы выявить «скрытые» нарушения оксигенации крови. При этом у 16% курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ было диагностировано жизнеугрожающее обострение БА (по снижению SpO_2 ниже 92%). Распространённость нормальных средних значений оксигенации среди больных основной группы снизилась с 70 до 29%, а распространённость умеренного снижения среднего значения SpO_2 возросла с 30 до 55%.

Таким образом, коррекция данных пульсоксиметрии по карбоксигемоглобину с помощью программы ЭВМ улучшило диагностику клинически значимых нарушений оксигенации крови у курильщиков основной группы, что имело определяющее значение для выявления жизнеугрожающего обострения бронхиальной астмы с угрозой развития острой дыхательной недостаточности у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ. Пациенты после выявления у них жизнеугрожающего обострения (по уровню $SpO_2 < 92\%$) из дальнейшего исследования были исключены.

У курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ до начала стационарного лечения средний уровень SpO_2 (с коррекцией по $HbCO$) был снижен до $93,7 \pm 0,32\%$, а в КГ составил $95,3 \pm 0,27\%$ ($p=0,001$). Нарушению оксигенации крови у курящих больных с сочетанием БА и ХОБЛ кроме ухудшения вентиляционной способности лёгких способствовал повышенный уровень $HbCO$. У больных основной группы снижение среднего значения SpO_2 сопровождалось негативным изменением соотношения основных спектров оксигенации. Так, 98,0% измеренных значений SpO_2 пришелся на спектр сниженной оксигенации с уровнем $SpO_2 < 95\%$, в то время как в контрольной группе на указанный спектр оксигенации крови пришлось лишь 30,8% измеренных значений ($p=0,001$).

Стационарное лечение привело к улучшению оксигенации крови лишь в контрольной группе. В частности, достоверно возросло среднее значение SpO_2 (с $95,3 \pm 0,27$ до $95,3 \pm 0,27$) в сочетании с положительной перестройкой основных спектров оксигенации. Доля $SpO_2 < 95\%$ у больных контрольной группы достоверно уменьшилась ($p < 0,05$), составив исходно $30,8[3,5-77,8]\%$, а после стационарного лечения - $4,1[1,6-55,3]\%$.

В противоположность контрольной группе у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ из-за малообратимого ухудшения вентиляционной способности лёгких и сохранения повышенного уровня $HbCO$ снижение минимального, максимального и среднего значений SpO_2 с нарушением соотношения основных спектров оксигенации сохранилось. В частности, среднее значение SpO_2 до лечения составило $93,7 \pm 0,32$, а после лечения - $93,9 \pm 0,28$ ($p > 0,05$). Доля $SpO_2 < 95\%$ у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ не изменилась ($p > 0,05$), составив исходно $98,0[87,4-100]\%$, а после стационарного лечения - $91,8[62-100]\%$.

Таким образом, с помощью коррекции данных пульсоксиметрии по карбоксигемоглобину были расширены представления о неблагоприятных клинических последствиях обострения бронхиальной астмы и ХОБЛ – после стационарного лечения у курильщиков с сочетанием указанных заболеваний выявлено малообратимое снижение оксигенации крови.

Для клинической оценки обратимости бронхиальной обструкции и её воз-

действия на оксигенацию крови после стабилизации состояния больных проведена пикфлоуметрия исходно и через 45 минут после небулизации 2,0 мл фиксированной комбинации ипратропия бромид моногидрата/фенотерола гидробромида - ИБМ/ФГ (с содержанием в 1 мл раствора для небулизации – 261 мкг ипратропия бромид моногидрата и 500 мкг фенотерола гидробромида). Одновременно с этим с 30 по 45 минуту после пробы с фиксированной комбинации ИБМ/ФГ мониторировали насыщение гемоглобина кислородом и частоту сердечных сокращений. За 4 часа до небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ отменяли все короткодействующие бронхолитики, продолжая применение глюкокортикостероидов, пролонгированных симпатомиметиков и холинолитиков.

Исходно в основной группе бронхиальная обструкция оказалась более выраженной – пиковая объёмная скорость выдоха составила 38%. В контрольной группе уровень ПОС соответствовал 61% ($p=0,001$). Коэффициент бронходилатации (КБД) после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ в обеих группах оказался идентичным (13%, $p=0,989$). После пробы с фиксированной комбинации ИБМ/ФГ уровень ПОС в основной группе увеличился с 38 до 47%, а в контрольной – с 61 до 71%. Проведение небулизации ИБМ/ФГ не оказало негативного влияния на функционирование сердечно-сосудистой системы – средние значения ЧСС после пробы в обеих группах достоверно возросли, но остались в пределах нормы.

Более выраженные нарушения бронхиальной проходимости и более высокий уровень карбоксигемоглобина привели к дополнительному снижению насыщения гемоглобина кислородом у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ по сравнению с некурящими больными бронхиальной астмой: уровень SpO_2 в основной группе до пробы с фиксированной комбинацией ИБМ/ФГ составил 93,2[92,6-93,7]%, а в контрольной - 94,5[93,7-95,8]% ($p=0,001$).

Уменьшение бронхиальной обструкции в контрольной группе после небулизации фиксированной комбинации ИБМ/ФГ привело к улучшению оксигенации крови – уровень SpO_2 увеличился с 94,5[93,7-95,8] до 95,4[94,5-96,5]% ($p=0,002$). В основной группе достоверное улучшение бронхиальной проходимости не при-

вело к изменению насыщения гемоглобина кислородом - уровень SpO_2 остался прежним, хотя и имел тенденцию к незначительному увеличению с $93,2[92,6-93,7]$ до $93,8[92,9-94,4]\%$ ($p=0,131$).

Проведение теста с 6-минутной ходьбой выявило большую степень снижения физической работоспособности у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ по сравнению с некурящими больными бронхиальной астмой. Доля пройденной дистанции по отношению к расчётной у больных основной группы оказалась снижена в большей степени, чем в контрольной группе, составив $64,2\pm 2,56$ и $78\pm 2,91$ соответственно ($p=0,01$). Уровни диспноэ в основной и контрольной группах до и после теста с 6-минутной ходьбой достоверно не различались, составив до проведения теста - $0,5[0,5-1,0]$ в обеих группах, а после теста - $4,5[3-7,5]$ и $4,0[3-5]$ соответственно ($p>0,05$).

Ухудшению физической работоспособности курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ способствовало более низкое по сравнению с контрольной группой значение среднего уровня SpO_2 как перед проведением ($93,6\pm 0,32$ в ОГ и $95,3\pm 0,27$ в КГ, $p=0,00$), так и во время теста с 6-минутной ходьбой ($93,5\pm 0,37$ в ОГ и $94,5\pm 0,47$ в КГ, $p=0,03$) из-за более выраженной негативной перестройки основных спектров оксигенации крови.

Указанные особенности оксигенации крови в ОГ при проведении теста с физической нагрузкой удалось выявить лишь в случае поправки результатов пульсоксиметрии на уровень карбоксигемоглобина.

После завершения стационарного лечения пациентов основной и контрольной групп проведён сравнительный анализ распространённости такого фактора риска обострений БА, как фиксированная обструкция с уровнем $ОФВ_1<60\%$. В результате у обследованных нами курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ после завершения стационарного лечения распространённость фиксированной бронхиальной обструкции с уровнем $ОФВ_1<60\%$ составила 50%. В контрольной группе некурящих пациентов с БА распространённость указанного фактора риска обострений БА составила лишь 17% ($p<0,02$).

Для купирования обострения у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ по-

требовалось более длительное ($p < 0,05$) стационарное лечение по сравнению с некурящими больными БА ($13,9 \pm 0,73$ дня в ОГ против $11,4 \pm 0,28$ - в КГ), а также большие курсовые дозы фиксированной комбинации ИБМ/ФГ (для небулизации) и системных глюкокортикостероидов.

Так, курсовая доза фиксированной комбинации ИБМ/ФГ у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ составила $45,2 \pm 2,78$ мл, а у некурящих больных БА - $32,3 \pm 2,21$ мл ($p < 0,05$). Курсовая доза преднизолона у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ оказалась более высокой ($p < 0,05$) по сравнению с КГ, составив $610,1 \pm 9,09$ мг. У некурящих больных БА курсовая доза преднизолона составила $490,8 \pm 7,91$ мг.

Таким образом, купирование обострений бронхообструктивных заболеваний у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ достигалось за счёт более длительного стационарного лечения и за счёт более высоких курсовых доз комбинированных бронхолитиков и преднизолона. Тем не менее, эффективность стационарного лечения в основной группе оказалась ниже, чем эффективность лечения пациентов с контрольной группы. В частности, перед выпиской из стационара в основной группе, кроме малообратимого ухудшения лёгочной вентиляции, отмечалось малообратимое снижение оксигенации крови, а также была выявлена большая распространённость такого фактора риска возможных обострений БА, как фиксированная обструкция с $ОФВ_1 < 60\%$.

С помощью регрессионного анализа с пошаговым включением проанализировано возможное влияние интенсивности и продолжительности табакокурения (использован интегральный показатель пачка/лет), возраста, уровня $ОФВ_1$ и среднего значения SpO_2 с поправкой на $HbCO$ при поступлении в стационар на продолжительность стационарного лечения. В результате был выявлен один значимый фактор увеличения сроков госпитализации - снижение среднего уровня оксигенации крови (коэффициент множественной регрессии $R = 0,43$, $p = 0,029$).

