

**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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Ульяновск – 2021

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»

**Научный руководитель:** **Гноевых Валерий Викторович,**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Стручков Пётр Владимирович,**  
доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики, заведующий кафедрой

**Хамитов Рустэм Фидагиевич,**  
доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» ноября 2021 г. в «14<sup>00</sup>» час на заседании диссертационного совета 24.2.422.03 при ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» по адресу: г. Ульяновск, Набережная реки Свияги, 106, корпус 1, ауд. 703.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке Ульяновского государственного университета и на сайте ВУЗа - <https://ulsu.ru>, с авторефератом – на сайте Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России - <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Отзывы об автореферате просим присылать по адресу 432970, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42, УлГУ, отдел подготовки кадров высшей квалификации.

Автореферат разослан «    »                    2021 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Серов Валерий Анатольевич

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Табакокурение играет важную роль в формировании тяжёлой бронхиальной астмы (БА) с частыми, клинически значимыми обострениями. У части пациентов с БА возникший фенотип курильщика трансформируется в сочетание БА и хронической обструктивной болезни лёгких – ХОБЛ [Diagnosis and initial treatment of Asthma, COPD and Asthma — COPD overlap, 2017]. Развитие ХОБЛ на фоне табакокурения у пациентов с БА оказывает многофакторное негативное влияние на оксигенацию крови и способно утяжелить возникающие обострения астмы.

Для оценки оксигенации крови широко применяется транскутанная двухволновая пульсоксиметрия, позволяющая измерять и мониторировать насыщение гемоглобина кислородом ( $SpO_2$ ). Однако при оценке оксигенации у курильщиков с помощью пульсоксиметрии возникает диагностическая неточность, так как карбоксигемоглобин (HbCO) поглощает свет почти идентично оксигемоглобину, из-за чего измеряемые значения оксигенации крови у курильщиков завышены [Руководство ВОЗ по пульсоксиметрии, 2009].

### **Степень разработанности темы диссертационного исследования**

В современной литературе имеются единичные источники, посвящённые выявлению и оценке клинического значения «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков с БА и ХОБЛ [Смирнова А.Ю., 2011; Гноевых В.В. и др., 2016, 2020].

### **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 мониторирования  $SpO_2$  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 мониторирования 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  $SpO_2$  у курильщиков с хроническими бронхообструктивными заболеваниями.

Для выявления «скрытых» нарушений оксигенации крови у курильщиков следует проводить коррекцию по  $HbCO$  результатов транскутанного мониторинга  $SpO_2$  с помощью разработанной программы ЭВМ. Дополнительное диагностическое оборудование при этом не требуется.

### **Методология и методы исследования**

Проведено проспективное, контролируемое исследование лиц контрольной группы, а также некурящих пациентов с БА и курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ, находившихся на стационарном лечении в отделениях пульмонологии двух лечебных учреждений. В диссертации использованы клиничко-лабораторные, функциональные и статистические методы исследования, представленные в разделе «Материал и методы» автореферата.

### **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**

По теме диссертации проанализировано 181 литературных источников. При обследовании достаточной по объёму выборки (102 наблюдения) использовано сертифицированное диаг-

ностическое оборудование. Для статистической обработки применена лицензионная программа «Statistica 13.3».

### **Апробация диссертационной работы**

Результаты исследования представлены на XXVII Конгрессе Европейского респираторного общества (2017); VI Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2016); XI научно-практической межрегиональной конференции молодых учёных «Завадские чтения» (Ростов-на-Дону, 2016); XI научно-практической конференции молодых ученых с международным участием им. Пирогова (Москва, 2016); Алмазовском молодежном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2020).

Основные результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены 29.06.21 г. на научной конференции терапевтов и хирургов Ульяновского государственного университета и врачей г. Ульяновска.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова» 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, приняла участие в разработке авторской программы ЭВМ.

### **Объем и структура диссертации**

Объём диссертации - 125 страниц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования и главы с результатами собственных исследований, а также заключения с выводами, практическими рекомендациями и списком литературы из 181 работ (86 отечественных публикаций и 95 - зарубежных). Работа иллюстрирована 14 таблицами, 7 рисунками, содержит приложение и фрагмент программы ЭВМ.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Материал и методы.** Исследование проведено в пульмонологическом отделении ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Его-

рова» г. Ульяновска и в отделении функциональной диагностики ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница».

Обследованы некурящие больные (n=36) бронхиальной астмой (контрольная группа, КГ) и курильщики (n=41) с сочетанием БА и ХОБЛ (основная группа, ОГ). Возраст пациентов составил в ОГ 52,2±2,64, а в КГ – 54,0±1,97 года (p>0,05). Для сравнительной оценки функции внешнего дыхания и состояния оксигенации крови обследовано 25 некурящих лиц без БА, ХОБЛ и других заболеваний дыхательной системы (группа сравнения, ГС) того же возраста (48,1±2,14 лет).

Пациенты ОГ и КГ были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, продолжительности БА и соотношению аллергической, неаллергической и смешанной БА (p>0,05). Группы оказались сходны (p>0,05) по распространённости артериальной гипертензии, ожирения, хронического коронарного синдрома и сахарного диабета. В обеих группах преобладали мужчины.

Частота выявления триггерных факторов БА, сопутствующих заболеваний, внелёгочной аллергии, крапивницы и отёка Квинке в ОГ и КГ статистически не различалась (p>0,05). Атопический дерматит чаще (p=0,02) наблюдался в контрольной группе (Табл. 1).

