

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ШЕВЦОВА ВЕРОНИКА ИВАНОВНА**

**КОМПЛЕКСНАЯ МЕТОДИКА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И  
ПРОФИЛАКТИКИ ХОБЛ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА СОДЕРЖАНИЯ В  
СЫВОРОТКЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

14.01.25 – пульмонология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**ЗУЙКОВА А.А.**

Воронеж – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>12</b>
1.1. Распространенность ХОБЛ, значение факторов риска ее развития .....	12
1.2. Распространенность курения.....	14
1.3. Патофизиология ХОБЛ .....	17
1.4. Участие цинка в патофизиологии ХОБЛ .....	23
1.5. Ранняя диагностика и профилактика ХОБЛ .....	26
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>34</b>
2.1 Клиническая характеристика участников исследования.....	34
2.2 Дизайн исследования.....	35
2.2.1 Характеристика участников исследования.....	37
2.2.2 Клинические методы обследования лиц, принявших участие в исследовании.....	38
2.2.3 Анкетирование лиц, принявших участие в исследовании...	38
2.2.4 Спирометрия.....	39
2.2.5 Специфические лабораторные методы исследования.....	40
2.2.5.1 Метод определения катионов цинка.....	40
2.2.5.2 Метод определения уровня альбумина.....	40
2.2.5.3 Метод определения уровня активности супероксиддисмутазы.....	41
2.2.5.4 Метод определения уровня нейтрофильной эластазы.....	41
2.3 Методы статистической обработки.....	41
2.4 Разработка уравнения – основы компьютерной скрининговой программы.....	42
2.5 Разработка компьютерной программы.....	52
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>56</b>
3.1. Результаты обследования пациентов .....	56
3.1.1 Результаты анкетирования.....	56
3.1.2 Результаты спирометрии.....	60
3.1.3 Результаты определения общего уровня цинка и его фракций.....	62
3.1.4 Результаты определения нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы и альбумина.....	65
3.2. Корреляционный анализ.....	67
3.3 Разработка прогностической модели.....	72
3.4 Разработка и апробация скрининговой компьютерной программы.....	79
3.5 Оценка эффективности разработанной скрининговой программы.....	82
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>84</b>

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>101</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>105</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>106</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>107</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>108</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>109</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ.....</b>	<b>143</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Высокую социальную значимость хронической обструктивной болезни легких определяют год от года растущие показатели заболеваемости и смертности. Проблема ранней доклинической диагностики и профилактики заболевания входит в ряд важнейших задач, представленных в Докладе рабочей группы GOLD (GOLD, 2017).

Выявить ХОБЛ на ранних стадиях позволяют скрининговые исследования. Как правило, они применяются в группах риска, например, среди курильщиков.

Доказано, что наиболее эффективной стратегией для ранней диагностики и успешной терапии ХОБЛ является ее выявление врачами амбулаторного звена на начальных этапах с помощью спирометрии (Айсанов З.Р. и соавт., 2014). В тоже время важно помнить, что многие пациенты, страдающие ХОБЛ, долгое время не обращаются к врачу по причине отсутствия клинических симптомов на начальных этапах заболевания. Поэтому в большинстве случаев ХОБЛ диагностируется лишь на поздних стадиях болезни (Чучалин А.Г., 2014).

Ущерб, наносимый ХОБЛ, требует от исследователей разработки, внедрения и научного обоснования возможности применения скрининговых методов диагностики ХОБЛ для широкого круга населения. Это позволит преодолеть проблему гиподиагностики в первичном звене здравоохранения.

В настоящее время для ранней диагностики ХОБЛ используются как анамнестические опросники с возможностью комбинирования (Астафьева Н.Г. 2012, Овакимян К.В., 2013, Vrbica Z., 2016), так и ряд инструментальных и лабораторных обследований (Граймалова Е.В., 2007, Афлятурова С.Ф. с соавт., 2011, Л.М. Камаловой и соавт., 2014, Черногорюк Г.Э. и соавт., 2014,

Я.В. Марченков, 2012, Лишманов Ю.Б. с соавт.,2012, Хелимская И.В., 2010, Labor M.,2016).

Известные методы позволяют оценить влияние факторов риска, наличие местного и системного воспаления, клинических симптомов, но требуют дорогостоящего оборудования. Это значительно снижает вероятность их использования при диагностике на этапе амбулаторного звена.

Компетентная оценка динамики течения ХОБЛ возможна только при углубленном изучении всех звеньев патогенеза заболевания, а именно хронического системного воспаления, дисбаланса в системе протеолитических и антипротеолитических ферментов и оксидативного стресса (Григорьева Н.Ю.,2011).

В последнее время активно изучаются медиаторы воспаления в дыхательных путях и крови больных ХОБЛ в качестве возможных биологических маркеров. Большая часть научных работ по исследованию таких маркеров посвящена их поиску в сыворотке и плазме крови, а также в выдыхаемом воздухе и конденсате выдыхаемого воздуха (William D. и соавт., 2011, Анаев Э.Х., и соавт.,2002). На сегодняшний день биомаркерами, специфичными для воспаления, вызванного ХОБЛ, можно считать эластазу нейтрофилов, изомеры десмозина, интерлейкин-8, сурфактантный протеин Д и лейкотриен-В4 (Верткин А.Л и соавт.,2013).

По современным представлениям цинк в организме человека является единственным незаменимым металлом, представленным в каждом классе ферментов. Идентифицированы общий и лабильный пулы цинка в плазме (Kelly E. и соавт.,2011). Определено, что недостаточность цинка имеет большое значение в развитии хронического воспаления (Осипова Л.С.,2013, Rhys Hamon,2014). Цинксодержащими являются ферменты систем «антиоксиданты-оксиданты» и «протеолиз-антипротеолиз».

Наличие и степень активности воспалительного процесса в дыхательных путях раньше всего отразится в появлении или изменении

концентрации в крови веществ, участвующих в каскаде патогенетических реакций. Значимое же изменение функции внешнего дыхания будет соответствовать уже необратимым изменениям.

Именно поэтому для оценки активности воспаления у людей из групп риска и пациентов с ХОБЛ очень важно определить неспецифические биомаркеры. Определенный интерес представляет исследование биомаркеров у людей с различным статусом курения (некурящие, курящие в настоящее время и бывшие курильщики), курильщиков с нормальными показателями функцией внешнего дыхания, и больных ХОБЛ с разными стадиями заболевания.

### **Степень разработанности темы исследования**

Результаты изучения изменений концентрации цинка у больных ХОБЛ и лиц из групп риска представлены в единичных работах. Недостаточно изучено содержание нейтрофильной эластазы и активность супероксиддисмутазы у лиц со сниженной функцией внешнего дыхания. Мало внимания уделяется изучению фракций цинка при различных заболеваниях, в том числе у пациентов с ХОБЛ.

Открытым остается вопрос о взаимосвязи ферментов и уровня цинка.

Разработка стратегий ранней диагностики и профилактики ХОБЛ требует исследования биомаркеров у людей с различным статусом курения, со сниженными показателями функции внешнего дыхания.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность дальнейших исследований в этой области.

### **Цель исследования**

Разработать и доказать эффективность методики ранней диагностики и профилактики ХОБЛ, основанной на комплексном анализе содержания в сыворотке крови неспецифических маркеров (уровня свободного и связанного цинка, СОД, НЭ).

### **Задачи исследования**

1. Оценить уровень неспецифических маркеров в сыворотке крови (общий уровень цинка и его фракций, нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы) и выявить различия в их содержании у пациентов с ХОБЛ и лиц с различным статусом курения.
2. Верифицировать роль неспецифических маркеров (общий уровень цинка и его фракций, нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы) в патофизиологии ХОБЛ путем оценки закономерностей изменения их концентрации в сыворотке крови у лиц с нормальной и сниженной функцией внешнего дыхания.
3. С помощью методов многомерного статистического анализа разработать и оценить адекватность прогностических моделей, построенных на основе анамнестических и лабораторных показателей, для ранней диагностики ХОБЛ
4. На основе предложенной прогностической модели разработать программный продукт для ранней диагностики и профилактики ХОБЛ у лиц, подвергающихся воздействию табачного дыма.

#### **Научная новизна**

1. Определены статистически значимые различия в уровне исследуемых маркеров (общий уровень цинка и его фракций, нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы) в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и лиц с различным статусом курения
2. Выявлен высокий уровень корреляции между значением спирометрического показателя  $ОФВ_1$  и уровнем цинка и его фракций, уровнем нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови у лиц с нормальной и сниженной функцией внешнего дыхания.
3. Описанная в работе комбинированная (включающая анамнестические и лабораторные показатели) прогностическая модель, обладает наиболее высокими показателями чувствительности (94%) и специфичности (98%) и

способна решить задачу по раннему выявлению ХОБЛ врачами амбулаторного звена.

4. Предлагаемый программный продукт позволяет оценить вероятность развития ХОБЛ и получить рекомендации для ее профилактики у лиц, подвергающихся влиянию табачного дыма.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Определение неспецифических маркеров (общего уровня цинка и его фракций, нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы) у пациентов с ХОБЛ и лиц с различным статусом курения обеспечивает выявление ранних проявлений заболевания на доклинической стадии.

2. Снижение уровня цинка и его фракций, увеличение концентрации нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови у лиц со сниженной функцией внешнего дыхания по сравнению с лицами с нормальной ФВД подтверждают роль этих маркеров в формировании патофизиологических изменений при ХОБЛ, а выявленные закономерности их изменений при снижении функции внешнего дыхания делают возможным использование этих маркеров при ранней диагностике ХОБЛ.

3. Разработанная в ходе многомерного статистического анализа комбинированная прогностическая модель обладает высокой прогностической ценностью и может использоваться для оценки вероятности развития ХОБЛ у конкретного пациента.

4. Предложенный программный продукт целесообразно применять врачам амбулаторного звена для ранней диагностики ХОБЛ, что позволит оценить вероятность возникновения заболевания, скорректировать образ жизни пациента.

### **Методология и методы исследования**

Всем пациентам проводилось анкетирование, стандартное клиническое обследование, включавшее в себя оценку жалоб, анамнез жизни и заболевания, объективный статус. Лабораторные исследования включали

определение показателей общего анализ крови, биохимического анализа крови. Инструментальное исследование включало ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, спирометрию.

Всем исследуемым проводился забор крови с целью определения специфических показателей: общего цинк и его свободной связанной фракции, нейтрофильной эластазы, активности СОД. Включение пациентов в исследование проводилось после подписания информированного добровольного согласия, одобренного в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Общий уровень цинка, его фракций, уровень нейтрофильной эластазы, уровень активности супероксиддисмутазы значимо отличается у курящих пациентов с диагнозом ХОБЛ, и у курящих, и у пассивных курильщиков.
2. Выявленные высокие корреляционные связи между уровнем цинка и нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы, значениями спирометрического показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного подтверждают его роль в патофизиологии ХОБЛ.
3. Комбинированная (включающая анамнестические и лабораторные показатели) прогностическая модель, построенная на базе регрессионного анализа, является наиболее сбалансированной по чувствительности и специфичности и позволяет определить наличие ХОБЛ с точностью более 90%.
4. Компьютерная программа, созданная на основе уравнения регрессии, включающего анамнестические и лабораторные показатели, позволяет эффективно и с минимальными временными затратами определить вероятность развития ХОБЛ.

#### **Личный вклад автора**

Автор лично провел набор пациентов, сбор анамнестических данных, анализ полученных данных физикального, лабораторного, инструментального обследований пациентов, разработку и заполнение индивидуальных карт регистрации, анализ и интерпретацию полученных данных, математическую и статистическую обработку и анализ полученных данных. формулировку выводов, практических рекомендаций.

### **Публикации**

По результатам выполненных исследований опубликовано: 23 печатных работы в центральных журналах и изданиях, в сборниках трудов всероссийских и межрегиональных конференций, конгрессов, из них 5 – в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 1 – в журнале, индексируемом аналитическими базами данных Web of Science Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus/EMBASE (Терапевтический архив).