Выводы

1. Коррекция по карбоксигемоглобину результатов транскутанного мониторинга SpO_2 с помощью разработанной программы ЭВМ позволила выявить «скрытые» нарушения оксигенации крови у 43% курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ. При этом у 16% пациентов с основной группы было диагностировано жизнеугрожающее обострение БА (по уровню $SpO_2 < 92\%$).
2. Выявление «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ дало возможность после стационарного лечения обнаружить малообратимое снижение оксигенации крови – среднее значение SpO_2 до стационарного лечения составило $93,7 \pm 0,32\%$, а после его завершения – $93,9 \pm 0,28\%$ ($p > 0,05$). Кроме того, выявлена связь между средним значением SpO_2 и продолжительностью госпитализации пациентов основной группы (коэффициент множественной регрессии $R = -0,43$; $p = 0,027$).
3. Для купирования обострения больные основной группы нуждались в более продолжительном стационарном лечении ($13,9 \pm 0,73$ дней) по сравнению с пациентами контрольной группы ($11,4 \pm 0,28$ дня, $p = 0,028$). Курсовая доза преднизолона в ОГ составила $610,1 \pm 9,09$ мг (в КГ - $490,8 \pm 7,91$ мг), а фиксированной комбинации ИБМ/ФГ – $45,2 \pm 2,78$ мл раствора для небулизации (в КГ - $32,3 \pm 2,21$ мл) - $p < 0,05$. Лечение курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ оказалось менее эффективным: кроме малообратимого снижения оксигенации крови, после завершения лечения у них была выявлена более высокая распространённость такого фактора риска обострений БА, как фиксированная бронхиальная обструкция с $ОФВ_1 < 60\%$ (50% в основной группе против 17% - в контрольной).

Практические рекомендации

Для выявления скрытых нарушений оксигенации крови у курильщиков следует проводить коррекцию по карбоксигемоглобину результатов транскутанного

мониторирования SpO_2 с помощью разработанной программы ЭВМ. Дополнительное диагностическое оборудование при этом не требуется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Р. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учётом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей / С.Р. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. - № 2. – С. 15-26. – ISSN 2071-8306.
2. Анаев Э.Х. Основы биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы для практически врачей /Э.Х. Анаев, Т.Н. Княжеская // Астма и аллергия. – 2019. - № 3. – С. 8-12. – ISSN 2308-3190.
3. Архипов В.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В.В. Архипов, Е.В. Григорьева, Е.В. Гавришина // Пульмонология. - 2011. - № 6. – С. 87-93. – ISSN 0869-0189.
4. Архипов В.В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике / В.В. Архипов // Практическая пульмонология.– 2014. - № 1.– С. 67-72. – ISSN 2409-6636.
5. Барановская Т.В. Тяжелая бронхиальная астма - 2018. Согласительный доклад объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов/ Т.В. Барановская А.С. Белевский, А.Г. Восканян [и др.] // Практическая пульмонология. – 2018. - № 3.-С. 52-64. - ISSN 2409-6636.
6. Белевский А.С. Наблюдательная программа «Общероссийский регистр больных с тяжелой бронхиальной астмой» (пилотный проект на примере г. Москвы) / А.С. Белевский // Практическая пульмонология. - 2017. - № 1.–С. 7-14. - ISSN 2409-6636.
7. Белевский А.С. Основные сведения об этиологии, патогенезе и лечение бронхиальной астмы (рекомендации для врачей общей практики Москов-

ского отделения Российского респираторного общества)/ А.С. Белевский // Астма и аллергия. – 2015. – № 1.-С. 13-18. - ISSN 2308-3190.

8. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) / А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2014. - № 2. – С. 12-19. - ISSN 2071-8306.

9. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD) / А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2014. - № 2. – С. 12-19. - ISSN 2071-8306.

10. Бонцевич Р.А. Оценка уровня базовых знаний по бронхиальной астме у студентов старших курсов – финальные результаты исследования ASSA / Р.А. Бонцевич, А.В. Михно, К.В. Щуровская [и др.] // Фарматека 2019. - № 5. - С. 102-109. - ISSN 2073-4034.

11. Бримкулов Н.Н. Особенности табачной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников // Пульмонология. – 2002. - № 4. – С.21-24. – ISSN 0869-0189.

12. Бродская О.Н. Бронхиальная астма с частыми обострениями: факторы риска и меры профилактики / О.Н. Бродская // Практическая пульмонология. – 2016. - № 3. - С. 11-18. - ISSN 2409-6636.

13. Визель А.А. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: возможности лечения расширяются / А.А.Визель, И.Ю.Визель, И.Н. Салахова // Астма и аллергия. - 2016. – Т.3. - №78. – С. 1-4. - ISSN 2308-3190.

14. Гноевых В.В. Бронхиальная астма и табакокурение / В.В. Гноевых А.Ю. Смирнова, Ю.С. Нагорнов [и др.] // Medline.ru. Пульмонология. - 2011.- № 12. – С. 261-289. – ISSN 1999-6314.

15. Гноевых В.В. Влияние воспаления дыхательных путей на качество жизни у курящих больных персистирующей бронхиальной астмой/В.В. Гноевых Т.П. Генинг, А.Ю. Смирнова [и др.] // УМБЖ. – 2014. - № 4. – 63-67. -

Ю.С. Нагорнов [и др.] // Medline.ru. Пульмонология. - 2011.- № 12. – С. 261-289. – ISSN – 2227-1848.

16. Гноевых В.В. Дисфункции пульмокардиальной системы при табакокурении у лиц молодого возраста и хронические обструктивные заболевания лёгких: специальность 14.00.05 «Внутренние болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гноевых Валерий Викторович; Ульяновский Государственный Университет. - Ульяновск, 2007.-41 С.

17. Гноевых В.В. Клиническое значение повышенной чувствительности дыхательной системы к табачному дыму у больных персистирующей бронхиальной астмой / В.В. Гноевых, А.Ю. Смирнова, Ю.А. Портнова [и др.]// РМЖ. – 2012. - № 4. – С. – 13-16. – ISSN – 0869-2106.

18. Гноевых В.В. Математическое моделирование ранних никотинассоциированных дисфункций пульмокардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ / В.В. Гноевых // Пульмонология. – 2007. - № 2. – С. 63-67. – ISSN 0869-0189.

19. Губернатор и Правительство Ульяновской области [сайт] – Ульяновск, 2015. - URL: <https://ulgov.ru/news/regional/14052015/38949/> (дата обращения: 05.03.2020)

20. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. [Электронный ресурс]. – 2019. - URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326047/WHO-NMH-PND-2019.5-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 21.01.2020).

21. Дробик О.С. Неконтролируемая бронхиальная астма: варианты решения проблемы / О.С. Дробик, Д.В. Битеева // Астма и аллергия. – 2013. - №4. – С. 11-18. - ISSN 2308-3190.

22. Карнозова Т.Н. Возможно ли улучшить контроль над бронхиальной астмой в реальной клинической практике? / Т.Н. Карнозова, А.С. Белевский // Астма и аллергия. – 2019. - № 2. – С. 28-32. - ISSN 2308-3190.

23. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь лёгких [Электронный ресурс]. - 2018. - URL: http://www.chelsma.ru/files/misc/klinich.rekomend.khobl_2018g..pdf (дата обращения: 05.09.2021).

24. Княжеская Н.П. Бронхиальная астма и малые дыхательные пути. Роль экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации в противовоспалительной терапии/Н.П. Княжеская, А.В. Черняк// Болезни органов дыхания Приложение к журналу Consilium Medicum.. – 2011. № 1 – С. 22-27. – ISSN 2919-0079.

25. Княжеская Н.П. Возможности применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов при разных фенотипах бронхиальной астмы / Н.П. Княжеская // Атмосфера. Пульмонология. – 2014. - № 2. – С. 110-115. - ISSN 2071-8306.

26. Козырев А.Г. Влияние табакокурения на лечение бронхиальной астмы / А.Г. Козырев, О. Н. Титова, О. А. Суховская // Тюменский медицинский журнал. – 2017. – Т.19. - № 2. – С. 25-31. – ISSN 2307-4698.

27. Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания / Ю.Н. Краснова // Сибирский медицинский журнал. – 2015. - № 6. – С. 11-16. – ISSN 2410-2512.

28. Легкая астма: игнорировать нельзя лечить. Где поставить знак препинания? // Эффективная фармакотерапия. - 2018. - № 10. - С. 52-62. – ISSN 2307-3586.

29. Методические рекомендации по использованию метода спирометрии. [Электронный ресурс]. - 2016. - URL: <https://docplayer.ru/43750475-Methodicheskie-rekomendacii-po-ispolzovaniyu-metoda-spirometrii.html> (Дата обращения: 30.03.2020).

30. Министерство Здравоохранения Российской Федерации [сайт] - Москва, 2017. - URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 21.01.2020).

31. Моисеев С.В. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме / С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. Т. 5. - № 21. – С. 5-10. – ISSN 0869-5490.

32. Нагаткин Д.А. Оценка контроля и степени тяжести бронхиальной астмы: современная парадигма / Д.А. Нагаткин, О.В. Нагаткина, А.В. Жестков // Астма и аллергия. – 2014. - № 4. – С. 13-15. - ISSN 2308-3190.

33. Ненашева Н.М. Курение и бронхиальная астма / Н.М. Ненашева // Астма и аллергия. - 2013. - № 1. – С. 28-36. - ISSN 2308-3190.

34. Ненашева Н.М. Персонализированная терапия бронхиальной астмы: реалии и перспективы / Н.М. Ненашева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. - № 4. – С. 12-18. - ISSN 2071-8306.

35. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевание: в фокусе аллергический ринит / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2014. - № 1. - С.2-9. - ISSN 2409-6636.

36. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии / Н.М. Ненашева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2014. - № 2. - С. 2-11. – ISSN 2071-8306.

37. Ненашева Н.М. Проблемы и возможные пути оптимизации контроля бронхиальной астмы у взрослого пациента: развитие концепции поддерживающей и симптоматической терапии одним ингалятором / Н.М. Ненашева // Практическая пульмонология. – 2015. - № 3. – С. 2-11. - ISSN 2409-6636.