Таблица 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, %	86	63	74
Женщины, %	14	37	26
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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, %	58	61	-
Аллергическая БА, %	8	8	-
Неаллергическая БА, %	33	31	-
Приступообразный кашель, %	28	32	-
Эпизоды затруднённого дыхания, %	100	100	-
Умеренно тяжелое обострение БА, %	60	70	-
Тяжелое обострение БА, %	40	30	-
Среднетяжёлое обострение ХОБЛ, %	60	-	-
Тяжёлое обострение ХОБЛ, %	40	-	-
Обострение ХОБЛ I или II типа, %	20	-	-
ХОБЛ: GOLD II, %	47	-	-
ХОБЛ: GOLD III, %	53	-	-
Кашель с выделением слизисто-гноной мокроты, %	20	-	-
Кашель с выделением слизистой мокроты, %	80*	15	-
Одышка при повышенной физической нагрузке, %	52*	74	-

Одышка при умеренной физической нагрузке, %	40	26	-
Одышка в покое, %	8	-	
Эозинофилия крови и/или мокроты, %	11	18	-
Табакокурение, %	100	-	-
Аллергены, %	66	69	-
Вирусная инфекция, %	15	13	-
Крапивница, %	7,3	7,5	-
Отек Квинке, %	1,8	2,2	-
Атопический дерматит, %	23	56 *	-
АГ, %	67**	72**	22
Ожирение, %	27	33	-
ИБС (постинфарктный кардиосклероз), %	9	6	-
ИБС (стенокардия II-III ф.к.), %	27	29	-
Сахарный диабет II типа с целевым уровнем HbA <sub>1c</sub> , %	14	17	-

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца. \* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей в ОГ и КГ; \*\* -  $p < 0,05$  при сравнении показателей в ОГ или КГ по сравнению с ГС.

Тяжёлое обострение БА и ХОБЛ было выявлено у 39% курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, а умеренно тяжёлое обострение БА в сочетании со среднетяжёлым обострением ХОБЛ – у 61% пациентов ОГ. Тяжёлое обострение БА было выявлено у 31%, а умеренно тяжёлое обострение – у 69% некурящих пациентов с БА. Статистически достоверного различия по степени тяжести обострения БА между группами не было ( $p=0,621$ ). Кашель с выделением слизистой или слизисто-гноющей мокротой наблюдался у достоверно большего числа пациентов основной группы. Одышка в покое и при умеренной физической нагрузке суммарно отмечалась у большего числа курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

При планировании исследования была выбрана классическая направленность формирования двух бронхообструктивных заболеваний - от возникновения БА в молодом (<30 лет) возрасте к сочетанию БА и ХОБЛ в возрасте старше 40 лет, возникшему под воздействием курения. Исследование проспективное, контролируемое.

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

Критерии включения в контрольную группу: появление симптомов БА в возрасте до 30 лет; возраст на момент обследования >40 лет; умеренно тяжёлое или тяжелое обострение БА, потребовавшее госпитализации; необходимый уровень комплаенса с медперсоналом; способность больного к правильному применению лекарств.

Критерии исключения из исследования: клинически значимое снижение SpO<sub>2</sub> (<92%); жизнеугрожающее обострение астмы; другие хронические заболевания лёгких; пневмония; острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в течение последних 3 месяцев, артериальная гипертония с неконтролируемым давлением, сахарный диабет с нецелевым уровнем HbA1c.

Диагноз БА ставился в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (2016 и 2019 гг.). Диагностику ХОБЛ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества по ХОБЛ (2016 и 2018 гг.).

Сочетание БА и ХОБЛ диагностировали согласно рекомендациям экспертов GINA и GOLD (Diagnosis and initial treatment of Asthma, COPD and Asthma — COPD overlap, 2017). Методы и этапы исследования представлены на рисунке 1.