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Достоверность обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

**Внедрение основных положений в практику.** Результаты настоящей работы применяются в практической деятельности БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 1», БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 7», БУЗ ВО «ВГКБ СМП №8», в учебном и лечебном процессе на кафедрах поликлинической терапии и общей врачебной практики, факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых

ученых с международным участием в рамках XIII областного фестиваля "Молодые ученые - развитию Ивановской области" (Иваново, 2017), XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2017), XVII-й международная конференция студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2017), межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2017), VII международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения» (Санкт-Петербург, 2017).

Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедр поликлинической терапии и общей врачебной практики, факультетской терапии и фтизиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 12 от 26.02. 2018).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 278 источников (125 отечественных и 153 зарубежный). Текст содержит: 18 таблиц и 39 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Распространенность ХОБЛ, значение факторов риска ее развития

В настоящее время ХОБЛ является очень серьезной проблемой для населения всего земного шара. Однако до настоящего времени достоверных данных по распространенности ХОБЛ в литературе не представлено. Это обусловлено тем, что пациенты на ранних стадиях заболевания часто чувствуют себя удовлетворительно и не испытывают потребности в обращении к врачу.

Одно из самых крупномасштабных международных исследований – PLATINO, проведенное в 5 латиноамериканских странах, продемонстрировало частоту распространения ХОБЛ от 7,8% в Мексике до 19,7% в Уругвае (Menezes A.M., 2005).

Распространенность клинически выраженной ХОБЛ (II стадии и выше), среди лиц старше 40 лет по данным исследования BOLD, составила около 10% (11,8% - у мужчин, 8,5% - у женщин) (Buist A.S., 2007, Vanfleteren LE, 2012).

Таким образом, в различных популяционных исследованиях приводятся различные, порой противоречивые, данные: от 0,83% до 46,6% (GOLD, 2014, Von Hertzen L., 2000). Частично, это можно обосновать тем, что представители различных выборок имеют отличия в образе жизни, контакте с промышленными и бытовыми поллютантами, распространенности табакокурения. Однако, гораздо важнее, на наш взгляд, то, что на протяжении уже достаточно длительного времени отсутствует единое трактование термина ХОБЛ, меняются диагностические критерии, используются различные методы диагностики заболевания. Так, по данным Perlman F., частота выявления ХОБЛ при анкетировании пациентов составила 4,9 %, при врачебном осмотре – 5,2%, при проведении

исследования ФВД – 9,2%, а чаще всего (в 13,7% случаев) заболевание выявлялось была при сочетании физикального и рентгенологического исследования (Perlman F., 2007).

В Российской Федерации также существует колоссальная разница между данными официальной статистики и предположительными расчетными показателями (1 млн и 11 млн больных ХОБЛ, соответственно) (Чучалин А. Г., Колосов В.П., 2007, 2011, 2012, Манаков Л.Г., 2011). Региональные особенности распространенности хронических респираторных заболеваний отражены в исследовании РОСЭПИД, проведенном в трех городах России – Якутске, Челябинске и Вологде (Гамбарян, М.Г., 2015), а также в ряде других работ (Чучалин А.Г., 2010, Краснова Ю.Н., 2006, Жестков А.В. и соавт., 2008, Ковалькова Н.А., 2013).

Исследования, проведенные у рабочих промышленных предприятий, подверженных влиянию производственных вредностей, также показали, высокую распространенность ХОБЛ (Василенко Л.В., 2011, Лещенко И.В., 2004, Антонов Н.С., 2004, Колпакова А.Ф., 2004, Мазитова Н.Н., 2011).

В большинстве работ по данной тематике, неизменно отмечается, что частота ХОБЛ выше в странах с высокой распространенностью табакокурения среди населения (Добрых В.А., 2005, The global burden of disease..., 1996). При обследовании курящих молодых людей ХОБЛ выявлена у 0,5 % от общей популяции. Интересно, что по данным различных исследований, число никогда не куривших больных ХОБЛ составляет от 4,3% до 45% их общего количества (Halbert R. J., 2006, Perlman F., 2007, Salvi S. S., 2009). Таким образом, основным фактором риска у впервые выявленных больных ХОБЛ явилось табакокурение (Игнатова Г.Л., 2014).

Однако, особое внимание исследователи уделяют риску развития ХОБЛ при совокупном воздействии профессиональных факторов и курения (I.A. Bergdahl, 2004, Mak G.K., 2005, J.P Zock, 2001, G. de Meer, 2004, PD. Blanc, 2009, Абдуллаев А., 2012, Хелимская И.В., 2011, Харченко Т.В., 2014). Значимыми для развития ХОБЛ могут быть такие факторы риска как:

воздействие дыма, загрязнение атмосферного воздуха, профессиональные аэрополлютанты, детские респираторные инфекции, низкий социально-экономический статус. Эти факторы также могут усиливать воздействие табачного дыма.

С 2012 года реализуется проект RESPECT (RESearch on the PrEvalence and the diagnosis of COPD and its Tobacco-related etiology), целью которого явилось лучшее понимание проблемы глобального распространения ХОБЛ, ее клинических проявлений, механизмов развития на ранних стадиях заболевания. По итогам первого этапа проекта выявлено, что распространенность ХОБЛ в Санкт-Петербурге (на основании спирометрических критериев GOLD) –составляет 7,6%. Примечательно, что среди мужчин ХОБЛ встречалась значительно чаще, чем среди женщин (15,7 и 4,1%, соответственно). Кроме того, среди курильщиков доля людей с фиксированной обструкцией была достоверно выше и составила 14,4% (Похазникова М.А., 2015).

Изучение распространенности ХОБЛ – актуальная проблема ввиду отсутствия достоверных статистических данных. Важен поиск алгоритма, который позволит оценить истинное положение. С учетом связи заболеваемости ХОБЛ и курения важно производить оценку с учетом этого факта.

## **1.2 Распространенность курения**

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) преждевременная смертность, обусловленная курением, в мире составляет 4,83 млн случаев в год. Среди них, около 1 млн случаев связаны с обструктивной болезнью легких. В России наблюдается аналогичная закономерность. Смертность вследствие курения у мужчин составляет более 300 тыс. человек в год и более 30 тысяч человек умирает от ОБЛ. (Чучалин А.Г., 2014).

Число курильщиков в мире превышает 1,26 млрд. (Комплексное лечение табачной зависимости..., 2003). В странах Европейского региона

распространенность табакокурения составляет около 28,6% (40% - у мужчин и 18,2% - у женщин) среди всего населения. Россия относится к числу стран с высокой распространенностью курения табака (48,3%) (Арутюнов Г.П., 2010) и по данному показателю опережает европейские страны в 2 раза (WHO. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008).

В 2009 г. Россия приняла участие в Глобальном опросе взрослого населения о потреблении табака (Global Adult Tobacco Survey — GATS). Было выявлена, ужасающая статистика: курят 39,1% людей старше 15 лет (43,9 млн), среди них 60,7% мужчин и 21,7% женщин. В завершившемся исследовании, проведенном по инициативе GARD (The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases — Глобальный альянс против хронических респираторных заболеваний) среди лиц старше 18 лет в 12 регионах Российской Федерации, изучены факторы риска многих хронических респираторных заболеваний (Чучалин А.Г., 2014). По результатам данного исследования активно курят 33,5% участников.

Результаты, полученные Похазниковой М.А. с соавт. на одном из этапов исследования RESPECT, свидетельствуют о высокой распространенности курения – среди трудоспособного (от 35 до 70 лет) населения Санкт-Петербурга. В период исследования этот показатель составил 30,6% (46,8% мужчин и 23,2% женщин). В целом, курение в прошлом или в период исследования было выявлено у 73,3% мужчин и 23,2% женщин, наиболее высокая доля курящих (41,9%) была выявлена среди лиц в возрасте от 55 до 64 лет.

В конце 90-х гг прошлого века приобрела свою актуальность проблема пассивного курения, распространённость которого в РФ по некоторым оценкам составляет 43,4% на рабочем месте и 39,6% - дома (Курение в цифрах и фактах...). Пассивное курение широко распространено во всем мире, обуславливает повышенный риск развития хронических неинфекционных заболеваний и смертности от них (Eisner M. D., 2005, Oberg M., 2011, Radon K., 2002, Jordan R. E., 2011). В 2011 году эксперты ВОЗ

опубликовали результаты ретроспективного анализа. Была проанализирована проблема пассивного курения в 192 странах в 2004 году. Согласно полученным данным 33% некурящих мужчин, 35% некурящих женщин и 40% детей подвергались вторичному воздействию табачного дыма (Oberг M., 2011).

В результате исследования Похазниковой М.А. с соавт. в рамках проекта RESPECT выявлено, пассивное воздействие табака в течении более 10 лет испытывают 43,5% несовершеннолетних, и 32,8% людей старше 18 лет. При этом женщины старше 18 лет чаще подвергались длительному пассивному курению, чем мужчины. Мужчины достоверно чаще, чем женщины подвергаются пассивному курению на рабочем месте. Доля никогда не куривших участников опроса, подвергавшихся пассивному курению более 1 часа в течение последней недели перед опросом, составила 22,4% (Похазникова М.А., 2015).

Более чем в 80% случаев развитие ХОБЛ связано с курением (Wilt T. J., 2006, Итоги проекта GARD, 2014). Это подтверждают данные высокой распространенности заболевания у курильщиков и у бросивших курить (Halbert R. J., 2006). Однако ХОБЛ развивается не у всех курильщиков. По данным различных исследований, число никогда не куривших больных ХОБЛ составляет от 4,3% до 45% их общего количества (Halbert R. J., 2006, Perlman F., 2007, Salvi S. S., 2009, Капер J., 2005, Кароли Н.А., 2006, Mary Y.K. Lee, 2009).

Связь между курением и ХОБЛ, между количеством выкуриваемых сигарет и скоростью снижения функции дыхания, неопровержимо доказана в многочисленных исследованиях (GOLD 2014, Forey B. A., 2011, Pelkonen M., 2001, Anthonisen N., 2005, Малыхин Ф.Т., 2012, Scanlon P. D., 2000, Винников Д.В., 2012, Новиков К.Ю., 2002, Чучалин А.Г., 2008, Thun M. J., 2013). Пассивному курению на современном этапе также отводится роль триггера в возникновении ХОБЛ (Геппе Н.А., 2007, Киселева Е.А., 2005, Eisner M. D.,

2005, Jordan R. E., 2011, Mohammad Y., 2013, Svanes C., 2004, American Physiological Society, 2010, Mirabelli M. C., 2012).

Табак курение оказывает влияние на все звенья патогенеза ХОБЛ путем воздействия на организм человека более 4 тысяч токсических веществ (Постникова Л.Б., 2012, Соодаева С.К., 2002, Garey K.W., 2004, Чучалин А.Г., 2008). Механизмы развития ХОБЛ при воздействии курения табака очень подробно изучены и хорошо известны (Колосов В.П., 2006, Одиреев А.Н., 2008, Q.Li, 2010, Zeng G., 2012, Жила О.В., 2012, Макарова Е.В., 2015, Коченгина С.А., 2010).

### **1.3 Патопфизиология ХОБЛ**

Триггером для возникновения ХОБЛ является аномальное воспаление, которое развивается в мелких бронхах под действием ирритантов, таких как профессиональная пыль или сигаретный дым. Инфильтрация стенок бронхов воспалительными клетками приводит к их фиброзу (Григорьева Н.Ю., 2011, Barnes P.J., 2000, Reid L.M., 1996, Boulet L.P., 2007), выбросу провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Эти механизмы запускают каскад патогенетических реакций, которые в конечном итоге провоцирует нарушение баланса в двух ферментных системах: «протеолиз-антипротеолиз» и «оксиданты-антиоксиданты» (Голиков А.П., 2003, Nussbaumer-Ochsner Y., 2011, Agusti A., 2012, Footitt J., 2016, Gan W.Q., 2004, Atkinson J.J., 2003, Domagala-Kulawik J., 2008, Louhelainen N., 2009, MacNee W., 2005, Oikonomidi S., 2009, Ziora D., 2008).