38. Ненашева Н.М. Терапия бронхиальной астмы согласно современным национальным и международным руководствам / Н.М. Ненашева // Фарматека. - 2015. – Т. 4 - № 297. - С. 42-48. - ISSN 2073-4034.

39. Ненашева Н.М. Роль респираторных вирусов в развитии бронхиальной астмы и ее обострений: возможные пути терапевтического вмешательства / Н.М. Ненашева // Эффективная фармакотерапия. – 2016. - № 6. – С. 64-76. – ISSN 2307-3586

40. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее / Н.М. Ненашева // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 11. - № 18. – С. 30–38. – ISSN 2075-1753.

41. Ненашева Н.М. Достижение и поддержание контроля атопической бронхиальной астмы с помощью режима единого ингалятора в реальной клинической практике / Н.М. Ненашева, О.В. Себекина // *Практическая пульмонология*. – 2016. - №. 2. – С. 3-8. - ISSN 2409-6636.

42. Ненашева Н.М. Как повысить приверженность лечению и улучшить контроль при бронхиальной астме, или невозможное возможно / Н.М. Ненашева // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15. - № 15. С. 18-23. - ISSN 2307-3586.

43. Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой бронхиальной астмы: новые цели и новые возможности / Н.М. Ненашева // *Медицинский совет*. – 2019. – №. 5. - С. 30–38. – ISSN 2079-701X.

44. Пирогов А.Б. Влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой / А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. - 2016. - № 61. С. 16–24. – ISSN 1998-5029.

45. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [Электронный ресурс]. - URL: <https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-30071994-n-890/> (дата обращения: 25.03.2020).

46. Пульмонология: национальное руководство/ Под ред. А. Г. Чучалина - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 960 С. – ISBN 978-5-9704-1076-9.

47. Пульмонология: клинические рекомендации / Под ред. А. Г. Чучалина. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 336 С. - ISBN 978-5-9704-1076-9.

48. Рекомендации ESPN по лечению табачной зависимости. Всестороннее руководство для осуществления мероприятий и стратегий по лечению табачной зависимости/под ред. профессора А.К. Демина [Электронный ресурс]. - 2016. - URL: <http://elearning-ensp.eu/assets/Russian%20version.pdf> (Дата обращения: 30.03.2020).

49. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. Т. 1.: / под ред. А. Г. Чу-чалина - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 640 С. - ISBN 978-5-4235-0262-1.

50. Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии [Электронный ресурс].- 2009. - URL: <https://mayak.help/wp-content/uploads/2016/05/WHO-Pulse-Oximetry-Training-Manual-Final-Russian.pdf> (Дата обращения: 22.04.2020).

51. Руководство оператора к медицинскому гематологическому анализатору COULTER® HmX) [Электронный ресурс]. - URL: http://electro-tech.narod.ru/schematics/medical/laboratory/coulter_act/coulter_act_diff.pdf (Дата обращения: 30.03.2020).

52. Сахарова Г.М. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS 2009 и GATS 2016 / Г.М Сахарова, Н.С. Антонов, О.О. Салагай // Наркология. – 2017 – Т. 16 - № 7 (187) – С. 8-12. – ISSN 1682-8313.

53. Смирнова А.Ю. Влияние дисфункции пульмокардиальной системы на качество жизни курящих больных с персистирующей бронхиальной астмой молодого возраста / А.Ю. Смирнова, В.В. Гноевых, Ю.А. Шорохова // УМБЖ. – 2017. - № 3. – С.19-27. - ISSN – 2227-1848.

54. Смирнова А.Ю. Клиническое значение дисфункций пульмокардиальной системы у курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Смирнова Анна Юрьевна; Ульяновский Государственный Университет. - Ульяновск., 2011. - 24 С.

55. Смирнова А.Ю. Предикторы снижения контроля персистирующей бронхиальной астмы у курильщиков / А.Ю. Смирнова, В.В. Гноевых, Ю.А. Шорохова // УМБЖ. – 2016. - № 4. – С.14-19. - ISSN – 2227-1848.

56. Собко Е. А. Оценка показателей качества жизни и уровня контроля у больных бронхиальной астмой молодого возраста / Е. А. Собко, И.А. Соловьева, И.В. Демко [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. - № 66. – С. 8-13. – ISSN 1998-5029.

57. Собко Е.А. ACOS-синдром: клинико-функциональные особенности /Е.А. Собко, С.В. Чубарова, И.В. Демко [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. - № 12. – С. 68-75. – ISSN 0040-3660.

58. Собко Е.А. Ведение больных с обострением бронхиальной астмы в условиях специализированного стационара / Е. А. Собко, Н.И. Большакова, И.В. Демко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 2. – С. 63-66.- ISSN 1819-9496.

59. Соодаева С.К. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты / С.К. Соодаева, Л.Ю. Никитина, И.А. Климанов // Пульмонология. – 2015. – Т. 6. - № 25. – С. 736–742. - ISSN 2071-0869-0189.

60. Соодаева С.К. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания / С.К. Соодаева, И.А. Климанов, Л.Ю. Никитина // Пульмонология. – 2017. – Т. 2. - № 27. – С. 262-273. – ISSN 83

61. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ / С.К. Соодаева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. - № 1. – С. 24-25. - ISSN 2071-0869-0189.

62. Суховская О.А. Курение: современное состояние проблемы в РФ / О.А. Суховская, В.Д. Куликов // Астма и аллергия. – 2016. - №4. – С. 3-7. - ISSN 2308-3190.

63. Суховская О.А. Опыт мониторинга выполнения федерального закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» / О.А. Суховская, М.А. Бережнова, И.А. Смирнова [и др.] // Медицинский альянс. – 2015. – № 3. – С. 70-75. – ISSN 2307-6348.

64. Сыров В.В. Представление об эпидемиологии и возможностях профи-

лактики бронхиальной астмы на современном этапе / В.В. Сыров // Аллергология и иммунология в педиатрии.- 2016. – Т. 3. - № 46. - С.20-33. - ISSN 2500-1175.

65. Табакокурение. Учебное пособие для медицинских работников и пациентов / И.П. Гаравская, Т.И. Чернушенко / под ред. А.Л. Хашша. - Москва. – 2014. - 47с.

66. Титова О. Влияние различных факторов риска на течение и прогноз бронхиальной астмы / О. Титова, А. Козырев, О. Суховская // Врач. – 2013. – № 6. – С. 85-87. ISSN 0236-3054.

67. Титова О.Н. Адаптационный потенциал больных бронхиальной астмы в зависимости от статуса курения / О.Н. Титова, О.А. Суховская, В.Д. Куликов [и др.] // Тюменский медицинский журнал. – 2016. – Т.18. - № 2. – С. 29-35. – ISSN 2307-4698.

68. Тиунов Л.А. Токсикология окиси углерода / Л.А. Тиунов, В.В. Кустов // Медицина. – 1980. – С.142. - ISSN 2308-9119

69. Урясьев О.М. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких: особенности этиологии, патогенеза, диагностики, фармакотерапии / О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В Коршунова // Казанский медицинский журнал. - 2016. – Т. 3. - № 97. – С. 394-400. – ISSN 0368-4814.

70. Фалетрова С.В. Клинико-функциональные особенности синдрома сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / С.В. Фалетрова, Л.В Коршунова, Э.С. Бельских [и др.] //«Земский врач». – 2017. – С. 7-11. – ISSN 2077-8392.

71. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: Новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы /Р.С. Фассахов // Медицинский совет. – 2017. –№ 18. – С. 56-60. – ISSN 2079-701X

72. Фаткуллин К.В. Клиническое значение и современные методологические аспекты определения уровня карбокси- и метгемоглобина в крови / К.В. Фаткуллин, А.Ж. Гильманов, Д.В. Костюков // Практическая медицина. - 2014. – Т. 3. - №79. – С. 17-21. – ISSN 2072-1757.

73. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [Электронный ресурс] - 2016. - URL:[https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/clinasthma22013\(3\).pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/clinasthma22013(3).pdf) (дата обращения: 21.01.2020).

74. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы [Электронный ресурс] - 2019. - URL:http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (дата обращения: 01.06.2020).

75. Федосеев Г.М. ACOS – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS / Г.М. Федосеев, В.И. Трофимов, К.В. Негруца [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28. - № 5.- С. 519-529. - ISSN 0869-0189.

76. Фурман Е.Г. Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока / Е.Г. Фурман, М.С. Понаморева, А.М. Ярулина [и др.] // Пульмонология. – 2009. - № 1. – С. 55-58. - ISSN 0869-0189.

77. Хроническая обструктивная болезнь легких. руководство для практикующих врачей / С.И. Овчаренко, З.Р. Айсанов, И.В. Лещенко / Под редакцией А.Г. Чучалина. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 189 С. – ISBN 978-5-9704-3578-6.

78. Цветикова Л.Н. Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса/Л.Н. Цветикова, А.В. Будневский, В. М. Проворотов [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – № 2. – 79-81. – ISSN 1560-5175.

79. Черняк Б.А. Особенности бронхиальной астмы у курящих пациентов / Б.А. Черняк, А.Ф. Иванов // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - № 6. – С. 21-23. – ISSN 2410-2512.

80. Черняк Б.А. Факторы риска обострений бронхиальной астмы / Б.А. Черняк, А.Ф. Иванов // Астма и аллергия. – 2017. – № 4. – С. 3-6. - ISSN 2308-3190. - ISSN 2308-3190.