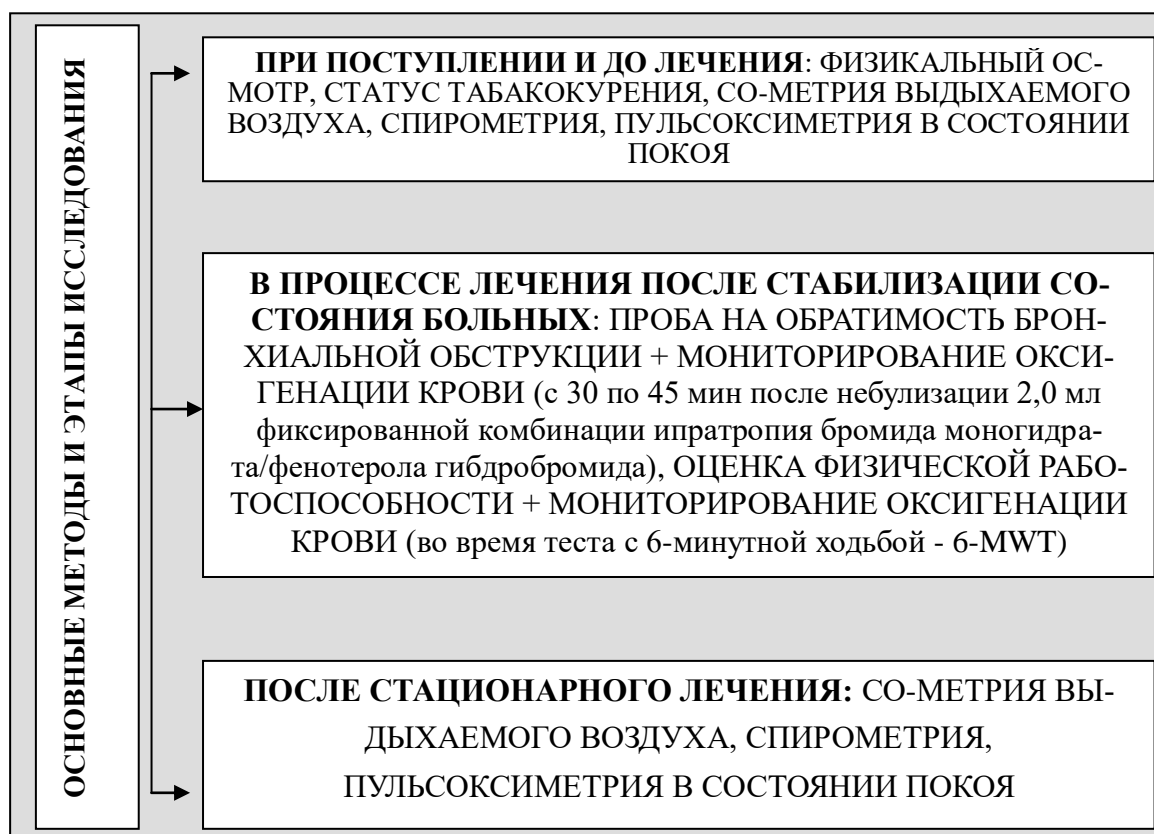


Рисунок 1 - Методы и этапы исследования

У курильщиков основной группы анализировали уровень HbCO с помощью Micro CO-monitor, («Micro Medical», Великобритания) по фракции CO в выдыхаемом воздухе (FECO, ppm). Содержание карбоксигемоглобина рассчитывалась прибором по формуле Джарвиса и Стюарта:

$$\text{HbCO, \%} = \frac{100}{1 + \frac{643}{\text{FECO, ppm}}}$$

Повышенный уровень HbCO делили на диапазоны:  $1,12 \leq \text{HbCO} \leq 1,6\%$ ;  $1,6\% < \text{HbCO} \leq 3,2\%$  и  $\text{HbCO} > 3,2\%$ . Статус курения исследовали согласно рекомендациям по лечению табачной за-



висимости [Сахарова Г.М., Чучалин А.Г., 2001; Рекомендации ESPN по лечению табачной зависимости, 2016]. Определяли индекс курящего человека (ИКЧ) и показатель пачка/лет (ППЛ). По уровню ППЛ пациентов ОГ делили на «безусловных» (ППЛ>10) и «злостных» (ППЛ>25) курильщиков.

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

Оценку вентиляционной способности лёгких проводили на спирометре «Spirodos SpO<sub>2</sub>» (Италия) согласно методическим рекомендациям по использованию метода спирометрии (2016). Для оценки обратимости бронхиальной обструкции после стабилизации клинического состояния пациентов проводили пикфлоуметрию исходно и через 45 минут после сеанса небулизации 2,0 мл фиксированной комбинации ипратропия бромид моногидрата/фенотерола гидробромид (ИБМ/ФГ) с содержанием в 1 мл раствора - 261 мкг ипратропия бромид моногидрата и 500 мкг фенотерола гидробромид.

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

Оценка оксигенации крови проводилась без учёта и с учётом HbCO. Для коррекции результатов мониторинга оксигенации крови по HbCO применяли программу ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации №2020618117 от 17.07.2020).

Лечение обострений БА и ХОБЛ у курильщиков и обострений БА у некурящих пациентов проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА (2016 и 2019 гг.) и с учётом клинических рекомендаций Российского респираторного общества по ХОБЛ (2016 и 2018 гг.).

Применялись бронхолитики с фиксированной комбинацией ИБМ/ФГ преимущественно в виде ингаляций через небулайзер и системные глюкокортикостероиды в общепринятых дозировках. Кроме того, больные ОГ и КГ во время стационарного лечения продолжали применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или их комбинации с длительно действующими β<sub>2</sub>-агонистами в максимальных дозировках (ИГКС в пересчёте на беклометазона дипропионат - 1600 мкг).

Все больные ОГ и КГ получали перорально преднизолон в дозировке 50 мг/сутки при тяжёлом обострении БА или при тяжёлом обострении БА и ХОБЛ. Остальным пациентам обеих групп назначали преднизолон per os в дозировке 40 мг/сутки.

Пациентам с тяжелым обострением БА и ХОБЛ (в 8% случаев) при выраженной одышке применяли глюкокортикостероиды внутривенно в эквивалентной пероральному приёму преднизолона суточной дозе.

Обработка результатов проведена с помощью программы Statistica 13.3. Данные представлены в виде  $M \pm m$  или в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом. Для сравнения групп использовали t-тест или критерий Манна-Уитни, тест  $\chi^2$  или критерий Фишера. Динамику показателей оценивали с помощью t-теста или теста Вилкоксона. Различие показателей считали достоверным при вероятности  $\alpha$ -ошибки  $< 0,05$ .

**Основные результаты исследования.** Стаж табакокурения у пациентов 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 НЬСО –  $2,2 \pm 0,19\%$  (у некурящих пациентов с 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. У пациентов КГ повышение уровня НЬСО имелось только у 5,6% обследованных ( $p=0,001$ ). Среди курильщиков ОГ с повышенным уровнем НЬСО на долю лиц с  $1,12 \leq \text{НЬСО} \leq 1,6\%$  пришлось 48%, на долю лиц с  $1,6\% < \text{НЬСО} \leq 3,2\%$  – 28% и на долю лиц с  $\text{НЬСО} > 3,2\%$  – 24%. Доля «безусловных» курильщиков (ППЛ  $> 10$ ) составила – 24%, а доля «злостных» (ППЛ  $> 25$ ) – 48%.