Таким образом, к местному воспалению присоединяется системное, которое сопровождается выработкой биологически активных веществ (Barnes P.J., 2000, Higham M.A., 2000, Agusti A., 2011, 2012, Sinden N.J., 2010, Nussbaumer-Ochsner Y., 2011).

Развитие воспаления обеспечивается двумя основными видами клеток. Центральную роль в патопфизиологии ХОБЛ играют макрофаги, установлено, что их количество в дыхательных путях коррелирует с тяжестью заболевания. В ряде исследований выявлено различие

морфофункциональных свойств макрофагов у людей в субклинический и клинически выраженный период заболевания (Варвянская Н.В., 2007, Федосенко С.В., 2011, Черногорюк Г.Э., 2011, Frankenberger M., 2004, Ollivier F.J., 2003, Rubin V.K., 2004). Инициацию и пролонгацию местного воспаления обеспечивают нейтрофилы, содержащие комплекс провоспалительных медиаторов, среди которых выделяют интерлейкины, фактор некроза опухоли, миелопероксидазы, нейтрофильные эластазы, металлопротеазы и дефензины (Федорова Н.В., 2008, Gan W.Q., 2004, Gaur S.N., 2012, Nussbaumer-Ochsner Y., 2011). Начальный этап миграции нейтрофилов обеспечивается молекулами межклеточной адгезии, а их дальнейшую экспрессию поддерживают воспалительные медиаторы и оксидативный стресс. Ряд авторов отмечают влияние табачного дыма на содержание молекул адгезии у больных ХОБЛ и курильщиков (Muller W.A., 2011, Hollander C., 2007, Любавина Н.А., 2013, Кубышева Н.И., 2009, Lee I.-T., 2013, Макарова Е.В., 2015). Также имеются работы, которые подчеркивают отсутствие различий между курильщиками и больными ХОБЛ в количестве нейтрофилов, макрофагов и CD8+ лимфоцитов (Hogg J.C., 2004, Barnes PJ, 2000).

Системное воспаление взаимосвязано с местным и является результатом выхода биологически активных веществ в системный кровоток, активации лейкоцитов в периферической крови, а также стимуляции органов кроветворения провоспалительными медиаторами (Шапорова Н.Л., 2014). Биомаркерами воспалительного процесса при ХОБЛ являются IL-8, TNF- $\alpha$ . Количество этих цитокинов коррелирует с числом нейтрофилов, OFB1 и индексом курильщика (Barnes P.J., 1999, Cassatella M.A., 1993, Pesci A., 1998, Rutgers S.R., 2000, Комлев А.Д., 2002). Системная воспалительная реакция развивается уже на ранних стадиях заболевания, когда клинические проявления либо минимальны, либо отсутствуют вообще (Авдеев С. Н., 2007). Это подтверждается повышенным уровнем маркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, нейтрофильной эластазы,

провоспалительных цитокинов IL-8, IL6-TNF $\alpha$ , хемокина IL-8, ТФР- $\beta$ , сурфактантного протеина D, фактора роста фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных факторов роста) в периферической крови. (Цветкова О. А., 2005, Augusti A.G., 2003, Eickhoff P., 2008, Samy N., 2010, Куйбышева Н.И., 2007, Agusti A., 2012, Papaioannou A.I., 2009, Vestbo J., 2010, Rosenberg S.R., 2012, Dickens J.A., 2011, Eagan T.M., 2012, Lomas D.A., 2009). Также доказано, что системное воспаление сохраняется и вне обострения ХОБЛ (Антонюк М.В., 2009, Верткин А.Л., 2014, Прозорова Г.Г., 2009, De Torres J.P., 2006, Симонова И. Н., 2016).

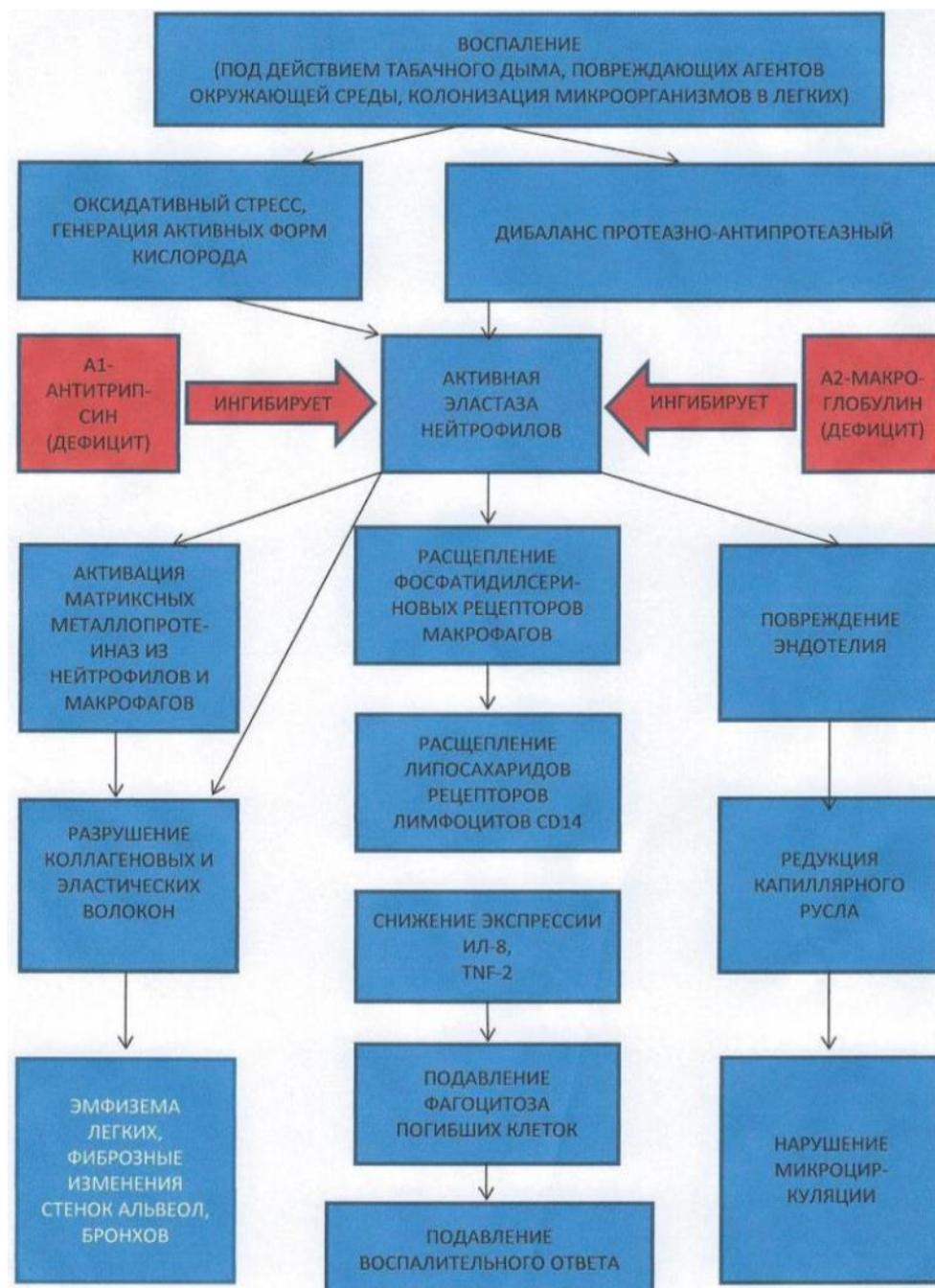
Теория «протеазно-антипротеазного дисбаланса» основана на работах шведских исследователей С.В. Laurell и S. Eriksson (Laurell C.B., Eriksson S., 1963). Эластаза является сериновой протеиназой и встречается в основном в полиморфноядерных нейтрофильных гранулоцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках. Активность нейтрофильной эластазы регулируется системой протеиназных ингибиторов. Наибольшее значение имеют альфа1-протеиназный ингибитор ( $\alpha$ 1-антитрипсин,  $\alpha$ 1ПИ) и  $\alpha$ 2-макроглобулин ( $\alpha$ 2МГ). Снижение уровня ингибиторов ведет к неконтролируемой активации эластазы и, следовательно, способствует воспалительной реакции (Букреева Е.Б., 2002, 2003, 2004, Shapiro S.D., 2004). Фрагменты эластина – субстрата действия НЭ – действуют на макрофаги и нейтрофилы как мощные хемотаксические агенты и поэтому самостоятельно поддерживают воспаление. Именно поэтому действие эластазы распространяется на значительные участки ткани и усугубляет локальный дефицит антипротеиназ (Шмелев Е.И., 2003, Shapiro S.D., 2004). По данным ряда авторов у больных ХОБЛ в мокроте достоверно увеличивается активность эластазы и снижается активность  $\alpha$ 1П и  $\alpha$  2МГ. Кроме того, степень указанных изменений зависит от тяжести процесса и наиболее выражена при четвертой степени заболевания (Ямкина и соавт., 2005, Агапова Ю.Р., 2013, 2014). В ряде работ указано, что курение способствует значительному высвобождению эластазы из нейтрофилов (Abboud R.T., 2008, Gueders M.M., 2006, Shapiro S.D., 2003,

Невзорова В.А., 2011, Акбашева О.Е. 2007). Активность ингибиторов и протеиназ увеличивается и. Повышение активности  $\alpha 1$ ПИ может защищать клетки бронхов от апоптоза в ответ на воздействие табачного дыма (Чучалин А.Г., 2008, Смотрова А.А., 2008, Черногорюк Г.Э., 2010). Однако чрезмерное высвобождение эластазы может превысить ингибирующие возможности  $\alpha 1$ ПИ. Это приведет к увеличению количества нейтрофильной эластазы и усугублению эффектов ее действия. Выявлено, что концентрация комплекса эластаза/ $\alpha 1$ ПИ коррелирует с уровнем фермента.

Для оценки роли НЭ в патогенезе ХОБЛ необходимо понимать ее действие на эпителий и эндотелий. Так, если эпителиальные клетки дыхательных путей устойчивы к цитотоксическому действию эластазы, то эндотелиальные клетки мелких сосудов при недостаточном количестве ингибиторов неизменно подвергаются лизису (Chung Y., 1991, Kerckmar C.M., 1993). Кроме того, эластаза, расщепляя поверхностные протеины и рецепторы липополисахаридов, ухудшает межэндотелиальные связи и снижает воспалительный ответ на внедрение микроорганизмов (Harlan J.M., 1981, Аверьянов А.В., 2007).

Известна литическая активность нейтрофильной эластазы в отношении цитокинов воспаления (IL-1P, IL-2, IL-6, TNFa). Описана способность нейтрофильной эластазы *in vitro* блокировать 1-й и 3-й рецепторы комплемента, что снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, а также подавляет их адгезивные свойства (Аверьянов А.В., 2007).

Снижение воспалительного ответа на внедрение микроорганизмов является результатом уменьшения экспрессии интерлейкина-8 и ФНО А. Это обусловлено тем, что нейтрофильная эластаза расщепляет рецепторы главных компонентов бактериальной стенки – липополисахаридов CD14 (Агапова Ю.Р., 2014) (Рисунок 1).