81. Чикина С.Ю. Бронхиальная обструкция: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких? /С.Ю. Чикина // Астма и аллергия. – 2016. - № 4. - С. 8-12. - ISSN 2308-3190.
82. Чучалин А.Г. Достижения в лечение астмы в России в первой декаде нового тысячелетия /А.Г. Чучалин // Consilium medicum (Экстравыпуск). - 2010. – С. 11-12 – ISSN 2075-1753
83. Чучалин А.Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова, К.Ю. Новиков // РМЖ. - 2001. – Т. 9. - № 21. – С. 904-911. - ISSN – 0869-2106.
84. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. - № 22. – С. 1477-1482. – ISSN 2225-22852.
85. Шапорова Н. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях / Н. Шапорова, В. Трофимов, И. Пелевина [и др.] // Врач. – 2013. - № 2. – С. 22-24. - ISSN 0236-3054.
86. Шурыгин И.А. Мониторинг дыхания: пульсоксиметрия, капнография, оксиметрия/ И.А. Шурыгин. - СПб.: Невский Диалект, 2000. – 301 с.- ISBN 5-7940-0043-0.
87. Althuis M. Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics / M. Althuis, M. Sexton, D. Prybylski // J. Asthma. - 1999. - V.36. - № 3. - P. 257–264. – ISSN 1532-4303.
88. Anderson W.J. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? / W.J. Anderson, E. Zajda, B.J. Lipworth // Ann. AllergyAsthma Immunol. – 2012. - V. 3. - № 109. – P. 185-189. – ISSN 1081-1206.
89. Apostol G. Early life factors contributeto the decrease in lung function between ages 18 and 40 / G. Apostol, D. R. Jacobs, A. W. Tsai [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2002. — V..2. - № 166. — P. 166-172. - ISSN 1073-449X.
90. Arnson Y. Effects of tobacco smoke on immunity inflammation and autoimmunity / Y. Arnson, Y. Shoenfeld, H. Amital // J. Autoimmunity. - 2010. - V. 3. - № 34. – P. 258-265. - ISSN 0896-8411.

91. Assreuy J. Feedback inhibition of nitric oxide synthase by nitric oxide / J. Assreuy, F. Cunha, F. Liew [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 1993. - V. 3. - № 108. - P. 833-837. - ISSN 0306-5251
92. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase / P.J. Barnes, K. Ito, I.M. Adcock // *The Lancet.* - 2004. - V. 9410. - № 363. - P. 731-733. - ISSN 0140-6736.
93. Beydon N. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children / N. Beydon, S. D Davis, E. Lombardi [et al.] // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007. - V. 12 - № 175. - P. 1304-45. - ISSN 0140-6736.
94. Borrill Z.L. Non-invasive biomarkers and pulmonary function in smokers / Z.L. Borrill // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2008. - T. 1. - № 3. - C. 171-183. - ISSN 1178-2005.
95. Boulet L.P. Airway inflammation in asthma with incomplete reversibility of airflow obstruction / L.P. Boulet, H. Turcotte, O. Turcot [et al.] // *Respir Med.* - 2003. - V. 6. - № 97. - P. 739-744. - ISSN 0954-6111.
96. Bridge P. D. Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting / P. D. Bridge, S. Ranganathan, S.A. McKenzie // *Eur. Respir. J.* - 1999. - V. 4. - № 13. P. 792-796. - ISSN 0906-1956.
97. Busacker A. A Multivariate Analysis of Risk Factors for the Air-Trapping Asthmatic Phenotype as Measured by Quantitative CT Analysis. / A. Busacker, J.D. Newell Jr, Th. Keefe [et al.] // *Chest.* - V.1. - № 135. - P. 48-56. - ISSN 0012-3692.
98. Busse W.W. Jr. Asthma/W.W. Busse, R.F. Lemanske//*N. Engl. J. Med.* - 2001- V.5. - № 44. - P. 350-362. - ISSN 0028-4793.
99. Cerveri I. The impact of cigarette smoking on asthma: a population-based international cohort study /I. Cerveri, L. Cazzoletti, A. G Corsico [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - V. 2. - № 158. - P. 175-183. - ISSN 1018-2438.
100. Chalmers G. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma / G. Chalmers, K. J. MacLeod, L.J. Thomson [et al.] // *Chest.* - 2001.-V 6. -

№ 120. – P. 1917-1922. - ISSN 0012-3692.

101. Chalmers G.W. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma / G.W. Chalmers, K.J. Macleod, S.A. Little [et al] // *Torax*. – 2002. - V. 3. -№ 57. – P. 226-230. – ISSN 0040-6376

102. Chalmers G.W. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma/ G.W. Chalmers [et al.]// *Thorax*. – 2002. - V.3.- № 57. –P. 226-230. - ISSN 0040-6376.

103. Chalmers G.W. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma / G.W. Chalmer, K.J. Macleod, S.A. Little [et al.] // *Torax*. – 2002. – V. 3. - 57. - P. 226-230. - ISSN 0040-6376.

104. Chaudhuri R. Effects of smoking cessation on lung function and air-way inflammation in smokers with asthma / R. Chaudhuri, E. Livingston, A.D. McMahon, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* - 2006. - V. 15. - № 174 (2). - P. 127-133. - ISSN 1073-449X.

105. Chuchalin A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. Antonov // *International Journal of COPD*. – 2014. - V 9. - № 12 – P. 963–974. – ISSN 1178-2005.

106. ChungK. F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies / K. F. Chung // *J. Intern. Med.* -2016. - V 2. - № 279. – P. 192-204. - ISSN 0954-6820.

107. Contoli M. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? / M. Contoli, M Kraft, Q Hamid [et al.] // *In search of proof Clinical & Experimental Allergy*. – 2012. - V. 8. - № 42. - P. 1150–60. – ISSN 0954-7894.

108. Costabel U. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers: a phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes / U. Costabel, K.J. Bross, C. Reuter [et al.] // *Chest*. – 1986. - V. 1. - № 90. - P. 39-44. - ISSN 0012-3692.

109. Custovic A. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma / A. Custovic, S.L. Johnston, I. Pavord [et. al] // *Allergy*. – 2013. - V.12. - № 68. –P. 1520–1531. – ISSN 0105-4538.

110. Diagnosis and initial treatment of Asthma, COPD and asthma — COPD overlap (ACO), 2017. A Joint project of GINA and GOLD. – [Электронный ресурс] – 2017. - URL: [GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf](http://ginasthma.org/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf) (ginasthma.org) (дата обращения: 08.06.2021).

111. Dijkstra A. Estrogen receptor 1 polymorphisms are associated with airway hyperresponsiveness and lung function decline, particularly in female subjects with asthma / A. Dijkstra, T. D. Howard, J. M. Vonk [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – V. 3. - № 117. – P. 604–61. - ISSN 2213-2198.

112. Dusser D. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations / D. Dusser, D. Montani, P. Chanez [et al.] // *Allergy.* – 2007. – V. 6. - № 62. – P. 591–604. - ISSN 0105-4538.

113. Global Initiative for Asthma, GINA [Электронный ресурс] - 2006. - URL: http://www.bronho.ru/GINAREport2006_Russian.pdf (дата обращения: 22.04.2020).

114. Global Initiative for Asthma, GINA [Электронный ресурс] - 2007. - URL: <http://www.allergya.ru/statii/astma/2007GINA-rus.pdf> (Дата обращения: 22.04.2020).

115. Global Initiative for Asthma, GINA [Электронный ресурс] - 2018. - URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (дата обращения: 21.01.2020).

116. Global Initiative for Asthma, GINA. [Электронный ресурс] - 2019. - URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (дата обращения: 20.02.2020).

117. Hamid Q. Inflammation of small airways in asthma / Q. Hamid, M.K. Tulic, P. Christodoulou // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1997 – V. 1. - № 100. – P. 44-51. - ISSN 2213-2198.

118. Hastie A. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes / A. Hastie, W.C. Moore, D.A. Meyers [et.al] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. - V. 5. - № 125. – P. 1028–1036. - ISSN 2213-2198.

119. Higgins I.T. Ventilatory capacity in miners. A five—year follow- up study / I.T. Higgins, P.D. Oldham // Br. J. Indust. Med. – 1962. - № 19. – P. 65-76.
120. Hylkema M.N. Tobacco use in relation to COPD and asthma / M. N. Hylkema, P.J. Sterk, W.I. de Boer [et.al] // Eur.Respir.J. – 2007. - V. 3. - № 29. – P. 438-445. – ISSN 0903-1936.
121. Jain N. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children / N. Jain, R.A. Covar, M.C. Gleason [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2005. - V. 3. - № 40. – P. 211–218. – ISSN 8755-6863.
122. Jarvis M.J. Expired air carbon monoxide: a simple breath test of tobacco smoke intake / M.J. Jarvis, M.A. Russel, Y. Saloojee // *BMJ.* – 1980. – V. 281. - № 16.- 484-495. – ISSN 0959-8138.
123. Jones R.H. Relationship between alveolar and blood carbon monoxide concentrations during breathholding / R.H. Jones, M.F. Ellicott, J.B. Cadigan [et al.] // *Lab. Clin. Med.* - 1958. - № 51. - P. 553-64. – ISSN 1431-6621.
124. Jubran A. Pulse oximetry Review / A. Jubran // *Critical Care.* – 2015. – V. 19. – P. 272 – 279. - ISSN 1364-8535.
125. Kamada A. K. Issues in the use of inhaled glucocorticoids / A. K. Kamada, S.J. Szefler, R.J. Martin [et al] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1996. – V. 10. - №.153. – P. 1739–1748. - ISSN 1073-449X.
126. Khan A. Comparison of forced expiratory volume in one second (FEV1) among asymptomatic smokers and non-smokers / A. Khan, K. Shabbir, J.K. Ansari // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2010. – V. 3. - № 60. – P. 209-213. – ISSN 0030-9982.
127. Khokhawalla S.A. Cigarette smoking and emergency care utilization among asthmatic adults in the 2011 Asthma Call-back Survey / S.A. Khokhawalla, S.R. Rosenthal, D.N. Pearlman [et al.] // *J. Asthma.* – 2015. – V. 52. - № 7. – P. 732-739. - ISSN 1532-4303.
128. Kim Y. High prevalence of current asthma and active smoking ect among the elderly / Y. Kim, S.H. Kim, Y.J. Tak [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2002. - V. 12. - № 32. – P. 1706-1712. – ISSN 0954-7894.