Лёгочная вентиляция (ЛВ) в обеих группах до начала стационарного лечения была нарушена по обструктивному типу с умеренным или значительным снижением ЖЕЛ и ФЖЕЛ, а также ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Известно, что при выраженной обструкции снижается ЖЕЛ, а при возникновении воздушных ловушек, характерных для обострения БА, уменьшается ФЖЕЛ.

Достоверного различия между ОГ и КГ по основным характеристикам функции внешнего дыхания не было. В группе сравнения все показатели лёгочной вентиляции были в норме и превышали ( $p < 0,05$ ) параметры в ОГ и КГ. Увеличение ППЛ у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ коррелировало с ухудшением ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,008$ ).

Степень восстановления ЛВ после стационарного лечения у некурящих пациентов с БА оказалась существенно выше, чем у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ. Так, в ОГ достоверно возросли уровни лишь ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, а в КГ нормализовались все основные параметры ЛВ. В связи с этим, после завершения стационарного лечения все основные показатели ЛВ (за исключением ЖЕЛ) в КГ превысили аналогичные показатели у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Таким образом, выявленные нарушения функции внешнего дыхания у пациентов основной группы с сочетанием БА и ХОБЛ оказались малообратимыми (Табл. 2).

Таблица 2 - Сравнительная характеристика функции внешнего дыхания в основной и контрольной группах до и после завершения стационарного лечения

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

Примечание. ЖЕЛ - жизненная ёмкость лёгких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ<sub>1</sub> – 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 ОГ или КГ после лечения; <sup>Δ</sup> - вероятность α-ошибки < 0,05 при сравнении показателей пациентов ОГ или КГ (до начала лечения) с показателями ГС; p - вероятность α-ошибки < 0,05 при сравнении показателей основной и контрольной групп до (1) и после (2) лечения

При поступлении в стационар уровень ОФВ<sub>1</sub>>60% был выявлен у 36% пациентов основной и у 35% пациентов контрольной групп (p>0,05). После лечения пациентов с ОГ целевое восстановление ОФВ<sub>1</sub> до уровня более 60% произошло лишь у 14% курящих пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ, в то время как целевое восстановление ОФВ<sub>1</sub> до указанного уровня было достигнуто у 48 % некурящих пациентов КГ (p=0,043 – Рис. 2).

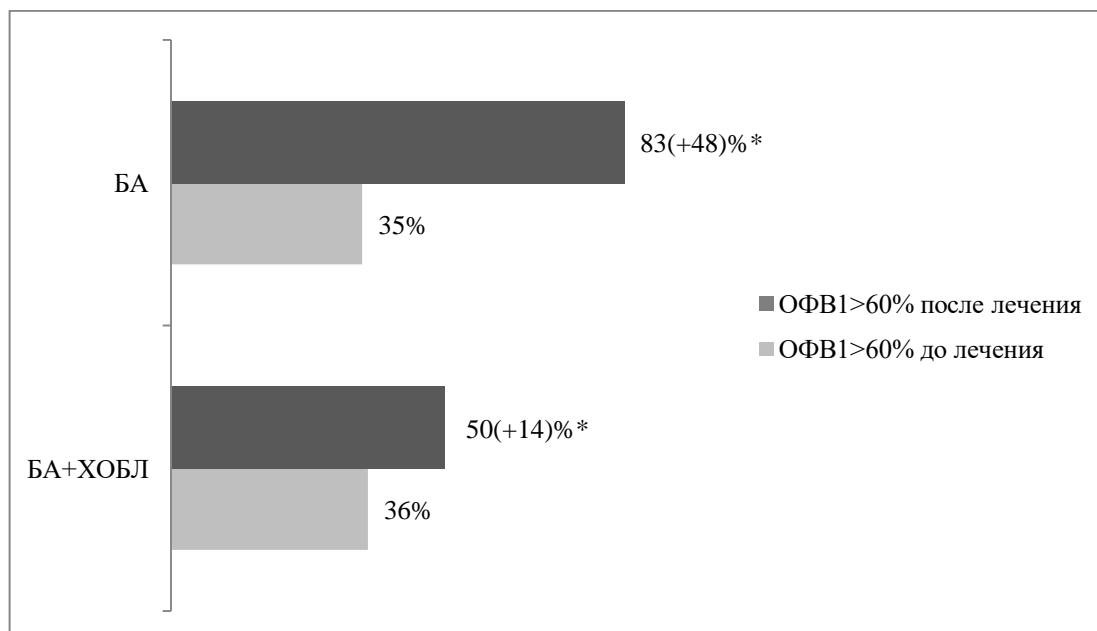


Рисунок 2 - Целевой уровень ОФВ<sub>1</sub> до и после стационарного лечения у пациентов основной и контрольной групп.

Примечание. \* - вероятность α-ошибки < 0,02 при сравнении ОФВ<sub>1</sub> в ОГ и КГ после лечения

Существенное различие динамики  $ОФВ_1$  в ОГ и КГ объясняется малообратимыми вентиляционными нарушениями у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Для устранения гиподиагностики нарушений оксигенации у курильщиков была разработана программа ЭВМ, предназначенная для коррекции результатов мониторинга оксигенации крови по карбоксигемоглобину. Подробно алгоритм программы ЭВМ представлен в диссертации.

Клинически значимым считается снижение  $SpO_2$  ниже 92%. У пациентов с БА данный уровень  $SpO_2$  позволяет диагностировать жизнеугрожающее обострение заболевания, а у пациентов с ХОБЛ является показанием к исследованию газового состава крови в связи с угрозой развития 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  $HbCO$  с помощью программы ЭВМ (Рис. 3). Средний уровень  $HbCO$  в основной группе составил  $2,2 \pm 0,17\%$ .