**Рисунок 1 – Схема протеазной агрессии в патогенезе ХОБЛ с участием нейтрофильной эластазы**

Однако на протеазно-антипротеазный дисбаланс влияет не только выработка нейтрофилами эластазы. Воспаление вызывает еще и нарушение баланса между различными протеазами. Так, сериновые протеазы и матриксные металлопротеиназы работают во взаимодействии. Нейтрофильная эластаза является индуктором активности матриксных

металлопротеиназ, выделяющихся в межклеточное пространство в неактивной форме. Особенно выделяют потенцирующее действие НЭ на ММП-12 – макрофагальную эластазу. Различные протеазы могут вносить свой вклад в инактивацию эндогенных ингибиторов других проММП (Abboud R.T., 2008, Gueders MM., 2006).

Металлсодержащие протеиназы продуцируются нейтрофилами (ММП-8, ММП-9) и макрофагами (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-12) (Saunders W.B., 2005). Отмечено, что ММП-12 участвует в развитии эмфиземы, которая индуцируется сигаретным дымом. В свою очередь, ММП подавляют активность а1АТ, что увеличивает активность эластазы (Shapiro S.D.,1999). Участие в патогенезе ХОБЛ подтверждено для ММП-1,2,9,8,12, их уровень повышен у пациентов с ХОБЛ (Atkinson J.J., 2003, Morris A., 2008, Abboud R.T.,2008).

Как известно, в сигаретном дыме содержится большое количество свободных радикалов. Кроме того, они образуются в организме при активации нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Поэтому, агрессивное воздействие свободных радикалов при курении приводит к дисбалансу в системе «оксиданты-антиоксиданты» (Григорьева Н.Ю. 2011, Barnes P.J.,2000, Постникова Л.Б., 2005, Петрова И. В. , 2013, Пахтусова И.Н., 2000, Barnes P.J., 2004, Ohnishi K.,1998, Nadeem A.,2005,Макарова Е.В., 2015). Свободные радикалы стимулируют выработку биологически активных веществ, таких как TNF $\alpha$  и IL-8, которые провоцируют активацию нейтрофилов. Так замыкается порочный круг. Помимо цитокинов процессы пероксидации инициируют бронхоспазм и сгущение мокроты путем активации выработки гистамина и серотонина. Это обычно приводит к увеличению тяжести заболевания. В процессе окислительного стресса участвуют не только лейкоциты, но и эритроциты и тромбоциты (Мишина Н.А.,2010, Мирсаева Г.Х., 2013).

Действие активных кислородных метаболитов контролируется системой антиоксидантов, которая представлена: каталазой,

супероксиддисмутазой, восстановленным глутатионом, глутатионпероксидазой, витамином Е и другими. При ХОБЛ происходит снижение содержания уровня этих веществ. Данный процесс обусловлен истощением антиоксидантной защиты при длительно протекающем окислительном стрессе (Назифуллин В. Л., 2007, Петрова И. В., 2013, Пахтусова, И.Н., 2000, Nadeem A.,2005, Мирсаева Г.Х., 2013, Сюрин С.А., 2007, Макарова Е.В.,2015, Ганцева Х.Х.,2010). Эффекты оксидативного стресса разнообразны. Происходит инактивация антипротеиназ, инициируется эндотелиальная дисфункция, происходит ремоделирование сосудов и фиброз (Boulet L.P.,2007, Задионченко В.С.,2007, Ковальская Е.А., 2000, Вознесенский Н.В., 2004).

Доказано, что свободно-радикального окисление нарушается и у курильщиков в доклиническую стадию (Макарова Е.В.,2015, Петрова И. В., 2013). Выявлена корреляция между тяжестью заболевания и уровнем продуктов пероксидации в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха. (Анаев Э.Х., 2002, Назифуллин В.Л., 2007, Мишина Н.А., 2009, 2010, Мирсаева Г.Х., 2013, Сюрин С.А., 2007). Все это делает возможным использование биомаркеров окислительного стресса в качестве методов мониторинга состояния больного.

#### **1.4 Участие цинка в патофизиологии ХОБЛ**

По современным представлениям цинк в организме человека играет важную роль, так как является единственным незаменимым металлом, представленным в каждом классе ферментов. Анализ генома человека показывает, что цинк взаимодействует с более чем 1500 энзимов (Torshin I.Yu., 2009).

Референтные значения концентрации общего цинка в плазме взрослого человека составляют  $16,6 \pm 6,2$  мкМ. На пул цинка в плазме крови существенное влияние оказывает его поступление с пищей и ряд других факторов. Так, его уровень снижается после приема пищи, при инфекционных и воспалительных процессах.

Цинк в плазме крови представлен двумя пулами: общим и лабильным (свободным) (E. Kelly, 2011). Концентрация свободного  $Zn^{2+}$  составляет около 1-3 нМ. Почти весь цинк связан с высокомолекулярными соединениями плазмы. При этом 75 - 90% общего цинка плазмы, связанного с сывороточным альбумином, является обмениваемым пулом цинка. Эта фракция регулирует количество свободного цинка плазмы и метаболически активна. Менее 1% общего цинка плазмы связано с низкомолекулярной фракцией, которая в основном содержит комплексы цинка с аминокислотами - гистидином и цистеином. Остальные 10-20% цинка плазмы плотно связаны с  $\alpha$ 2-макроглобулином, составляя основу необмениваемого цинка в плазме, и ретинол-связывающим белком (около 2%) (Шейбак В. М., 2015).

В транспортировке цинка важную роль играют белки металлотеонеины. Отмечено, что при увеличении концентрации цинка концентрация металлотеонеинов повышается кратковременно, то есть эти белки транспортируют цинк в нормальных физиологических условиях. При патологии этих белков теряют основную роль в транспортировке цинка.

Доказано, что альбумин является основным транспортером  $Zn^{2+}$  в плазме млекопитающих, он переносит две трети метаболически активного цинка (Oetl K., 2007). Более того, содержание цинка в плазме коррелирует с уровнем альбумина (Авцын А.П., 1991).

Цинк выполняет антиапоптотическую функцию путем реализации защиты клеток от оксидативного стресса (входя в состав  $Zn$ -СОД, GSH-трансферазы). Как известно, железо и медь, являются прооксидантными микроэлементами, ингибируя ГАДФ-оксидазу. Цинк же, в свою очередь, подавляет их всасывание. Также во внутренней оболочке ядерной мембраны обнаружены  $Zn^{2+}$  каналы, которые регулируют концентрацию  $Zn^{2+}$  в ядре и защиту ядерных факторов от повреждающего действия (Осипова Л.С., 2013).

Цинк, связываясь с белками-переносчиками (глобулинами), изменяет их конфигурацию и влияет на обеспечение иммунорегуляторного баланса. Некоторые исследования подтверждают важнейшую роль катионов цинка в

функционировании цитокинов (Rink L.,2000, Overbeck S.,2008, Чекнев С.Б.,2010). Значимость нормального уровня цинка в обеспечении иммунологической реактивности при обструктивных заболеваниях легких показана в исследованиях Ухтеровой (2010), Геранюшкиной (2005), Карзаковой (2005), León-Espinosa de los Monteros MT(2000). Цинк входит в состав некоторых ферментов, обеспечивающих патогенез ХОБЛ. Установлено, что дефицит цинка ухудшает синтез СОД, что приводит к увеличению выраженности оксидативного стресса (Black R.E.,2003, Prasad A.S., 2014, Ranasinghe P., 2015). ММП, обеспечивающие протеолиз, синтезируются в виде препроферментов. N-концевой домен которых содержит цинк, а С-концевой домен отвечает за связь с субстратом и ингибиторами ММП. Активность ММП находится под постоянным контролем. Синтез ММП зависит от экспрессии их генов. На уровне транскрипции синтез ММП контролируется, в частности, цитокинами, активно продуцируемыми при ХОБЛ). Активная форма образуется каскадно после взаимодействия с различными протеиназами (плазмином, мембранной ММП, желатиназой А и др.). Активное функционирование ММП зависит от активаторов и ингибиторов. В патологических условиях наблюдается дисбаланс между специфическими белками за счет инактивации ингибиторов под действием трипсина, химотрипсина, стромелизина-3 и эластазы нейтрофилов, что повышает активность ММП и усугубляет патофизиологические процессы (Вавилова Т.П.,2008).

Таким образом, микроэлемент цинк участвует в патогенезе ХОБЛ в разных аспектах. Он входит в состав ферментов, обеспечивающих экспрессию генов, защиту от оксидативного стресса, баланс в системе «протеолиз-антипротеолиз». Именно поэтому, содержание цинка в организме является показателем, который отражает инициацию и прогрессирование реакций, направленных на формирование ХОБЛ в организме.

### 1.5 Ранняя диагностика и профилактика ХОБЛ

В настоящее время основная диагностика хронической обструктивной болезни легких выполняется врачами первичного звена (Чучалин А.Г., 2009, Зыков К.А., Соколов Е.И., 2013, Agusti A, Calverley P, Celli B., 2011, Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н., 2014, Аканова К.К., Бегимбетова Р.С., 2013, Белевский А.С., Визель А.А., 2015, GOLD 2014, Enright P. L., Studnicka M., 2005, Price D., Crockett A, 2009, Суханова Г.И., 2004). Согласно положениям глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких главным патофизиологическим критерием наличия хронической бронхиальной обструкции является прогрессирующее ограничение воздушного потока (GOLD 2014). Именно поэтому диагностика ХОБЛ строится на выявлении клинических симптомов и подтверждении бронхиальной обструкции с помощью спирометрии. Многие авторы подтверждают эффективность использования спирометрии для диагностики на амбулаторном этапе (Ulrik C. S., 2011, Buffels J., 2004, Tuomisto L., 2008, Licskai C. J., 2012, Kim JK, 2016, Sau Nga Fu, 2016, Dennis S, 2016, Похазникова М.А., 2014, Соловьев К.И., 2012).

Однако на пути успешного преодоления проблемы гиподиагностики этого заболевания есть ряд барьеров. Прежде всего, у ряда больных длительное время сохраняется удовлетворительное состояние и отсутствуют жалобы. (Аканова К.К., Бегимбетова Р.С., 2013, Soriano JB, 2009, Колосов В.П., 2014). Кроме того, нередко врачи испытывают затруднения в проведении и расшифровки протоколов исследования функции внешнего дыхания (Enright P. L., Studnicka M., 2005, 2008, Derom E., 2008, Strong M., 2014, Е.В. т, 2007, Walters J. A., 2011, Bourbeau J, 2008 Aisanov Z., 2012, Jones R.C.M., 2009, Chavez P.C., 2009, Айсанов З.Р., 2014, Giraud V, 2016, Haroon S, 2015, Похазникова М. А., 2011). Одной из проблем является игнорирование повторных консультаций пациентами из групп риска (Kølner-Augustson L, 2015). В тоже время остается нерешенной проблема отбора лиц, нуждающихся в проведении спирометрии (Kim JK, 2016, Weiss G, 2017,

Овакимян К.В., 2013, Bakke P. S., 2011). Ряд исследований подтверждают постулат о том, что спирометрия не всегда достоверно отражает реальную клиническую картину заболевания (Vestbo J, 2011, Agusti A, 2010, Jones PW, 2009).

Верным шагом на пути преодоления приведенных затруднений некоторые исследователи считают использование при диагностике ХОБЛ на амбулаторном этапе опросников (Louise C Dixon, 2016, Овакимян К.В., 2013, Хроническая обструктивная болезнь легких..., 2004, Хелимская И.В., 2009, Астафьева Н.Г., 2012, Vrbica Ž, 2016, Бродский М.С., 2012). Заполнение опросников не занимает много времени, но при этом позволяет оценить симптомы, имеющиеся у пациента.

Поскольку симптомы достаточно широко распространены, Европейское респираторное общество (European Respiratory Society) рекомендует использовать на амбулаторном этапе именно опросники. Достоинством использования опросников при ранней диагностике ХОБЛ являются простота использования, дешевизна, минимизация временных затрат. Также они могут использоваться при наличии противопоказаний к проведению исследования функции внешнего дыхания.