129. Lange P. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma / P. Lange, J. Parner, J. Vestbo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. - № 17. — P. 1194—1200. – ISSN 0028-4793.

130. Lazarus S.C. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma/ S.C. Lazarus, V.M. Chinchilli, N.J. Rollings [et al.] // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. - V. 8. - № 175. – P. 783–790. - ISSN 0140-6736.

131. Lee D.K. /D.K. Lee [et al.] // *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* – 2004. - V. 3. -№ 93. -P. 253 – 258. – ISSN 1081-1206.

132. Lee J.H. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study / J.H. Lee, T. Haselkorn, L. Borish [et al.] // *Chest.* – 2007. - V.6. - № 132. – P. 1882–1889. - ISSN 0012-3692.

133. LeSon S. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. Observations in young adults. / S. LeSon, M. Gershwin // *J. Asthma.* - 1996. - V. 1. - №33. - P. 27-35. - ISSN 1532-4303.

134. Levy M. L. Asthma still kills: little change over five decades / M. L. Levy // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* – 2014. -№ 24. – P. 14-29. – ISSN 2055-1010.

135. Lombardi E. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children / E. Lombardi, P. Sly, E. Massimo Novembre [et al.] // *Thorax.* — 2001. - V. 56. - № 9. – P. 691–695. - ISSN 0040-6376.

136. Masuko H. Lower FEV1 in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV1, total IgE levels, and TSLP genotypes / H. Masuko, T. Sakamoto, Y. Kaneko [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* - 2011. - № 6. – P. 181-189. - ISSN 1178-2005.

137. Matsumura Y. Inflammation Induces Glucocorticoid Resistance in Patients with Bronchial Asthma / Y. Matsumura // *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.* – 2009. - № 8. - C. 377 -386. – ISSN 1871-5230.

138. Matsumura Y. Inflammatory cellular phenotypes and molecular mechanisms of glucocorticoid resistance in patients with bronchial asthma / Y. Matsumura

// *Antiinflamm Antiallergy Agents Med. Chem.* – 2013. - V. 3. -№ 12. - C. 189 -200.
- ISSN 1871-5230.

139. McKenzie S. A. Lung function tests for preschool children / S.A. McKenzie., P.D. Bridge, C.S. Pao // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2001. - V. 1. - № 2. – P. 37–45. – ISSN 01526-0542.

140. Mikos M. High-resolution computed tomography evaluation of peripheral airways in asthma patients: comparison of focal and diffuse air trapping / M. Mikos, J. Kumar, G.S. Pradhan [et al.] // *Respiration.* – 2009. - V. 4. - № 77. - P. 381–388. – ISSN 0025-7931.

141. Mitchell I. Near-fatal asthma:a population-based study of risk factors /I. Mitchell, S.C. Tough, L.K. Semple [et al.] // *Chest.* - 2002. - V. 5. - № 121. - P. 1407-1413. - ISSN 0012-3692.

142. Nagelmann A. Lung dysfunction of chronic smokers with no signs of COPD / A. Nagelmann, Äli. Tonnov, Toiv. Laks [et al] // *International Journal of COPD.* – 2011. - V 3. - № 8. – P. 189-195. - ISSN 1178-2005.

143. Nardini S. COPD: maximization of bronchodilation / S. Nardini, G. Camiciottoli, S. Locicero [et al.] // *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* – 2014. - V. 1. - № 9. – P. 50-60. – ISSN 1828-695X.

144. Nicholson K.G. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults / K.G. Nicholson, J. Kent, D.C.Ireland // *BMJ.* - 1993. - V. - 307. - № 6910. - P. 982–986. – ISSN 0959-8138.

145. Omaye S.T. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity / S.T. Omaye // *Toxicology.* — 2002. — № 180. — P. 139-150. – ISSN 0300-483X.

146. Perez T. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction / T. Perez, P. Chanez, D. Dusser [et al.] // *Respir Med.* - 2013. - V. 11. - № 107. - P. 1667-1674. - ISSN 0954-6111.

147. Piipari R. Smoking and asthma in adults / R. Piipari, J.J.K. Jaakkola, N. Jaakkola [et al.] // *Eur Respir J.* – 2004. - № 24. – P. 734–739. – ISSN 0903-1936.

148. Plaschke P. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking / P. Plaschke, C. Janson, E.

Norrman, E. Bjornsson // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – V. 3. pt. 1 - № 162. – P. 920-924. - ISSN 1073-449X.

149. Plaza V. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma / V.Plaza // *Eur. Respir. J.* - 2002. V.5 - № 19. - P.846-852. - ISSN 0906-1936.

150. Prescott E. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population / E. Prescott, P. Lange, J. Vestbo // *Torax.* – 1997. - V.3. - № 52 - 287-289. - ISSN 0040-6376.

151. Prescott E. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population / E. Prescott, P. Lange, J. Vestbo // *Torax.* — 1997. — №52. — P. 287-289. - ISSN 0040-6376.

152. Ryan G. Risk factors for death in patients admitted to hospital with asthma: a follow-up study / G. Ryan, A.W. Musk, D.M. Perera [et al.] // *Aust. N. Z. J. Med.* - 1991. - V. 5. - №21. - P. 681-685.

153. Saetta M. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis / M.Saetta // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* - 1993. - V. 2. - № 147. - P. 301–306. - ISSN 0140-6736.

154. Saetta M. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma / M. Saetta, C. Rosina, A. Di Stefano [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.*- 1991 – V. 1. - № 143. – P. 138–143. - ISSN 0003-0805.

155. Samee S. Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge / S. Samee, T. Altes, P. Powers [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. - V. 3. - № 111. – P. 1205-1211. - ISSN 2213-2198.

156. Sippel J.M. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease / J.M. Sippe, K L Pedula, W M Vollmer [et al.] // *Chest.* – 1999 - V.3. - № 115. - P. 691-696. - ISSN 0012-3692.

157. Sippel J.M. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease / J.M. Sippel, K.L. Pedula, W.M. Vollmer // *Chest*. — 1999. — № 115. — P. 691-696. - ISSN 0012-3692.

158. Siroux V. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study / V. Siroux, I Pin, M P Oryszczyn [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2000. - № 15. - P. 470-477. - ISSN 0906-1956.

159. Siroux V. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study / V. Siroux, I. Pin, M.P. Oryszczyn, [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2000. — V.3. №15. — P. 470-477. - ISSN 0906-1956.

160. Sjaheim J. Reduced bronchial CD4+ T-cell density in smokers with occupational asthma / J. Sjaheim [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. - V. 6. - № 28. - P. - 1138-1144. - ISSN 0906-1956.

161. Sopori M. Immunomodulatory effects of cigarette smoke / M. Sopori, W. Kozak // *J. Neuroimmunol.* – 1998. - V. 1-2. - № 83. – P. 148-156. – ISSN 0165-5728.

162. Sorkness R.L. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation / R.L.Sorkness, E. R. Bleeker, W.W. Busse [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – V. 2. - № 104. – P. 394-403. – ISSN 8750-7587.

163. Stanescu D. Identification of smokers susceptible to development of chronic airflow limitation: a 13-year follow-up / D. Stanescu, A. Sanna, C. Veriter [et al.] // *Chest*. 1998 – V.2. - № 114. – P. 416–425. - ISSN 0012-3692.

164. Taylor D.R. A new perspective on concepts of asthma severity and control / D.R.Taylor, E D Bateman, L-P Boulet [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. - V.3. - № 32. – P. 545-54. - ISSN 0906-1956.

165. Thomson N.C. Asthma and cigarette smoking. / N.C. Thomson, R. Chaudhuri, E. Livingston // *Eur. Respir. J.* – 2004. - V. 5. - № 28724. – P. 822-833. - ISSN 0906-1956.

166. Thomson N.C. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma/N.C. Thomson [et al.]//*J. Allergy Clin.*

Immunol. –2013.- V 4. - № 131. – P. 1008-1016. - ISSN 2213-2198.

167. Thomson N.C. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma /N.C. Thomson, R. Chaudhuri, L.G. Heaney [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Apr. – V. 131. - № 4. – P. 1008-1016. - ISSN 2213-2198.

168. Tomlinson J.E. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma / J.E. Tomlinson, A.D. Mc. Mahon, R. Chaudhuri [et al.] // Thorax. – 2005. – V. 60. - № 4. – P. 282-287. - ISSN 0040-6376.

169. Van den Berge M. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications / M. Van den Berge, Nick H. T. Ten Hacken, J. Cohen [et al.] // Chest. – 2011. - V. 2. - № 139. - P. 412-423. - ISSN 0012-3692.

170. Wagner E.M. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects / E.M. Wagner, E.R. Bleeker, S. Permutt [et al.] // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. № 157. – С. 447–52. – ISSN 1073-449X.

171. Wedzicha J. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD / J. Wedzicha, M. Decramer, T. Seemungal // Eur. Respir. J. – 2012. - V.6. - №40. – P. 1545-1554. - ISSN 0906-1956.

172. Wenzel S.E. Asthma: Defining of the Persistent Adult Phenotypes / S.E. Wenzel // The Lancet. – 2006. - № 368. – P. 804-813. - ISSN 0140-6736.

173. Wenzel S.E. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes/ S.E. Wenzel//Clin. Exp. Allergy. - 2012. - № 42. - P. 650-658. – ISSN 0954-7894.