Без коррекции  $SpO_2$  по  $HbCO$  жизнеугрожающее обострение БА в основной группе диагностировано не было, нормальные средние значения  $SpO_2$  были выявлены у 70%, а умеренные нарушения оксигенации – у 30% курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ.

Коррекция  $SpO_2$  по  $HbCO$  позволила у 41% пациентов ОГ 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  $SpO_2$  среди пациентов ОГ снизилась с 70 до 29%, а распространённость умеренного снижения среднего значения  $SpO_2$  возросла с 30 до 55%.

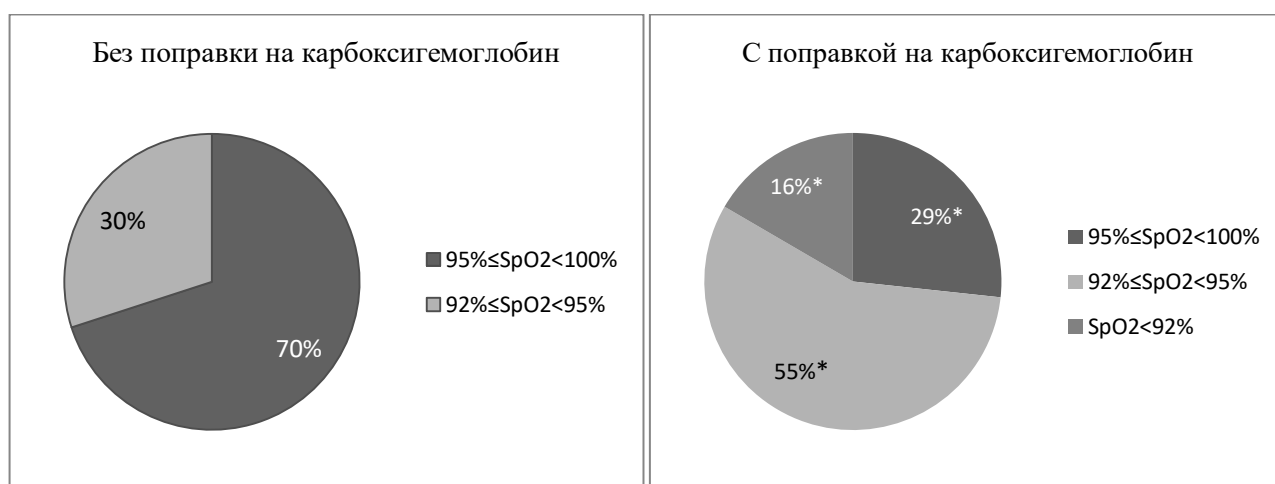


Рисунок 3 - Распространённость нормальных и сниженных средних значений  $SpO_2$  у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ при проведении пульсоксиметрии без поправки и с поправкой на  $HbCO$ .

Примечание. \* - вероятность  $\alpha$ -ошибки < 0,05

В таблице 3 представлены данные, характеризующие SpO<sub>2</sub> у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ при проведении и без проведения коррекции SpO<sub>2</sub> по HbCO. Эти данные более подробно иллюстрируют диагностические возможности программы ЭВМ по выявлению «скрытых» нарушений оксигенации крови.

Таблица 3 - Сравнительная характеристика оксигенации крови у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ в зависимости от коррекции SpO<sub>2</sub> по карбоксигемоглобину

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

Примечание. SpO<sub>2</sub> min, max, mean – минимальное, максимальное и среднее значения SpO<sub>2</sub>; SpO<sub>2</sub> [95-100%], SpO<sub>2</sub><95% - доля измеренных значений SpO<sub>2</sub>, относящихся к указанным спектрам оксигенации; \* – вероятность α-ошибки <0,05 при сравнении скорректированных и некорректированных по HbCO показателей оксигенации.

Таким образом, коррекция данных пульсоксиметрии по HbCO с помощью программы ЭВМ улучшило диагностику клинически значимых нарушений оксигенации крови у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ, что имело определяющее значение для выявления жизнеугрожающего обострения БА в данной группе пациентов. Курильщики с жизнеугрожающим обострением (SpO<sub>2</sub><92%) БА из дальнейшего исследования исключались.

В основной группе до начала стационарного лечения средний уровень SpO<sub>2</sub> (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 пациентов, кроме ухудшения лёгочной вентиляции, способствовал повышенный уровень HbCO. У пациентов ОГ 98% значений SpO<sub>2</sub> соответствовали спектру сниженной оксигенации с SpO<sub>2</sub><95%. При этом в контрольной группе на указанный спектр пришлось лишь 30,8% значений SpO<sub>2</sub> (p<0,001).

Стационарное лечение привело к улучшению оксигенации крови лишь в контрольной группе. В частности, достоверно возросло среднее значение SpO<sub>2</sub> в сочетании с положительной перестройкой спектров оксигенации. У курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ из-за ухудшения вентиляционной способности лёгких и сохранения повышенного уровня HbCO снижение значений SpO<sub>2</sub> с нарушением соотношения спектров оксигенации сохранилось (Табл. 4).