Приведем ряд наиболее часто используемых для выявления респираторных симптомов опросники: опросник Американского торакального общества и отделения легочных заболеваний Института здоровья 1978 г. (American Thoracic Society and Division of Lung Disease of the National Institute of Health questionnaire-78), опросник Международного союза борьбы с туберкулезом и легочными заболеваниями 1984 г. (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease questionnaire 84), опросник Британского медицинского исследовательского совета 1986 г. (British Medical Research Council questionnaire-86), опросник Европейского общества угля и стали 1987 г. (European Coal and Steel Community questionnaire 87), опросник Европейского сообщества по респираторным заболеваниям 1994 г. (European Community Respiratory Health Survey questionnaire 94) (Овакимян К.В., 2013).

Опросник Британского медицинского исследовательского совета (British Medical Research Council questionnaire) первым получил широкую известность. В первой редакции он содержал несколько вопросов о наличии свистящего дыхания, далее в нем появились вопросы, помогающие выявить наличие бронхиальной астмы (Tore'n K.,1993). В 70-х годах XX века Британским медицинским исследовательским советом был разработаны опросник Европейского сообщества угля и стали (European Coal and Steel Community questionnaire-87) и опросник Американского торакального общества и факультета заболеваний легких Национального института здравоохранения 1978 г. (American Thoracic Society and Division of Lung Disease of the National Institute of Health questionnaire-78). В России на основании анкеты Европейского объединения угля и стали был разработан стандартизированный опросник, использованный для проведения исследования «Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения ХОБЛ в крупном промышленном центре Среднего Поволжья» (Бабанов С. А.,2008). В ходе исследования на основе ответов респондентов на вопросы о респираторных жалобах, характеристике табакокурения; наследственной предрасположенности к заболеваниям легких; перенесенных бронхолегочных и соматических заболеваниях; районе проживания; профессиональном анамнезе; частоте употребления алкоголя, а также проведения углубленного клинико-функционального обследования, определены факторы, достоверно оказывающие влияние на риск развития хронической обструктивной болезни легких.

В Голландии и Бельгии у пациентов, у которых никогда не были диагностированы ХОБЛ или БА, имеющих при этом одним или более респираторным симптомом, был использован опросник для выявления пациентов с повышенным риском обструкции дыхательных путей (Kotz D.,2007). Такой вопросник применялся для анкетирования курильщиков в возрасте 40–70 лет с анамнезом курения более 10 пачка/лет. Однако при его использовании был определен низкий показатель специфичности в

отношении выявления ХОБЛ (чувствительность 89,2%, специфичность 24,4%). Именно поэтому данный опросник не рекомендован к использованию для выявления пациентов с повышенным риском обструкции дыхательных путей.

Опросник для выявления ХОБЛ в популяции (COPD-PSTM Questionnaire) содержит вопросы о наличии и характеристиках респираторных симптомов (*Martinez F. J., 2008*). В процессе исследования в штате Мичиган была определена достоверная значимость некоторых вопросов анкеты в прогнозировании обструктивных изменений, сопровождающих ХОБЛ. Опросник обладает чувствительностью 59,6%, специфичностью — 83,2%.

Исследователями Великобритании и США был разработан опросник для выявления ХОБЛ у курящих и бывших курильщиков (*Price D. B., 2006*). Опросник включает в себя 52 вопроса, при этом 8 из них значимы при диагностике ХОБЛ. Чувствительность опросника составила 80,4%, специфичность — 72,0%. Однако опросник не предназначен для использования некурящими пациентами. Кроме того, его использование на этапе ПМСП нерационально ввиду большого количества вопросов.

Опросник, предназначенный для дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА (Symptom Based Questionnaire for Differentiating COPD and Asthma), включает 9 статистически значимых пунктов, обладает чувствительностью равной 72,0%, специфичностью — 82,7%. Его использование рекомендовано для использования на этапе ПМСП (*Mark L. Levy, 2006*). Он позволяет учесть наличие факторов риска ХОБЛ, а также провести дифференциальную диагностику ХОБЛ с другими хроническими обструктивными заболеваниями. Необходимо заметить, что анализ этого опросника в РФ пока не проводился.

Вопросник по оценке респираторного здоровья направлен на определение риска постановки диагноза ХОБЛ. В нем содержатся вопросы о статусе курения, о наличии и характеристиках респираторных симптомов.

После анализа ответов пациент, в зависимости от количества набранных баллов, попадает в одну из трех групп с низким, умеренным или высоким риском диагноза ХОБЛ. Вопросник позволяет осуществить отбор лиц, нуждающихся в спирометрии. Заполнение вопросника реально на этапе ПСМП, однако требует временных затрат и консультации медработника в случае возникновения сложностей. Валидность данного опросника подтверждается тем, что вероятность, подсчитанная при его использовании, сопоставима с результатами спирометрического исследования – стандартом диагностики ХОБЛ (Астафьева Н.Г., 2012).

Следует отметить, что использование опросников позволяет минимизировать временные и материальные затраты, определить необходимость в консультации узких специалистов, проведении спирометрического исследования. Однако зачастую, заполнение опросников требует контроля медицинских работников, а также использование нескольких анкет для дифференциальной диагностики.

В настоящее время для ранней диагностики ХОБЛ предлагается комбинация опросников и ряда инструментальных и лабораторных обследований. Так, определение веществ-маркеров ХОБЛ позволяет оценить патофизиологические изменения, а использование методов функциональной диагностики – клинические проявления болезни. Однако зачастую эти методы требуют значительных материальных затрат, специального оснащения, консультаций узких специалистов. Это снижает вероятность использования их в качестве скрининговых.

Методы диагностики, разработанные на сегодняшний день, позволяют оценить изменения при ХОБЛ, затрагивающие разный уровень организации: от генного и молекулярного до системного. Идентифицированы гены, определяющие предрасположенность к развитию хронической обструктивной болезни легких (Liu Z, 2016, Веселовская М.В., 2007, Байнак О.В. с соавт., 2005).

Анкерсмит Ян Хендрик для диагностики ХОБЛ предложил использовать определение количества белков теплового шока и определение количества рецептора 4 интерлейкина-1 (ST2) или гистон-связанных-ДНК-фрагментов (Hendrik Jan Ankersmit, 2012).

Предложенные методы достаточно специфичны, однако внедрение их в амбулаторную службу не представляется реальным. Не разработаны критерии для отбора лиц для проведения данных исследований

Активно разрабатываются инструментальные методы ранней диагностики ХОБЛ. Описаны способы прогнозирования развития ХОБЛ у людей, не имеющих функциональных признаков бронхиальной обструкции, путем определения функциональных спирометрических показателей, выявления специфических клинических симптомов и факторов риска (Граймалова Е.В., 2007) по иммунологическим параметрам (Афлятуновой С.Ф., 2011).

В качестве диагностических маркеров раннего поражения бронхолегочной системы предложено также использовать бодиплетизмографию (Захарова И.А., 2014), комбинацию бодиплетизмографии с определением уровня серотонина в крови (Камалова Л.М., 2014), спиральную компьютерную томографию (Марченко Я.В., 2102, Liu Z, 2016, Горбунов Н. А., 2011, Завадовская В.Д., 2004, 2006, Бурдюк О.В., 2103., 2011, Moroni С., 2001, Webb W. Richard, 2000, Родионова О.В., 2006), анализ показателей вентиляционно-перфузионной пульмосцинтиграфии (Лишманов Ю.Б., 2012), измерение температуры выдыхаемого воздуха (Хелимская И.В., 2010, Labor M, 2016), компьютерную дермографию (Суханова Г.И., 2004, 2011).

Однако, все инструментальные методы требуют специальной аппаратуры для проведения исследования, а также консультаций врачей узких специальностей. На современном этапе организации здравоохранения в нашей стране данные недостатки являются критическими. Кроме того, затруднения могут возникнуть при оценке доклинических изменений. Также

отсутствуют критерии отбора лиц для проведения этих исследований. Не решен вопрос дифференциальной диагностики поскольку методы неспецифичны.

В настоящее время внимание исследователей обращено на поиск вещества, которое будет служить специфическим маркером ХОБЛ (Borrill Z.L., Koczulla A.R., 2012, Gerritsen W.B., 2005, Hurst J.R., 2006, Papaioannou A.I., 2010). Особое внимание уделяют методам измерения в выдыхаемом воздухе и его конденсате таких биомаркеров, как оксид азота, монооксид углерода, этан, летучих органических веществ, метаболитов арахидоновой кислоты (Montuschi P., 2001, Liu J., 2007, Corradi M., 2001, Paredi P., 2000, Moser B., 2005, Montuschi P., 2003, Antczak A., 2012, Biernacki W.A., 2003, Papi A., 2006) – Для этого используются методы постгеномных технологий: иммуноферментный твердофазный анализ, масс-спектрометрия, метаболомный анализ (Gerritsen W.B., 2005, Taylor D.R., 2011, Hoffmeyer F., 2009, Lin J.L., 2010, Родионов А.А., 2007, Fens N., 2009, Анохина Т.Н., 2012).

Для ранней диагностики ХОБЛ должен быть использован метод, который не затруднит работу амбулаторной службы. Это должно быть быстрое и не требующее специальной аппаратуры исследование, которое позволит определить лиц с высоким риском развития ХОБЛ для направления на консультацию к узкому специалисту. В то же время метод должен быть достаточно специфичным – отражать патогенетические изменения в организме обследуемого. Наиболее обосновано использование комбинированного метода. Опросник позволит определить факторы риска заболевания, а специфический маркер отразит течение заболевания. Автоматизированный расчет риска развития ХОБЛ с учетом наиболее значимых параметров анкеты является менее дорогостоящим и более доступным методом диагностики.

Применение компьютерных программ в ранней диагностике и профилактике заболеваний закреплено нормативно-правовыми актами, позволяет использовать диагностические стратегии (Я.В. Мишланов, 2016).

На сегодняшний день компьютерные программы созданы для диагностики нарушений врачами различных специальностей: неонатологов (Клименко Т.М., 2014), офтальмологов (Баланин С.В., 2006), неврологов (Гаранина Е.С., 2013), онкологов (Одинцов В.А., 2015), фтизиатров (Немков А.Г., 2012), хирургов (Винник Ю.С., 2014).

В.Ю. Мишлановым описан электронный ресурс «Электронная поликлиника», который показал эффективность при использовании его в диагностике внебольничной пневмонии, рака легкого и обструктивных заболеваний (Мишланов В.Ю., 2016). А.В. Будневским апробировано использование программы «Система мониторинга пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» и подтверждена ее эффективность для мониторинга и оценки лечения пациентов (Будневский А.В., 2013).

Скрининговая компьютерная программа, позволяющая оценить наличие факторов риска у пациента, а также учесть уровень патофизиологических изменений, представляется наиболее оптимальным методом ранней диагностики ХОБЛ на амбулаторном этапе.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось в 2015 – 2018 гг. на кафедрах поликлинической терапии и общей врачебной практики (заведующая кафедрой – профессор, доктор медицинских наук А.А. Зуйкова) и биологии (заведующий кафедрой – профессор, доктор медицинских наук А.Н. Пашков) ФГБОУ ВО Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко (ректор – профессор, доктор медицинских наук И.Э. Есауленко), на базе пульмонологического отделения БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №8» (главный врач – кандидат медицинских наук С.С. Попов) и ООО «Медицинский центр профессиональной патологии» (главный врач В.Н. Чурляев).

### **2.1. Клиническая характеристика участников исследования**

В исследовании приняли участие 150 человек, из них 42 пациента с хронической обструктивной болезнью легких, госпитализированных в течение 2015-2017 гг. в пульмонологическое отделение БУЗ ВО «ВГКБ СМП №8» и 108 здоровых лиц, проходивших профилактический медицинский осмотр в ООО «МЦПП» в 2016-2017 гг. Все пациенты заполняли информированное согласие на диагностические мероприятия. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании клинических рекомендаций по ХОБЛ 2014 г. и в соответствии с положениями Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10).