174. West J.B. Respiratory Physiology: The Essentials (eighth edition) / J.B. West: England., 2013 – P. 150. - ISBN: 978-960-394-783-7.

175. Why asthma still kills: The national review of asthma deaths (NRAD). Project Report.Royal College of Physicians, London-Royal College of Physicians [Электронный ресурс] / M Levy, R. Andrews, R. Buckingham [et al.]. // 2016. - Режим доступа: URL: <https://www.asthma.org.uk/2930240e/globalassets/campaigns/nrad-executive-summary.pdf> (Дата обращения: 06.09.2021).

176. Wilson I. Pulse oximetry – Part 1 / I. Wilson // *Anaesthesia Tutorial Of The Week* 123, -2nd March 2009. - P.17.

177. Wilson R.M. The pulmonary pathologicphysiology of persons who smoke cigarettes / R.M. Wilson, R.S. Meadow, B.E Jay. [et al.] // *Engl. J. Med.* -1960. - №. 262. – P. 956–961. - ISSN 0028-4793.

178. Woodruff P.G. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma / P.G. Woodruff, B. Modrek, D.F. Choy [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*–2009. – V. 5. - № 180.–P. 388-395. – ISSN 1073-449X.

179. Wu W. Multiview Cluster Analysis Identifies Variable Corticosteroid Response Phenotypes in Severe Asthma / W. Wu, S. Bang, E.R Bleecker [et al] // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* - 2019. - V 11. - № 199. – P. 1358-1367. - ISSN 1073-449X.

180. Zevin S., Benowitz N.L. Drug interactions with tobacco smoking: an update / S. Zevin, N.L. Benowitz // *Clin. Pharmacokinet.*– 1999. - V. 6. - № 36. – P. 425—438. – ISSN 0312-5963.

181. Zheng X. Smoking influences response to inhaled corticosteroids in patients with asthma: a meta-analysis / X. Zheng, W. Guan, J. Zheng [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2012. – Vol. 28. - № 11. – P. 1791-1798. - ISSN 0300-7995.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

Таблица А. - Прогнозируемые цифры табакокурения в РФ среди лиц старше 15 лет на период с 2010 по 2025 гг.

Годы	Мужчины, %	Женщины, %
2000	67,2 (53,5-84,8)	21,8 (16,6-27,5)
2005	64,0 (53,5-84,8)	22,1 (17,6-26,7)
2010	61,2 (51,3-73,9)	22,4 (17,5-27,1)
2012	60,3 (48,2-71,4)	22,5 (18,0-27,8)
2015	59,0 (46,6-72,5)	22,8 (17,6-29,3)
2020	56,8 (41,4-75,7)	23,4 (16,5-32,6)
2025	54,6 (35,7-76,5)	24,0 (14,4-35,1)

Примечание. Данные ВОЗ (<http://www.euro.who.int/ru/home>, 2016)

Приложение Б

(справочное)

Фрагмент программы ЭВМ (фрагмент листинга) для коррекции результатов мониторингования оксигенации крови по карбоксигемоглобину:

```

<!DOCTYPE html>
<html>
<head>
  <meta charset="utf-8" />
  <title>SPO2</title>
  <link href="style.css" rel="stylesheet">
</head>
<script language="javascript" type="text/javascript">

function format(str,p) {
  //a='common +str1{1111111111111} +str2{2222222222222222} ';
  var r1 = new RegExp( "\\++p+"{(.*)}", "ig");
  str=str.replace(r1,$1').replace(/\+.*}/g,"");
//  alert(r1);
  return str;
}
/*

var str='% значений оксигенации крови при десатурации на 2 и более % по сравнению с
_SpO2_rest{SpO2 mean} _SpO2_6MWT{SpO2 base}';
var p='_SpO2_rest';
var r1 = new RegExp( p+"{(.*)}", "ig");
str=str.replace(r1,$1').replace(/_.*}/g,"");
str=format(str,p);

alert(str);

*/

```

```

function isNumeric(n) {
    return !isNaN(parseFloat(n)) && isFinite(n);
}
function to_procent(sum, count) {
    if(count==0) return 0;
    return Math.round(sum/count *100 *100)/100;
}
function to_divide(sum, count) {
    if(count==0) return "";
    return Math.round(sum/count*100)/100;
}

//вставить массив array2 в array1 приставив к ключу pr
function merge_array(array1,array2, pr) {
    for(item in array2) {
        item_pr=item+pr;
        array1[item_pr] = array2[item];
    }
    return array1;
}

function to_rus_float(float) {
//    var re = /(=?\B(?:\d{3})+(?!\d))/g;
//    var j = i.toString().replace( re, '').replace('.', ',');
    return float.toString().replace('.', ',');
}

function get_page(page='page'){
    var page_obj=document.getElementsByName(page);
    var page;
    for (var i = 0, length = page_obj.length; i < length; i++){
        if (page_obj[i].checked) page=page_obj[i].value;
    }
//    alert(page);
    return page;
}

```

```
}
```

```
function params_clean(){
```

```
    var td;
```

```
    for (var i in params){
```

```
        td=document.getElementById(i+'_e');
```

```
        if(!td) continue;
```

```
        td.value=0; params[i][1]=0;
```

```
    }
```

```
}
```

```
function get_params(params, error=""){
```

```
    var td, e="";
```

```
    for (var i in params){
```

```
//        alert("Ключ = " + i + "; Значение = " + params[i][0]);
```

```
        td=document.getElementById(i+'_e');
```

```
        if(!td) continue;
```

```
        if(isNumeric(td.value)) params[i][1]=parseFloat(td.value); else e+='ошибка:
```

```
''+params[i][0]+' не число\n';
```

```
    }
```

```
    error+=e;
```

```
    if(e=="") return 1; else return 0;
```

```
}
```

```
function show_result(result) {
```

```
    var page=get_page('page');
```

```
//    alert(page);
```

```
///// параметры
```

```
    for (var i in params){
```

```
//        alert("Ключ = " + i + "; Значение = " + params[i][0]);
```

```
        var td=document.getElementById(i);
```

```
        if(!td) continue;
```

```
        td.title=params[i][3];
```

```

if(!~params[i][2].indexOf("+"+page))
    td.innerHTML="";
else
    td.innerHTML=\
        <label class="res_calc_label">'+params[i][0]+'</label><br/>\
        <input id="'+i+'_e" size="6" onchange="calculate(data);" val-
ue="'+params[i][1]+'"/>';
    }

//Вывод в input
for (var i in result){
//    alert("Ключ = " + i + "; Значение = " + result[i][0]);
    var td=document.getElementById(i);
    if(!td) continue;

    td.title=format(result[i][3],page);
    if (!~result[i][2].indexOf('+'+page))
        td.innerHTML="";
    else
        td.innerHTML=\
            <label class="res_calc_label">'+result[i][0]+'</label><br/>\
            <input size="6" readonly value="'+result[i][1]+'"/>';
    }

//Вывод в таблицу результатов table
var result_table2='<tr>';

for (var i in result){
    if (!~result[i][2].indexOf("+"+page)) continue;
    result_table2+='<th class="res_calc2" >'+result[i][0]+'</th>';
}
result_table2+='</tr>';
result_table2+='<tr>';
for (var i in result){
    if (!~result[i][2].indexOf("+"+page)) continue;

```

```

        result_table2+="' <td class="res_calc2" >'+to_rus_float(result[i][1])+</td>';
    }
    result_table2+="'</tr>';

    var tbl=document.getElementById("result_table2");
    tbl.innerHTML=result_table2;

    //    alert('dsgsdf');
    var edit_=document.getElementById('result');
    edit_.value=result['count'][1];
    var edit_=document.getElementById('error');
    edit_.value=result['comment'][1];
    var rem=document.getElementById("remark");
    if (page=='SpO2_6MWT') rem.innerHTML='Серым фоном выделены показатели полученные во время ходьбы'; else rem.innerHTML="";
}

//возвращает количество прочитанных строк
function get_data(data, shift_=0, error=""){
    var ObjData=document.getElementById('data');
    ObjData.value=ObjData.value.trim();
    var item_ = ObjData.value.split("\n");

    var i=0;
    for (i; i < item_.length; i++){
        if(item_[i].trim()=="") { data[i]=-1; error+="пустая строка "+i+"\n"; continue;}

        col_=item_[i].split("\t");
        if(!isNumeric(col_[2])) { data[i]=-1; error+="ошибка: данных \"не число\" строка "+i+" стлб. 3\n"; continue;}
        data[i]=parseFloat(col_[2])+shift_;
    }

    return(i);
}

```

```
}

```

```
//посчитать количество ошибочных измерений
```

```
function get_error(data, from, to){
    var err=0;
    for (var i=from; i < to; i++){
        if(data[i]==-1) err++;
    }
    return(err);
}

```

```
//посчитать среднее
```

```
function get_mean(data, from, to){
    if(from == to) return data[from];

    var sum=0;
    var count=0;
    for (var i=from; i < to; i++){
        if(data[i]==-1) continue;
        sum+=data[i];
        count++;
    }
    return(sum/count);
}

```

```
function get_result(data, base, from, to, result, error=""){

```

```
    if(from > data.length) {error+="В функции get_result параметр from ,больше длинны массива data \n"; return 0;}

```

```
    if(to > data.length) {error+="В функции get_result параметр to больше длинны массива data \n"; to=data.length;}

```

```
    var min_=1000000000000000000;

```

```
    var max_=-1;

```

```
    var disper=0;