Таблица 4 - Влияние стационарного лечения на состояние оксигенации крови в обследованной выборке по данным 15-минутной пульсоксиметрии

Показатели, M±m или Me[квартили]	БА+ХОБЛ		БА		ГС
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
HbCO, %	2,2±0,17 <sup>Δ ΔΔ</sup>	2,0±0,18 <sup>Δ ΔΔ</sup>	0,6±0,08	0,5±0,14	0,7±0,05
SpO2 min, %	90,9±0,65 <sup>Δ ΔΔ</sup>	90,9±0,61 <sup>Δ ΔΔ</sup>	92,5±0,42 <sup>Δ</sup>	93,0±0,50 <sup>Δ</sup>	94,8±0,41
SpO2 max, %	95,2±0,31 <sup>Δ ΔΔ</sup>	95,0±0,25 <sup>Δ ΔΔ</sup>	97,3±0,18	97,4±0,18	97,6±0,42
SpO2 mean, %	93,7±0,32 <sup>Δ ΔΔ</sup>	93,9±0,28 <sup>Δ ΔΔ</sup>	95,3±0,27 <sup>Δ</sup>	95,9±0,27 <sup>*Δ</sup>	97,7±0,17
SpO2[95-100%], %	2,0[0-12,6] <sup>Δ ΔΔ</sup>	8,2[0-37,9] <sup>Δ ΔΔ</sup>	69,2[22-96,5] <sup>Δ</sup>	95,9[45-98,5] <sup>*Δ</sup>	98[96-99]
SpO2<95%, %	98,0[87,4-100] <sup>Δ ΔΔ</sup>	91,8[62-100] <sup>Δ ΔΔ</sup>	30,8[3,5-78] <sup>Δ</sup>	4,1[1,6-55,3] <sup>*</sup>	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. SpO<sub>2</sub> min, max, mean – минимальное, максимальное и среднее значения SpO<sub>2</sub>; SpO<sub>2</sub> [95-100%], SpO<sub>2</sub><95% - доля измеренных значений SpO<sub>2</sub>, относящихся к указанным спектрам оксигенации; ЧССmean – средняя частота сердечных сокращений; \*- вероятность α-ошибки <0,05 при оценке динамики показателей в КГ после лечения; Δ - вероятность α-ошибки <0,05 при сравнении показателей в КГ или ОГ до и после лечения с показателями лиц из ГС; ΔΔ - вероятность α-ошибки <0,05 при сравнении показателей КГ и ОГ до и после лечения.

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

Для 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 ИБМ/ФГ. Одновременно с этим с 30 по 45 минуту после указанной пробы проводили пульсоксиметрию. За 4 часа до небулизации отменяли все короткодействующие бронхолитики, продолжая применение глюкокортикостероидов, пролонгированных симпатомиметиков и холинолитиков (Табл. 5).

Исходно в основной группе пиковая объёмная скорость выдоха (ПОС) составила 38%. В контрольной группе уровень ПОС составил 61% (p<0,001). Коэффициент бронходилатации (КБД) после небулизации ИБМ/ФГ в обеих группах оказался идентичным (13%). После пробы 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 средние значения ЧСС.

Более выраженные нарушения бронхиальной проходимости и более высокий уровень HbCO привели к дополнительному снижению SpO<sub>2</sub> у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ по сравнению с некурящими больными БА: средний уровень SpO<sub>2</sub> в ОГ 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).

Таблица 5 - Клиническая оценка обратимости бронхиальной обструкции и её влияния на состояние оксигенации крови у пациентов с 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 небули- зации 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]		0,989	
НьСО, %	1,9[1,6-3,0]		0,5[0,3-0,6]		0,001	
SpO <sub>2</sub> 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. ПОС – пиковая объёмная скорость выдоха исходно и после небулизации ИБМ/ФГ; КБД-ПОС – коэффициент бронходилатации; SpO<sub>2</sub>mean – среднее значение SpO<sub>2</sub>; ЧСС mean – среднее значение ЧСС; \*- вероятность  $\alpha$ -ошибки <0,05 при оценке динамики показателей в КГ и ОГ после небулизации ИБМ/ФГ; p - вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении показателей в ОГ и КГ до (1) и после (2) небулизации ИБМ/ФГ

Уменьшение бронхиальной обструкции в контрольной группе после небулизации указанных бронхолитиков привело к достоверному увеличению SpO<sub>2</sub>. В ОГ улучшение бронхиальной проходимости не привело к изменению насыщения гемоглобина кислородом – средний уровень SpO<sub>2</sub> остался прежним, хотя и имел тенденцию к незначительному увеличению (p=0,131).

Проведение теста 6-MWT выявило большую степень снижения физической работоспособности у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ по сравнению с некурящими больными БА. Доля пройденной дистанции по отношению к должной у пациентов ОГ оказалась снижена в большей степени, чем в КГ. Уровни усталости и диспноэ в ОГ и КГ до и после теста 6-MWT достоверно не различались – табл. 6.

Ухудшению физической работоспособности у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ способствовало более низкое по сравнению с КГ значение среднего уровня SpO<sub>2</sub> как перед проведением, так и во время теста 6-MWT из-за более выраженной негативной перестройки спектров оксигенации крови.

Таблица 6 - Физическая работоспособность и состояние оксигенации крови у пациентов основной и контрольной групп при проведении теста 6-MWT

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 <sub>2</sub> mean, %	93,6±0,32	93,5±0,37	95,3±0,27	94,5±0,47*	0,01	0,03
SpO <sub>2</sub> [95-100%], %	2[0-12,6]	1,1[0-38]	74[25-95]	69[22-97]	0,01	0,01
SpO <sub>2</sub> <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 mean	79[73-84]	106[98-130]*	79[71-85]	116[104-134]*	0,88	0,33

Примечание. Дистанция, % - отношение пройденной дистанции к должной; SpO<sub>2</sub>mean – среднее значения SpO<sub>2</sub>; SpO<sub>2</sub> [95-100%], SpO<sub>2</sub><95% - доля измеренных значений SpO<sub>2</sub>, относящихся к указанному спектру оксигенации; САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление; ЧСС mean – средняя частота сердечных сокращений; \* - вероятность  $\alpha$ -ошибки при оценке динамики показателей в КГ или ОГ при проведении 6-MWT; p - вероятность  $\alpha$ -ошибки при сравнении показателей в ОГ и КГ исходно (1) и во время (2) теста 6MWT

После завершения стационарного лечения проведён сравнительный анализ распространённости такого фактора риска обострений БА, как фиксированная обструкция с уровнем ОФВ<sub>1</sub><60%. У курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ распространённость бронхиальной обструкции с уровнем ОФВ<sub>1</sub><60% составила 50%. В контрольной группе распространённость указанного фактора риска обострений БА составила лишь 17% (p<0,02).