Критерием исключения из исследования являлось наличие сопутствующих заболеваний как в фазе обострения, так и в стадию ремиссии (для верификации влияния курения на определяемые показатели).

Диагноз ХОБЛ у всех пациентов был установлен ранее и подтвержден анамнестическими данными, данными объективного обследования, результатами лабораторных (общеклинических и биохимических) и

инструментальных методов исследования на основании клинических рекомендаций по ХОБЛ 2014 г. и в соответствии с положениями Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ – 10).

## 2.2 Дизайн исследования

Исследование проводилось в 3 этапа. Первый этап предусматривал анкетирование (пациенты с ХОБЛ заполняли стандартизированные опросники, предложенные российским респираторным обществом на основе рекомендаций рабочей группы GOLD – шкала Medical Research Council Scale (MRC) Dyspnea Scale для оценки одышки, САТ (оценочный тест ХОБЛ) а также клинический опросник по ХОБЛ (CCQ), здоровые лица заполняли специально разработанную анкету), спирометрию, а также однократное определение в сыворотке крови общего цинка, его свободной и связанной фракции, уровня альбумина, нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы у лиц с ХОБЛ и здоровых с разным статусом курения и определение корреляционных связей между исследуемыми показателями и ФВД. Далее, на втором этапе, на основании полученных данных производился регрессионный анализ для создания прогностической модели. Прогностическая модель, полученная на втором этапе, легла в основу скрининговой компьютерной программы на третьем этапе исследования (Рисунок 2).



**Рисунок 2 – Дизайн исследования**

Для осуществления поставленных задач в ходе исследования производилось разделение обследуемых на группы. Первоначально было выделено 2 группы: 1 группа – 30 пациентов с ХОБЛ, 2 группа – 90 здоровых лиц. Проведенное анкетирование позволило разделить здоровых лиц на курящих (60 человек) и некурящих (30 человек). Далее на основании результатов проведенной спирометрии курящие были разделены на 2 группы: 30 лиц с минимальными нарушениями функции внешнего дыхания и 30 лиц с сохранной ФВД.

Согласно Клиническим рекомендациям по использованию метода спирометрии пульмонологического общества РФ нормальными значениями показателя  $ОФВ_1$  % от должного принято считать более 80%. Постановка диагноза ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD происходит при снижении этого показателя ниже 70%. Результаты спирометрии здоровых лиц соответствовали нормальным значениям, однако у 25 пациентов показатель  $ОФВ_1$  % от должного находился в пределах от 70 до 80%, что явилось предпосылкой для формирования группы лиц с минимальными нарушениями ФВД.

При проведении профилактического медицинского осмотра у 5 курящих пациентов, предъявляющих жалобы на кашель, выявлено снижение показателя  $ОФВ_1$  % от должного менее 70%. Ввиду этого, данные пациенты были отнесены к группе 1 (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ).

Перераспределение пациентов на этапе анализа показателей спирометрии позволило окончательно сформировать группы для проведения анализа результатов первого этапа исследования (Рисунок3).



**Рисунок 3 – Схема распределения участников исследования на первом этапе исследования**

На третьем этапе для проверки эффективности разработанной компьютерной скрининговой программы обследовались 30 лиц: 12 больных ХОБЛ и 18 здоровых лиц.

### 2.2.1 Характеристика участников исследования

На первом этапе были сформированы 4 группы обследуемых:

**1 группа** – 35 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 38 до 67 лет (средний возраст  $55,8 \pm 6,78$  лет), из них 25 мужчин и 10 женщин.

**2 группа** – 25 курящих лиц с минимальными нарушениями ФВД в возрасте от 36 до 54 лет (средний возраст  $45,6 \pm 5,79$  лет), из них 20 мужчин и 5 женщин.

**3 группа** – 30 курящих лиц с сохранной ФВД в возрасте от 28 до 58 лет (средний возраст  $41,8 \pm 7,97$  лет), из них 17 мужчин и 13 женщин.

**4 группа** – 30 некурящих лиц в возрасте от 26 до 56 лет (средний возраст  $42,4 \pm 9,31$  лет), из них 7 мужчин и 23 женщины.

На втором этапе было сформировано **2 группы** обследуемых:

**1 группа** – 12 курящих пациенты с ХОБЛ в возрасте от 47 до 68 лет (средний возраст  $54,25 \pm 8,5$  лет), из них 9 мужчин и 4 женщины.

**2 группа** – 18 курящих лиц в возрасте от 45 до 69 лет (средний возраст  $55,3 \pm 7,7$  лет), из них 8 мужчин и 10 женщин.

### **2.2.2 Клинические методы обследования лиц, принявших участие в исследовании**

Проведение клинического обследования включало опрос, осмотр, объективные методы исследования пациента.

При опросе учитывались жалобы, время первого появления симптомов. При физикальном исследовании отмечались отклонения от нормы при проведении аускультации.

### **2.2.3 Анкетирование лиц, принявших участие в исследовании**

Пациенты с верифицированным диагнозом ХОБЛ при поступлении отвечали на вопросы следующих опросников: шкала Medical Research Council Scale (MRC) Dyspnea Scale для оценки одышки, САТ (оценочный тест ХОБЛ), а также клинический опросник по ХОБЛ (CCQ).

Шкала Medical Research Council Scale (MRC) Dyspnea Scale используется для оценки одышки и предполагает градацию ее тяжести по степеням: от 0 степени (одышка не беспокоит) до 4 – очень тяжелой (одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома) .

Опросник САТ (оценочный тест ХОБЛ) используется для оценки влияния симптомов ХОБЛ на жизнь пациентов. Предполагает оценку самочувствия пациента на данный момент по пятибалльной шкале в ходе ответов на вопросы о наличии кашля, мокроты, чувства сдавления в грудной клетке, одышки, ограничении повседневной деятельности, сне и энергии.

Оценка влияния заболевания на жизнь пациентов осуществляется путем подсчета баллов. Градация результатов следующая: 0 – 10 баллов – незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, 11 – 20 баллов – умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, 21 – 30 баллов – сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента, 31 – 40 баллов – чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента.

Клинический опросник по ХОБЛ (CCQ) позволяет дать качественную и клиническую характеристику симптомам за 1 день и за последнюю неделю. Итоговый результат исчисляется из суммы баллов, полученных при ответе на все 10 вопросов (от 0 до 6), и разделенной на 10. При значении  $<1$  – симптомы оцениваются как невыраженные, а при  $\geq 1$  – выраженные, т.е. оказывающие влияние на жизнь пациента.

Здоровые лица заполняли специально разработанную анкету, включающую вопросы о возрасте, наличии сопутствующей патологии, респираторных симптомов – кашля, одышки, а также о статусе курения. В случае положительного статуса курения запрашивались данные, необходимые для расчета индекса курения – стаж курения и количество выкуриваемых сигарет в день. При отрицании активного курения задавался вопрос о курении в прошлом, а также о присутствии в ближайшем окружении (дома, на работе, на улице) активных курильщиков (приложение 1).

#### **2.2.4 Спирометрия**

Всем принявшим участие в исследовании лицам проводили исследование функции внешнего дыхания. Определялись следующие параметры: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> % от должного и ФЖЕЛ % от должного с последующим расчетом индекса Генслера – отношения ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ.

Спирометрия пациентам с ХОБЛ проводилась с использованием спироанализатора «Диамант –С», а здоровым лицам - Спиротест УСПЦ–1 (производства Россия).

## **2.2.5 Специфические лабораторные методы исследования**

### **2.2.5.1 Метод определения катионов цинка**

Измерение общего уровня цинка производилось калориметрическим методом на приборе RAL Clima MC – 15 с использованием наборов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (производство – Россия). В опытной пробе к 1,0 мл монореагента добавляли 0,05 мл сыворотки крови, в калибровочной пробе – 0,05 мл калибратора и в холостой пробе – 0,05 мл бидистиллированной воды. Далее фотометрировали при длине волны равной 560 нм и производили расчет по следующей формуле:

$$C = A_{оп}/A_{кал} \times 30,6 \text{ [ мкмоль/л]} \quad (2.1)$$

где:  $A_{оп}$  – адсорбция опытной пробы,

$A_{кал}$  – адсорбция калибровочной пробы,

30,6 мкмоль/л – концентрация цинка в калибраторе

Референтные значения: 7 – 23 мкмоль/л.

Для определения концентрации несвязанных с белками катионов цинка проводили предварительное осаждение белков сыворотки крови равным объемом 15% раствора трихлоруксусной кислоты.

### **2.2.5.2 Метод определения уровня альбумина**

Измерение уровня альбумина производилось калориметрическим методом на приборе RAL Clima MC – 15 с использованием наборов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (производство – Россия). В опытной пробе к 2,0 мл монореагента добавляли 0,01 мл сыворотки крови, в калибровочной пробе – 0,05 мл калибратора и в холостой пробе – 0,01 мл дистиллированной воды. Далее фотометрировали при длине волны равной 628 нм и производили расчет по следующей формуле:

$$C = A_{оп}/A_{кал} \times 60 \text{ [ г/л]} \quad (2.2)$$

Где:  $A_{оп}$  – адсорбция опытной пробы,

$A_{кал}$  – адсорбция калибровочной пробы,

30,6 мкмоль/л – концентрация альбумина в калибраторе

Референтные значения: 35 – 50 г/л.

### **2.2.5.3 Метод определения уровня активности супероксиддисмутазы**

Определение уровня активности СОД производилось на приборе Spekol Carl Zeiss Epa с хемилюминисцентной приставкой. К 2,7 мл буфера добавляли 70 мкл люминола, 70 мкл метионина, 80 мкл рибофлавина 3 мкл сыворотки крови (3 мкл дистиллированной воды в контроле).

Расчет производился по формуле:

$$\% \text{ гашения} = 100 - \text{опыт} * 100 / \text{контроль} \quad (2.3)$$

### **2.1.5.4 Метод определения уровня нейтрофильной эластазы**

Уровень нейтрофильной эластазы определялся иммуноферментным методом на приборе SUNRISE, Tecan (производство – Австрия) с помощью наборов фирмы «Bender MedSystems» производства Австрии.

## **2.3 Методы статистической обработки**

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics 17.0, Statistica 9.0. Статистическая обработка полученных данных проводилась в два этапа. На первом этапе анализировалось изменение лабораторных параметров в зависимости от принадлежности исследуемого к одной из четырех групп, которые различались по степени изменения функции внешнего дыхания. На втором этапе была разработана формула для включения в компьютерную программу определения вероятности ХОБЛ.

Для статистического анализа и описания результатов исследования на первом этапе для количественных нормально распределенных признаков были применены средняя арифметическая величина ( $X_i$  *cp*), стандартная ошибка средней ( $\Delta X_i$  *cp*), среднее квадратичное отклонение ( $s$ ). При асимметричном распределении данные представлялись в виде медианы ( $Me$ ), межквартильного интервала ( $Q$  25%,  $Q$  75%).

Для сравнения двух независимых групп количественных признаков, разделенных по одному качественному признаку, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann — Whitney U-test). Для сравнения трех и более независимых групп количественных переменных при асимметричном распределении применялся непараметрический H-тест по методу Краскела-Уоллеса (Kruskal — Wallis H-test). Различия между группами считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Для выявления вероятностной связи между двумя переменными, измеренными в количественной шкале, использовался корреляционный анализ. Т.к. во всех случаях одна из переменных неизменно не имела нормального распределения, то использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank correlation).

При использовании коэффициента ранговой корреляции тесноту связи между признаками оценивали следующим образом: коэффициенты ниже 0,3 считали показателями слабой тесноты связи; значения от 0,4 до 0,7 - показателями умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более - показателями высокой тесноты связи. Отрицательное значение коэффициента Спирмена  $r$  свидетельствует об обратной связи, положительное - о прямой связи.