```

```
var sum=0, count=0;
var ED89=0, ED89count=0;
```

```
var T95=0, T95Count=0;
var T92=0, T92Count=0;
var T90=0, T90Count=0;
var T89=0, T89Count=0;
var T88=0, T88Count=0;
```

```
var T95_100=0, T95_100Count=0;
var T90_95 =0, T90_95Count =0;
var T85_90 =0, T85_90Count =0;
var T80_85 =0, T80_85Count =0;
var T75_80 =0, T75_80Count =0;
var T70_75 =0, T70_75Count =0;
var T70 =0, T70Count =0;
```

```
var T3=0, T3Count=0;
var T4=0, T4Count=0;
var T5=0, T5Count=0;
```

```
var SpO2;
```

```
for (var i=from; i < to; i++){
    if(data[i]==-1) continue;
    SpO2=data[i];
    sum+=SpO2;
    disper+=SpO2*SpO2;
    count++;
```

```
    if(SpO2>max_) max_=SpO2;
```

```
    if(SpO2<min_) min_=SpO2;
```

```
    if(SpO2<=89) ED89count++; else ED89count=0;
```

```
    if(ED89count==5) ED89++; //Число эпизодов десатурации с SpO2<=89% продол-
```

жительностью 5 * 2 сек

```

if(SpO2<95){T95+=SpO2; T95Count++;}
if(SpO2<92){T92+=SpO2; T92Count++;}
if(SpO2<90){T90+=SpO2; T90Count++;}
if(SpO2<89){T89+=SpO2; T89Count++;}
if(SpO2<88){T88+=SpO2; T88Count++;}

if(SpO2>=95&&SpO2<=100){T95_100+=SpO2; T95_100Count++;}
if(SpO2>=90&&SpO2<95){T90_95+=SpO2; T90_95Count++;}
if(SpO2>=85&&SpO2<90){T85_90+=SpO2; T85_90Count++;}
if(SpO2>=80&&SpO2<85){T80_85+=SpO2; T80_85Count++;}
if(SpO2>=75&&SpO2<80){T75_80+=SpO2; T75_80Count++;}
if(SpO2>=70&&SpO2<75){T70_75+=SpO2; T70_75Count++;}
if(SpO2<70){T70+=SpO2; T70Count++;}

if(base-SpO2>=3){T3+=SpO2; T3Count++;}
if(base-SpO2>=4){T4+=SpO2; T4Count++;}
if(base-SpO2>=5){T5+=SpO2; T5Count++;}
}

result['Sp0_min'][1]= (min_==10000000000000000)?": min_";
result['Sp0_max'][1]= (max_==-1)?":max_";
result['Sp0_mean'][1]= to_divide(sum,count);
result['disper'][1]= to_divide(disper-sum*sum/count,count);
result['ED89'][1]= ED89;
result['T95'][1]= to_procent(T95Count,count);
result['T92'][1]= to_procent(T92Count,count);
result['T90'][1]= to_procent(T90Count,count);
result['T89'][1]= to_procent(T89Count,count);
result['T88'][1]= to_procent(T88Count,count);
result['T95_100'][1]= to_procent(T95_100Count,count);
result['T90_95'][1]= to_procent(T90_95Count,count);
result['T85_90'][1]= to_procent(T85_90Count,count);
result['T80_85'][1]= to_procent(T80_85Count,count);
result['T75_80'][1]= to_procent(T75_80Count,count);

```

```

result['T70_75'][1]= to_procent(T70_75Count,count);
result['T70'][1]= to_procent(T70Count,count);
result['T95_100mean'][1]= to_divide(T95_100,T95_100Count);
result['T90_95mean'][1]= to_divide(T90_95,T90_95Count);
result['T85_90mean'][1]= to_divide(T85_90,T85_90Count);
result['T80_85mean'][1]= to_divide(T80_85,T80_85Count);
result['T75_80mean'][1]= to_divide(T75_80,T75_80Count);
result['T70_75mean'][1]= to_divide(T70_75,T70_75Count);
result['T70mean'][1]= to_divide(T70,T70Count);
result['T3'][1]= to_procent(T3Count,count);
result['T4'][1]= to_procent(T4Count,count);
result['T5'][1]= to_procent(T5Count,count);
result['M3'][1]= to_divide(T3,T3Count);
result['M4'][1]= to_divide(T4,T4Count);
result['M5'][1]= to_divide(T5,T5Count);
result['count'][1]= count;

return 1;
}
/////////////////////////////////////////////////////////////////

```

```

function calculate(data) {
    //получим параметры вычислений
    if(!get_params(params, error)) {alert(error); return 0;}

    var page=get_page('page');
    var error="";
    var data = [];
    var shift_=-params['HbCO'][1];
    var base=0;
    var tmp=0;

    //получим данные для обработки
    if(!get_data(data, shift_, error)) {alert(error); return 0;}

```

```

var start_=params['Tbase'][1]/params['Tstep'][1]+1; // переводим время в кол. измерений
var end_= start_ + params['Twalk'][1]/params['Tstep'][1]; //переводим время в кол. изме-
рений
if(end_==start_) end_=data.length;
if(end_<start_) {end_=data.length; error+="ошибка: параметр Twalk меньше Tbase"; }
if(end_>data.length) {end_=data.length; error+="ошибка: параметр Twalk слишком боль-
шой"; }
//alert(start_);
if(page=='SpO2_6MWT'){
    base=get_mean(data, 1, start_);
//    result['Sp0w_base'][1]= base? Math.round(base*100)/100:";

//    tmp = get_mean(data, end_, data.length);
//    result['Sp0pw_base'][1]=tmp? Math.round(tmp*100)/100:";

    get_error(data, 1, start_);
    get_error(data, start_, end_);
    get_error(data, end_, data.length);
    get_result(data, base, start_, end_, result, error);
    get_result(data, base, 1, start_, result_bw, error);
    get_result(data, base, end_, data.length, result_pw, error);
}
if(page=='SpO2_rest'){
//    base=get_mean(data, 1, 90, error);
    base=get_mean(data, 1, data.length-1);
    result['Sp0_base'][1]=base? Math.round(base*100)/100:";
    get_error(data, 1, data.length);
    get_result(data, base, 1, data.length, result, error);
}
result['comment'][1]= error;

var res_buf= { 'null':    ["", 0, "", ""] };
merge_array(res_buf,result_bw,'_bw');
merge_array(res_buf,result,""); //присоединяем к result result_bw

```

```

merge_array(res_buf,result_pw,'_pw');
show_result(res_buf);
}

///array {'ключ':      ['название, %'      ,значение, страница],
var params= {
                'HbCO':      ['HbCO, %'      , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT',
'Уровень карбоксигемоглобина'],
                'Tbase':      ['Time bw, c'      , 0, '+SpO2_6MWT', 'Время покоя'],
                'Twalk':      ['Time walk, c'      , 0, '+SpO2_6MWT', 'Время ходьбы'],
                'Tstep':      ['Tstep, c'      , 2, "      , интервал измерений (каждые
2 сек)'] /*интервал измерений 2 сек */
                };

///array {'ключ':      ['название, %'      ,значение, страница, комментарий],
var result={
                'Sp0_base':      ['SpO2 base, %'      , 0, '+SpO2_rest'      , 'Среднее
значение SpO2 в первые три минуты'],
                'Sp0_min':      ['SpO2 min, %'      , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT',
'Минимальное значение SPO2'],
                'Sp0_max':      ['SpO2 max, %'      , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT',
'Максимальное значение SPO2'],
                'Sp0_mean':      ['SpO2 mean, %'      , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT',
'Среднее значение SPO2'],
                'ED89':      ['ED89'      , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', 'Число
эпизодов десатурации со снижением SpO2<=89% продолжительностью 10 и более сек.'],
                'T95':      ['SpO2 (&lt;95%), %'      , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '%
значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],
                'T92':      ['SpO2 (&lt;92%), %'      , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '%
значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],
                'T90':      ['SpO2 (&lt;90%), %'      , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '%
значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],
                'T89':      ['SpO2 (&lt;89%), %'      , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '%
значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],

```

T88: ['SpO2 (<88%), %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],
 T95_100: ['SpO2 [95-100%], %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
 T95_100mean: ['SpO2 [95-100%] mean, %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],
 T90_95: ['SpO2 [90-95%), %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
 T90_95mean: ['SpO2 [90-95%) mean, %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],
 T85_90: ['SpO2 [85-90%), %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
 T85_90mean: ['SpO2 [85-90%) mean, %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],
 T80_85: ['SpO2 [80-85%), %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
 T80_85mean: ['SpO2 [80-85%) mean, %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],
 T75_80: ['SpO2 [75-80%), %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
 T75_80mean: ['SpO2 [75-80%) mean, %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],
 T70_75: ['SpO2 [70-75%), %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
 T70_75mean: ['SpO2 [70-75%) mean, %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],
 T70: ['SpO2 (<70%), %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
 T70mean: ['SpO2 (<70%) mean, %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],
 T3: ['T3, %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значений оксигенации крови при десатурации на 3 и более % по сравнению с +SpO2_rest{SpO2 mean} +SpO2_6MWT{SpO2bw mean}'],
 M3: ['T3(mean), %' , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 при десатурации на 3 и более % по сравнению с +SpO2_rest{SpO2

```

mean} +SpO2_6MWT{SpO2bw mean}'],
        'T4':      ['T4, %'          , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значе-
ний оксигенации крови при десатурации на 4 и более % по сравнению с +SpO2_rest{SpO2
mean} +SpO2_6MWT{SpO2bw mean}'],
        'M4':      ['T4(mean), %'    , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT',
'Sреднее значение SpO2 при десатурации на 4 и более % по сравнению с +SpO2_rest{SpO2
mean} +SpO2_6MWT{SpO2bw mean}'],
        'T5':      ['T5, %'          , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT', '% значе-
ний оксигенации крови при десатурации на 5 и более % по сравнению с +SpO2_rest{SpO2
mean} +SpO2_6MWT{SpO2bw mean}'],
        'M5':      ['T5(mean), %'    , 0, '+SpO2_rest+SpO2_6MWT',
'Sреднее значение SpO2 при десатурации на 5 и более % по сравнению с +SpO2_rest{SpO2
mean} +SpO2_6MWT{SpO2bw mean}'],
        'count':   ['число строк'    , 0, "          ",
        'comment': ['комментарии'    , 0, "          ",
];

var result_bw={
        'Sp0_min':  ['SpO2 min, %'    , 0, " 'Минимальное значение
SPO2'],
        'Sp0_max':  ['SpO2 max, %'    , 0, " 'Максимальное значение
SPO2'],
        'Sp0_mean': ['SpO2bw mean, %'  , 0, '+SpO2_6MWT', 'Среднее
значение SpO2 во время покоя'],
        'ED89':    ['ED89'           , 0, " 'Число эпизодов десатурации ни-
же SpO2=89%'],
        'T95':     ['SpO2 (&lt;95%), %'  , 0, " '% значений SpO2 с указан-
ным уровнем оксигенации крови'],
        'T92':     ['SpO2 (&lt;92%), %'  , 0, " '% значений SpO2 с указан-
ным уровнем оксигенации крови'],
        'T90':     ['SpO2 (&lt;90%), %'  , 0, " '% значений SpO2 с указан-
ным уровнем оксигенации крови'],
        'T89':     ['SpO2 (&lt;89%), %'  , 0, " '% значений SpO2 с указан-
ным уровнем оксигенации крови'],
        'T88':     ['SpO2 (&lt;88%), %'  , 0, " '% значений SpO2 с указан-
```