Для купирования обострения у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ потребовалось более длительное (p<0,05) лечение по сравнению с некурящими больными БА (13,9±0,73 дня в ОГ и 11,4±0,28 в КГ), а также большие курсовые дозы небулизированной формы ИБМ/ФГ и системных глюкокортикостероидов (Рис. 5).

Так, курсовая доза ИБМ/ФГ у курильщиков с сочетанием БА и ХОБЛ составила 45,2±2,78 мл, а у некурящих пациентов с БА - 32,3±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±9,09 мг. У некурящих пациентов с БА курсовая доза преднизолона составила 490,8±7,91мг.

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 лечения в основной группе оказалась ниже, чем эффективность лечения пациентов контрольной группы. В частности, перед выпиской из стационара в ОГ, кроме устойчивого ухудшения лёгочной вентиляции, отмечалось малообратимое снижение оксигенации крови и большая распространённость такого фактора риска возможных обострений БА, как малообратимая обструкция с ОФВ<sub>1</sub><60%.



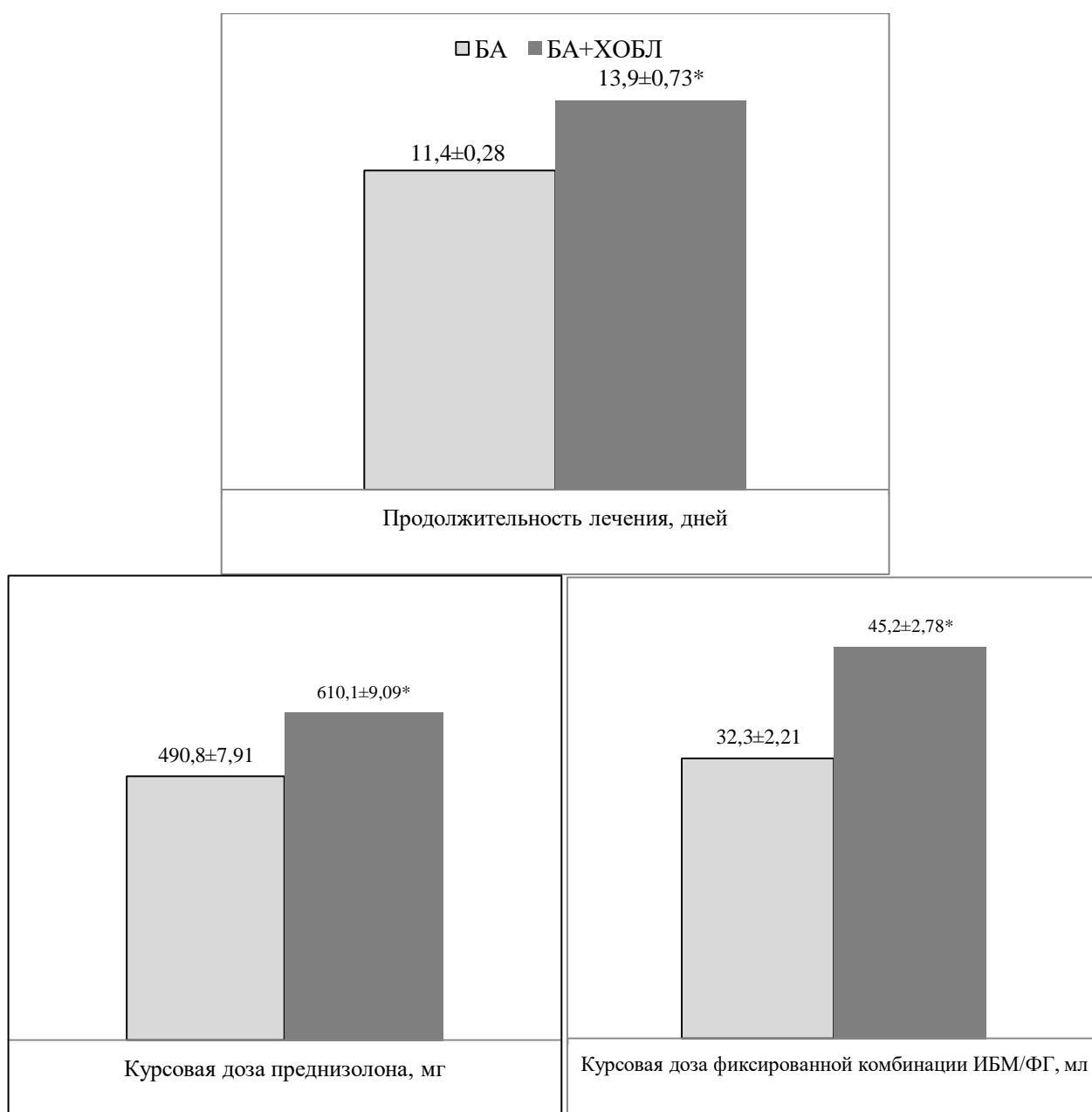


Рисунок 5 - Продолжительность стационарного лечения и курсовые дозы преднизолона и фиксированной комбинации ИБМ/ФГ в растворе для небулизации  
\* - вероятность  $\alpha$ -ошибки  $< 0,05$

С помощью регрессионного анализа с пошаговым включением проанализировано возможное влияние интенсивности и продолжительности курения (использован показатель пачка/лет), возраста, уровня  $ОФВ_1$  и среднего значения  $SpO_2$  при поступлении в стационар на продолжительность лечения. В результате был выявлен один значимый фактор увеличения сроков госпитализации - снижение среднего уровня оксигенации крови (Табл. 7).