ным уровнем оксигенации крови'],

'T95_100': ['SpO2 [95-100%], %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T90_95': ['SpO2 [90-95%], %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T85_90': ['SpO2 [85-90%], %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T80_85': ['SpO2 [80-85%], %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T75_80': ['SpO2 [75-80%], %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T70_75': ['SpO2 [70-75%], %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T70': ['SpO2 (<70%), %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T95_100mean': ['SpO2 [95-100%] mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T90_95mean': ['SpO2 [90-95%] mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T85_90mean': ['SpO2 [85-90%] mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T80_85mean': ['SpO2 [80-85%] mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T75_80mean': ['SpO2 [75-80%] mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T70_75mean': ['SpO2 [70-75%] mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T70mean': ['SpO2 (<70%) mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T3': ['T3bw, %' , 0, '+SpO2_6MWT', '% значений оксигенации крови во время покоя при десатурации на 3 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],

'M3': ['T3bw(mean), %' , 0, '+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 во время покоя при десатурации на 3 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],

'T4': ['T4bw, %' , 0, '+SpO2_6MWT', '% значений оксигенации крови во время покоя при десатурации на 4 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],

```

'M4':      ['T4bw(mean), %'      , 0, '+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 во время покоя при десатурации на 4 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],
'T5':      ['T5bw, %'          , 0, '+SpO2_6MWT', '% значений оксигенации крови во время покоя при десатурации на 5 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],
'M5':      ['T5bw(mean), %'      , 0, '+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 во время покоя при десатурации на 5 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],
'count':   ['число строк'       , 0, "          , "]
};
var result_pw={
'Sp0_min': ['SpO2 min, %'      , 0, " , 'Минимальное значение SPO2'],
'Sp0_max': ['SpO2 max, %'      , 0, " , 'Максимальное значение SPO2'],
'Sp0_mean': ['SpO2pw mean, %'  , 0, '+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в периоде восстановления'],
'ED89':    ['ED89'            , 0, " , 'Число эпизодов десатурации ниже SpO2=89%'],
'T95':     ['SpO2 (<95%), %'   , 0, " , '% значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],
'T92':     ['SpO2 (<92%), %'   , 0, " , '% значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],
'T90':     ['SpO2 (<90%), %'   , 0, " , '% значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],
'T89':     ['SpO2 (<89%), %'   , 0, " , '% значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],
'T88':     ['SpO2 (<88%), %'   , 0, " , '% значений SpO2 с указанным уровнем оксигенации крови'],
'T95_100': ['SpO2 [95-100%], %' , 0, " , '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
'T90_95':  ['SpO2 [90-95%], %'  , 0, " , '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
'T85_90':  ['SpO2 [85-90%], %'  , 0, " , '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],
'T80_85':  ['SpO2 [80-85%], %'  , 0, " , '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

```

'T75_80': ['SpO2 [75-80%), %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T70_75': ['SpO2 [70-75%), %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T70': ['SpO2 (<70%), %' , 0, ", '% значений SpO2 в указанном диапазоне'],

'T95_100mean': ['SpO2 [95-100%] mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T90_95mean': ['SpO2 [90-95%) mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T85_90mean': ['SpO2 [85-90%) mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T80_85mean': ['SpO2 [80-85%) mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T75_80mean': ['SpO2 [75-80%) mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T70_75mean': ['SpO2 [70-75%) mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T70mean': ['SpO2 (<70%) mean, %' , 0, ", 'Среднее значение SpO2 в указанном диапазоне'],

'T3': ['T3pw, %' , 0, '+SpO2_6MWT', '% значений оксигенации крови в периоде восстановления при десатурации на 3 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],

'M3': ['T3pw(mean), %' , 0, '+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в периоде восстановления при десатурации на 3 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],

'T4': ['T4pw, %' , 0, '+SpO2_6MWT', '% значений оксигенации крови в периоде восстановления при десатурации на 4 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],

'M4': ['T4pw(mean), %' , 0, '+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в периоде восстановления при десатурации на 4 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],

'T5': ['T5pw, %' , 0, '+SpO2_6MWT', '% значений оксигенации крови в периоде восстановления при десатурации на 5 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],

```

'M5':      ['T5pw(mean), %'      , 0, '+SpO2_6MWT', 'Среднее значение SpO2 в периоде восстановления при десатурации на 5 и более % по сравнению с SpO2bw mean'],

```

```

        'count':  ['число строк'      , 0, "      , "]
    };
// onload="show_result(result);"
</script>

```

```

<body onload="show_result(result);">

```

```

<div class="wrapper" id="wrapper">

```

```

    <header class="header">

```

```

    </header><!-- .header-->

```

```

    <div class="middle">

```

```

        <div class="container" id="container">

```

```

        <table name="res_calc" border="0" class="res_calc">

```

```

        <tr>

```

```

            <td id="HbCO" class="res_calc"></td>

```

```

            <td id="Tbase" class="res_calc"></td>

```

```

            <td id="Twalk" class="res_calc"></td>

```

```

            <td id="Sp0_mean_bw" class="res_calc"></td>

```

```

            <td id="Sp0_base" class="res_calc"></td>

```

```

            <td id="Sp0_mean_pw" class="res_calc" ></td>

```

```

            <td id="e1" class="res_calc"></td>

```

```

            <td class="res_calc"></td>

```

```

            <td id="e2" class="res_calc"></td>

```

```

        </tr>

```

```

    <tr>

```

```

<td id="Sp0_min" class="res_calc_gray"></td>
<td id="Sp0_max" class="res_calc_gray"></td>
<td id="ED89" class="res_calc_gray"></td>

```

```

<td class="res_calc_gray"></td>
<td id="Sp0_mean" class="res_calc_gray"></td>
<td id="disper" class="res_calc_gray"></td>

```

```

<td class="res_calc_gray"></td>
<td id="e3" class="res_calc_gray"></td>
<td class="res_calc_gray"></td>

```

```
</tr>
```

```
<tr>
```

```

<td id="T95" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T92" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T90" class="res_calc_gray"></td>

```

```

<td id="T89" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T88" class="res_calc_gray"></td>
<td class="res_calc_gray"></td>

```

```

<td class="res_calc_gray"></td>
<td class="res_calc_gray"></td>
<td class="res_calc_gray"></td>

```

```
</tr>
```

```
<tr>
```

```

<td id="T95_100" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T90_95" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T85_90" class="res_calc_gray"> </td>

```

```

<td id="T80_85" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T75_80" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T70_75" class="res_calc_gray"></td>

```

```
<td id="T70" class="res_calc_gray"></td>
```

```

<td class="res_calc_gray"></td>
<td class="res_calc_gray"></td>
</tr>
<tr>
<td id="T95_100mean" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T90_95mean" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T85_90mean" class="res_calc_gray"></td>

<td id="T80_85mean" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T75_80mean" class="res_calc_gray"></td>
<td id="T70_75mean" class="res_calc_gray"></td>

<td id="T70mean" class="res_calc_gray"></td>
<td class="res_calc_gray"></td>
<td class="res_calc_gray"></td>
</tr>
<tr>
<td id="T3_bw" class="res_calc"></td>
<td id="M3_bw" class="res_calc"></td>
<td id="S0" class="res_calc"></td>

<td id="T4_bw" class="res_calc"></td>
<td id="M4_bw" class="res_calc"></td>
<td id="S1" class="res_calc"></td>

<td id="T5_bw" class="res_calc"></td>
<td id="M5_bw" class="res_calc"></td>
<td id="S2" class="res_calc"></td>
</tr>
<tr>
<td id="T3" class="res_calc_gray"></td>
<td id="M3" class="res_calc_gray"></td>
<td id="S3" class="res_calc_gray"></td>

<td id="T4" class="res_calc_gray"></td>

```

```
<td id="M4" class="res_calc_gray"></td>
```

```
<td id="S4" class="res_calc_gray"></td>
```

```
<td id="T5" class="res_calc_gray"></td>
```

```
<td id="M5" class="res_calc_gray"></td>
```

```
<td id="S5" class="res_calc_gray"></td>
```

```
</tr>
```

```
<tr>
```

```
<td id="T3_pw" class="res_calc"></td>
```

```
<td id="M3_pw" class="res_calc"></td>
```

```
<td id="S6" class="res_calc"></td>
```

```
<td id="T4_pw" class="res_calc"></td>...
```