Таблица 7 - Предиктор увеличения продолжительности стационарного лечения

Показатели	$\beta$	p	R	$R^2$	p
Продолжительность стационарного лечения			0,43	0,18	0,029
Средний уровень $SpO_2$	-0,43	0,028			

Примечание.  $\beta$  – коэффициент корреляции;  $R$  – коэффициент множественной регрессии;  $R^2$  – коэффициент детерминации;  $p$  – вероятность  $\alpha$ -ошибки коэффициентов корреляции и регрессии.

## 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 мониторинга  $SpO_2$  с помощью разработанной программы ЭВМ. Дополнительное диагностическое оборудование при этом не требуется.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в журналах из перечня ВАК

1. Гноевых В.В. Риск обострений бронхиальной астмы у курильщиков с сочетанием с бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких после стационарного лечения/В.В. Гноевых, Ю.А. Шорохова [и др.]//Терапевтический архив.-2020.–Т.3.-№ 92.–С.25-29 (Scopus, WoS).

2. Гноевых В.В. Матриксные металлопротеиназы и клинико-функциональный статус курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой/В.В. Гноевых, **Ю.А. Портнова** [и др.]//Терапевтический архив.-2014.-Т.86.-№8.-С.29-34 (Scopus, WoS).

3. Гноевых В.В. Особенности клинического течения бронхиальной астмы у курильщиков с поражением малых дыхательных путей/В.В. Гноевых, **Ю.А. Шорохова** [и др.]//Ульяновский медико-биологический журнал.-2020.-№1.-С.8-21.

4. Смирнова А.Ю. Влияние дисфункции пульмокардиальной системы на качество жизни у курящих больных персистирующей бронхиальной астмой молодого возраста/А.Ю. Смирнова, В.В. Гноевых, **Ю.А. Шорохова**// Ульяновский медико-биологический журнал.-2017.-№3.-С.19-27.

5. Смирнова А.Ю. Предикторы снижения контроля персистирующей бронхиальной астмы у курильщиков/А.Ю. Смирнова, **Ю.А. Шорохова** [и др.]// Ульяновский медико-биологический журнал.-2016.-№4.-С.14-19.

6. Гноевых В.В. Влияние воспаления дыхательных путей на качество жизни у курящих больных персистирующей бронхиальной астмой/В.В. Гноевых, **Ю.А. Портнова** [и др.]//Ульяновский медико-биологический журнал.-2014.-№4.-С.64-69.

7. Гноевых В.В. Клиническое значение повышенной чувствительности дыхательной системы к табачному дыму у больных персистирующей бронхиальной астмой/В.В. Гноевых, **Ю.А. Портнова** [и др.]//Российский медицинский журнал.-2012.-№4.-С.13-16.

#### Публикации в других изданиях

8. Smirnova A.Yu. Gnoevikh V.V., Shorohova Yu.A. Inflammation of airways and results of 6-MWT at smokers with bronchial asthma/A.Yu. Smirnova, V.V. Gnoevikh, **Yu. A. Shorohova**// European Resp. Journal.-2017.-№50.-Suppl. 61 (Scopus).

9. Гноевых В.В. Клиническое значение изменения морфо-функциональных характеристик эритроцитов у больных бронхиальной астмой с фенотипом курильщика/В.В. Гноевых, **Ю.А. Шорохова** [и др.]//Материалы Всероссийской молодёжной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения - 2020» (выпуск журнала Трансляционная медицина).-2020.-Приложение №1.-С.228.

10. Гноевых В.В. Нарушение оксигенации крови и качество жизни у курящих больных персистирующей бронхиальной астмой молодого возраста/В.В. Гноевых, А.Ю. Смирнова, **Ю.А. Шорохова**//Материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции.-2016.-С.454-455.

11. Гноевых В.В.Изменения спектральных характеристик оксигенации крови у больных персистирующей бронхиальной астмой при табакокурении/В.В. Гноевых, **Ю.А. Шорохова** [и др.]//Материалы XI научно-практической межрегиональной конференции молодых учёных «За-

вадские чтения» посвященной 100-летию кафедры внутренних болезней №1.-2016.- № 263.-С.178-179.

12. Гноевых В.В. Дисфункция респираторной системы и качество жизни у курящих больных персистирующей бронхиальной астмой молодого возраста/В.В. Гноевых, **Ю.А. Шорохова** [и др.]//Медико-физиологические проблемы экологии человека: Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием. - 2016. – С.43-44.

13. Гноевых В.В. Влияние воспаления дыхательных путей на спектральные характеристики оксигенации крови у курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой/В.В. Гноевых, **Ю.А. Шорохова** [и др.]// Сборник тезисов XI научно-практической конференции молодых ученых с международным участием им. Пирогова. - 2016. - С.105-106.

14. Гноевых В.В. Бронхиальная астма и табакокурение /В.В. Гноевых, **Ю.А. Портнова** [и др.]//Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. -2011.–Т.12.-№1.–С. 261-289.

#### **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ**

15. Гноевых В.В., Шляпин В.А., **Шорохова Ю.А.**, Смирнова А.Ю., Чернова Н.Г. Программа ЭВМ для коррекции по уровню карбоксигемоглобина результатов мониторинга оксигенации крови при проведении транскутанной двухволновой пульсоксиметрии//Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020618117; дата государственной регистрации 17.07.2020 г.