#### **2.4 Разработка уравнения – основы компьютерной скрининговой программы**

При исследовании зависимости вероятности развития ХОБЛ от ряда параметров, описанных в данной работе, был применен множественный

линейный регрессионный анализ, который выполнялся в пакете программ IBM SPSS Statistics 20.0.

Анализ линейной связи между зависимой и несколькими независимыми переменными целесообразно проводить с помощью логистической регрессии. Возникновение ХОБЛ у пациента является событием, которое может либо произойти, либо – не произойти, то есть, классифицируется как дихотомическая зависимая переменная. Исходя из этого, для построения математической модели был использован метод бинарной логистической регрессии, который позволяет определять вероятность наступления события в зависимости от значений независимой переменной. В таком случае, вероятность наступления явления в конкретном случае можно определить с помощью формулы.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (2.4)$$

где  $p$  - теоретическая вероятность значения переменной,

$e$  - основание натурального логарифма 2,71...,

$z$  – уравнение регрессии,

$$z = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n, \quad (2.13)$$

$a$  – значение свободного члена уравнения,

$X_1, X_2, X_n$  – значения независимых переменных,

$b_1, b_2, b_n$  – коэффициенты логистической регрессии,

Бинарная логистическая регрессия позволяет определить вероятность наступления события в каждом конкретном случае. При этом если значение  $p$  при расчете меньше 0,5, то предполагается, что событие не наступит, если – больше, то наступит.

В ходе исследования каждый пациент исходной выборки был отнесен к одной из двух групп: «здоровые» или «больные ХОБЛ».

Перед включением показателей в регрессионную модель оценивалась значимость отличий потенциальных показателей в группах исследования.

Две группы сравнивались по значениям каждого из потенциальных предикторов. Для интервальных предикторов использовался тест Манна-Уитни, для категориальных переменных – анализ таблиц сопряженности с помощью точного теста Фишера.

Для проверки прогностической значимости модели был использован ROC-анализ. В основе ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) лежит возможность построения ROC-кривой, которую можно использовать для представления результатов бинарной классификации. Отнесение к тому или иному классу возможно благодаря *порогу*, или *точке отсечения* (cut-off value). ROC-кривая представляет собой график отражения зависимости количества верно определенных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров.

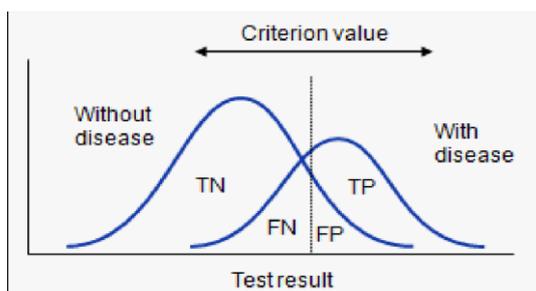
При использовании ROC-анализа все случаи будут классифицироваться как:

*TP (True Positives)* – верно классифицированные положительные примеры (истинно положительные случаи);

*TN (True Negatives)* – верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи);

*FN (False Negatives)* – положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ложноотрицательные примеры);

*FP (False Positives)* – отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ложноположительные случаи) (Рисунок 4).



**Рисунок 4 – Классификация случаев при использовании ROC – анализа**

В данном исследовании прогнозируется вероятность развития ХОБЛ, соответственно положительным исходом будет класс «пациент с ХОБЛ», отрицательным – «пациент здоров».

При ROC-анализе чаще оперируют не абсолютными показателями, а относительными – долями (rates), выраженными в процентах (Таблица 1).

**Таблица 1 – Результаты оценки достоверности диагностического теста**

Результат теста	Заболевание		Всего
	есть	нет	
Положительный результат	a	b	a+b
Отрицательный результат	c	d	c+d
Всего	a+c	b+d	a+b+ c+d

Доля истинно положительных примеров (*True Positives Rate*) – рассчитывается как отношение истинно положительных примеров к сумме истинно положительных и ложно отрицательных примеров.

$$TPR = \frac{TP}{TP+FN}. \quad (2.5)$$

где TPR доля истинно положительных примеров;

*TP* истинно положительные случаи;

*FN* ложноотрицательные примеры;

Доля ложноположительных примеров (*False Positives Rate*) определяется как отношение ложно положительных примеров к сумме истинно отрицательных и ложно положительных примеров.

$$FPR = \frac{FP}{TN+FP}. \quad (2.6)$$

где FPR доля ложноположительных примеров;

*FP* ложноположительные случаи;

*TN* истинно отрицательные примеры;

Доля истинно положительных случаев определяет диагностическую чувствительность (Sensitivity)

$$Se = TPR = \frac{TP}{TP+FN} * 100\% \quad (2.7)$$

где  $Se$  чувствительность

$TPR$  доля истинно положительных примеров;

$TP$  истинно положительные случаи;

$FN$  ложноотрицательные примеры

Чувствительность теста — его способность достоверно определять наличие данного заболевания у обследуемого лица. Тесты, обладающие высокой чувствительностью, редко классифицируют имеющих какую-либо патологию (болезнь) как здоровых лиц. В клинической практике особенно информативен отрицательный результат чувствительного теста.

Доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью определяет диагностическую специфичность (Specificity)

$$Sp = \frac{TN}{TN+FP} * 100\% \quad (2.8)$$

где  $Sp$  специфичность

$TN$  истинно отрицательные случаи

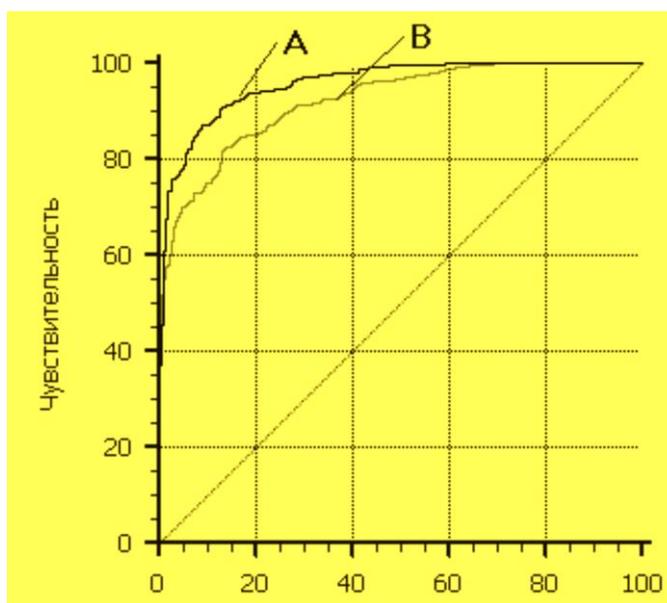
$FP$  ложно положительные примеры

Специфичность теста — это его способность достоверно определять отсутствие данного заболевания у пациента. Обычно в случае отрицательного результата высокоспецифичного теста говорят, что человек здоров. Специфичный тест наиболее информативен, когда дает положительный результат.

В основе ROC-кривой лежит график зависимости: для каждого значения порога отсечения, которое меняется от 0 до 1 с шагом  $dx$  (например, 0.01) рассчитываются значения чувствительности  $Se$  и специфичности  $Sp$ . Строится график зависимости: по оси  $Y$  откладывается чувствительность  $Se$ , по оси  $X$  —  $(100\% - Sp)$ . График часто дополняют прямой  $y = x$ .

Предсказательная способность будет выше у той модели график ROC-кривой которой лежит ближе к верхнему левому углу (доля истинно положительных результатов равна 100% - идеальная чувствительность). График прямой  $y = x$  соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов. Поэтому, чем ближе график ROC-кривой модели к диагональной линии, тем ниже ее прогностическая способность.

Сравнение эффективности прогностических моделей происходит путем их визуальной оценки. Предсказательная способность зависит от расположения кривой. Большой предсказательной способностью будет обладать модель, график которой расположен выше и левее. Так, на Рисунке 5 две ROC-кривые совмещены на одном графике. Модель «А» обладает большей прогностической способностью.



**Рисунок 5 – Сравнение предсказательной способности моделей «А» и «В»**

Показатель AUC (Area Under Curve) используется для сравнения двух прогностических моделей. Расчет AUC производится с помощью метода трапеций. Возможные значения AUC варьируют от 0 до 1,0. Однако ввиду того, что график модели всегда расположен выше положительной диагонали,

обычно говорят о вариациях от 0,5 до 1,0. Значению 0,5 соответствует «бесполезный» классификатор, а 1,0 - «идеальная» модель.

Экспертная шкала для оценки AUC позволяет определить прогностическую значимость диагностического теста (Таблица 2).

**Таблица 2 – Экспертная шкала для оценки AUC**

Интервал AUC	Прогностическая значимость диагностического теста
1,0 – 0,9	Отличная
0,8 – 0,9	Хорошая
0,7 – 0,8	Удовлетворительная
0,6 – 0,7	Посредственная
0,5 – 0,6	Неудовлетворительная
< 0,5	Абсурдная («вредная»)

Идеальная модель обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Однако на практике добиться этого невозможно, более того, невозможно одновременно повысить и чувствительность, и специфичность модели. Компромисс находится с помощью *оптимального порога отсечения* (optimal cut-off value), так как пороговое значение влияет на соотношение  $Se$  и  $Sp$ . В данном исследовании предпочтение отдавалось требованию максимальной чувствительности или балансу между чувствительностью и специфичностью, так как чувствительный диагностический тест проявляется в гипердиагностике – максимальном предотвращении пропуска больных, которые потенциально больны.

Для прогностических моделей рассчитывались прогностическая ценность теста и отношение правдоподобия (Таблица 3).

**Таблица 3 – Характеристика критериев оценки валидности прогностической модели**

Критерий	Другое название критерия	Эпидемиологический смысл
Чувствительность (sensitivity)	Истинноположительный показатель	Способность теста определять наличие данного заболевания у пациента
Специфичность (specificity)	Истинноотрицательный показатель	Способность теста определять отсутствие данного заболевания у пациента
ПЦ <sup>+</sup> — прогностическая ценность положительного результата	Посттестовая (апостериорная) вероятность положительного результата	Вероятность того, что при положительном результате теста пациент (с определенной вероятностью перенесший данное заболевание до применения теста) на данный момент действительно болен
ПЦ <sup>-</sup> — прогностическая ценность отрицательного результата	Посттестовая (апостериорная) вероятность отрицательного результата	Вероятность того, что при отрицательном результате теста пациент (с определенной вероятностью не имевший данного заболевания до применения теста) на данный момент действительно здоров
Отношение правдоподобия положительного результата (ОГГ)		Насколько более вероятен положительный результат больного по сравнению с вероятностью положительного результата у здорового
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОГГ)		Насколько более вероятен отрицательный результат у больного по сравнению с вероятностью отрицательного результата у здорового

*Прогностическая ценность теста (predictive value)* – вероятность наличия (отсутствия) заболевания при известном результате исследования. Прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value) – вероятность наличия ХОБЛ при положительном (наличие ХОБЛ) результате теста.

Чем чувствительнее тест, тем выше ПЦ<sup>-</sup> (т.е. возрастает уверенность врача в том, что отрицательные результаты теста указывают на отсутствие заболевания). Наоборот, чем специфичнее тест, тем выше ПЦ<sup>+</sup> (т.е. врач может с большей уверенностью считать, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз). При этом на прогностическую ценность теста влияет распространенность заболевания. Если положительные результаты даже высокоспецифичного теста получены в популяции с низкой распространенностью данного заболевания, то они окажутся преимущественно ложноположительными. Поэтому при проведении скрининговых исследований многие пациенты с положительными результатами теста неизбежно окажутся здоровыми. Аналогично, многие отрицательные результаты высокочувствительного теста, полученные в группе с высокой распространенностью данного заболевания, скорее всего, будут ложными. Таким образом, интерпретация ПЦ<sup>+</sup> или ПЦ<sup>-</sup> диагностического теста меняется в зависимости от распространенности заболевания, а распространенность можно рассматривать как априорную (предтестовую) вероятность того, что пациент болен.

Прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value) – вероятность отсутствия ХОБЛ (т.е. здоровье) при отрицательном результате теста (т.е. здоров). Прогностическая ценность зависит от чувствительности и специфичности метода диагностики, распространенности высокого риска в исследуемой популяции. Распространенность (prevalence) определяется как отношение числа лиц с наличием высокого риска ко всей исследуемой популяции. Распространенность является априорной (претестовой) вероятностью, т.е. это вероятность выявления высокого риска до того, как стали известны результаты теста. Прогностическая ценность называется апостериорной (посттестовой) вероятностью заболевания.

Формула, связывающая чувствительность, специфичность и распространенность с прогностической ценностью положительного результата имеет вид

$$+PV = \frac{Se * P}{Se * P + (1 - Se)(1 - P)}, \quad (2.9)$$

где  $+PV$  – прогностическая ценность положительного результата,

$Se$  – чувствительность,

$P$  – распространенность.

*Отношение правдоподобия* (likelihood ratio) — это отношение вероятности получить положительный результат диагностического теста у больных ХОБЛ к вероятности получить положительный результат теста у здоровых лиц. Отношение правдоподобия для положительного результата теста (наличие ХОБЛ) вычислялась по формуле 2.10, отношение правдоподобия для отрицательного результата теста (здоровье) – по формуле 2.11.

$$+LR = \frac{Se}{1 - Sp}, \quad (2.10)$$

$$-LR = \frac{Sp}{1 - Se}, \quad (2.11)$$

где  $+LR$  – отношение правдоподобия для положительного результата,

$-LR$  – отношение правдоподобия для отрицательного результата,

$Se$  - чувствительность,

$Sp$  - специфичность.

В формуле для определения ОП+ чувствительность и специфичность выражают в долях единицы, а не в процентах. Возможное наименьшее значение отношения правдоподобия возникает тогда, когда числитель является минимальным, т. е. чувствительность равна нулю. В этом случае значение ОП+ так же становится нулевым. Максимальное значение ОП+ возникает тогда, когда знаменатель минимален. Это достигается, когда специфичность приближается к 1. Тогда ОП+ стремится к положительной бесконечности. В случае, когда ОП+ равно 1, диагностический тест абсолютно

неинформативен, поскольку в этом случае вероятность положительного результата одинакова и у больных, и у здоровых лиц. Значения ОП+ больше 1 соответствуют ситуации, когда больной человек с большей вероятностью будет иметь положительный результат теста по сравнению со здоровым человеком. Чем больше значение ОП+, тем сильнее связь между положительным результатом теста и заболеванием. Значение ОП+ меньше 1 может означать, что вероятность положительного результата выше у здорового, чем у больного человека.

## **2.5. Разработка компьютерной программы**

Для разработки скрининговой компьютерной программы была выбрана среда Visual Studio 2017 Community Edition. Visual Studio 2017 – среда разработки от компании Microsoft, позволяющая разрабатывать и отлаживать приложения для стека технологий ОС Windows. Имеет две редакции – Community и Enterprise. Community – для бесплатного создания приложений с помощью базовых инструментов. Enterprise – дополнительно содержит инструменты для облегчения командной разработки в крупных компаниях.

Язык программы – C# (C – sharp, си – шарп). C# – язык высокого уровня, объектно – ориентированный язык программирования, работает в связке с платформой NET Framework от компании Microsoft, предназначен для быстрого и удобного создания оконных приложений для операционной системы Windows.

Минимальные требования к аппаратному обеспечению, необходимые для нормального функционирования программы, – процессор не ниже Pentium II 433, не менее 128 Мб оперативной памяти.

Программа представляет собой опросник, на основе ответов на вопросы которого производит расчет вероятности развития ХОБЛ у пользователя.

На первом этапе необходимо ввести ответы на вопросы о наличии факторов риска, а именно: пол, возраст, отношение к курению. Далее в

зависимости от ответа на вопрос о статусе курения перечень вопросов изменяется.

В частности, для активно курящих, выбирающих ответ «ежедневно», запрашивается информация для расчета индекса курения, а именно количество ежедневно выкуриваемых сигарет и стаж курения, а также наличие кашля и одышки (Рисунок 6).

Расчет риска ХОБЛ

ФИО

Ваш возраст

Имеются ли у Вас хронические заболевания? Если да, то какие?  
 да,   
 нет

Курите ли Вы в настоящее время?  
 ежедневно  
 не каждый день  
 совсем не курю

Сколько лет Вы курите?

Сколько сигарет в день Вы выкуриваете?

Бывает ли у Вас кашель с мокротой?  
 да, особенно по утрам после пробуждения  
 да, даже когда я не простужен  
 нет

Бывает ли у Вас одышка?  
 только при непривычно сильной физической нагрузке  
 при увеличении темпа при ходьбе по ровной  
 нет

Результат

**Рисунок 6 – Интерфейс программы с вопросами для активного курильщика**

При отрицании активного курения запрашиваются только места, в которых происходит вдыхание вторичного табачного дыма (Рисунок 7).

**Рисунок 7 – Интерфейс программы с вопросами для некурящего человека**

Также программа запрашивает результаты определения общего цинка в крови.

Далее категориальным переменным присваиваются баллы, а именно:

имя переменной	расшифровка	присваиваемые баллы
G	пол	0-мужской пол 1-женский пол
S	отношение к курению	0-не курит 1-курит
C	наличие кашля	0-кашля нет 1-кашель есть
D	наличие одышки	0-одышки нет 1-одышка есть

Конечным результатом является подсчет вероятности заболевания, которая рассчитывается в процентном соотношении. В ходе преломления полученного результата на бинарную модель возможны только 2 варианта:

«болен» или «здоров». Чем ближе процент к 0 – тем выше вероятность, что пациент здоров, чем ближе к 1 – болен.

Процентное значение риска развития ХОБЛ пользователь видит в окне определенного цвета – зеленого, желтого или красного в зависимости от группы, в которую проклассифицирован пациент. Также в зависимости от полученного результата пользователь получает рекомендации, которые позволят ему исправить или сохранить полученный результат.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Результаты обследования пациентов

На первом этапе исследования для изучения роли цинка в патофизиологии ХОБЛ были проанализированы результаты обследования 30 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ и 90 здоровых людей, прошедших профилактический медицинский осмотр.

#### 3.1.1 Результаты анкетирования

Всем людям, принявшим участие в исследовании, были предложены анкеты. Пациенты с ХОБЛ заполняли 3 опросника: Шкала Medical Research Council Scale (MRC) Dyspnea Scale, CAT и CCQ. Данные опросники рекомендованы к использованию рабочей группой GOLD.

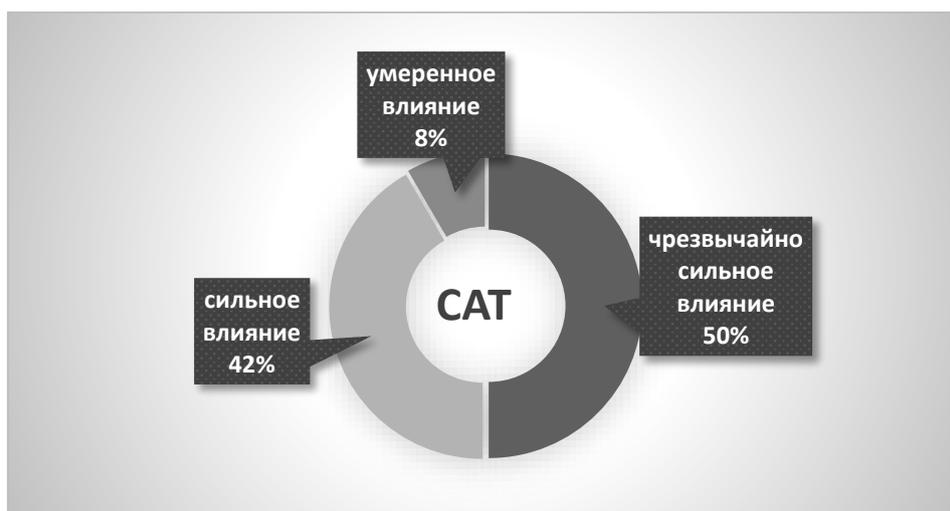
В ходе анализа Шкалы Medical Research Council Scale (MRC) Dyspnea Scale определено, что все пациенты жаловались на одышку, преимущественно очень тяжелой степени (более 40% опрошенных) (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Оценка одышки у обследованных пациентов с ХОБЛ

Среднее значение, полученное в результате подсчета баллов опросника CAT, составило  $28,4 \pm 3,5$ . Полученный результат указывает на сильное

влияния заболевания на жизнь пациентов. Примечательно, что незначительного влияния заболевания по результатам опроса зарегистрировано не было, а половина принявших участие в исследовании испытывают чрезвычайно сильное влияние своего заболевания на жизнь (Рисунок 9).



**Рисунок 9 – Результаты опросника CAT у обследованных пациентов с ХОБЛ**

Средний результат опросника CCQ, составил  $3,75 \pm 0,7$  баллов, что можно толковать как наличие выраженных симптомов (одышки, кашля, ограничение деятельности из-за проблем с дыханием), оказывающих влияние на жизнь пациентов.

Здоровые лица, заполняли специально разработанную анкету, позволяющую оценить отношение к курению, характеристику активного курения (стаж и количество ежедневно выкуриваемых сигарет), интенсивность пассивного курения, а также наличие респираторных симптомов. При анализе анкет здоровых людей получены следующие результаты.

Активно курящие составили 67% от числа обследованных (60 человек), не курили на момент исследования 33% (30 человек), это позволило выделить среди здоровых людей две группы: «курящие» и «некурящие».

При анализе активного курения у людей из группы курящих (Таблица 4) обращает на себя внимание тот факт, что в среднем индекс курения составил  $24 \pm 15,7$  пачка/лет. Как известно, при индексе курения более 10 пачка/лет, риск развития ХОБЛ увеличивается.

**Таблица 4 – Характеристика активно курящих лиц, принявших участие в исследовании**

	Статистические показатели	Стаж курения, лет	Количество ежедневно выкуриваемых сигарет, шт.	Индекс курения
Курящие (60 человек)	$M \pm \sigma$	$24,44 \pm 6,15$	$20 \pm 12$	$24 \pm 15,7$
	min – max	10 – 38	5 – 60	5 – 64

При изучении интенсивности пассивного курения (Таблица 5) выявлено, что в большинстве случаев воздействию вторичного табачного дыма обследуемые подвергались на улице. В 100% положительный ответ на этот вопрос сопровождался отрицательным ответом на последующие (пассивное курение дома и на работе). Лишь 3 исследуемых (10%) повсеместно испытывают на себе влияние табачного дыма.

При анкетировании было установлено, что все люди, подвергающиеся воздействию вторичного табачного дыма дома и на работе, испытывали влияние дыма и в общественных местах.

Подвержены влиянию табачного дыма в 2 местах 29,7% опрошенных, причем ни разу не было зарегистрировано сочетания «дом+работа», в 13% случаях исследуемые вдыхали вторичный табачный дым дома и на работе, в 16,7% – дома и на улице.

**Таблица 5 – Локации воздействия табачного дыма на пассивных курильщиков**

Факт пассивного курения	Абс. количество, чел	Относит. Количество, %
Только дома	3	10%
Только на работе	5	16,7%
Только на улице	10	33,3%
В 2 местах	9	29,7%
Повсеместно	3	10%

Как известно, диагноз ХОБЛ ставится на основании клинических проявлений заболевания (наличия респираторных симптомов, к которым относятся кашель и одышка). Поэтому нами были проанализированы ответы респондентов на вопрос о том, испытывают ли они вышеперечисленные симптомы (Таблица 6).

**Таблица 6 – Количество здоровых людей, испытывающих респираторные симптомы**

Симптом	Курящие		Некурящие	
	абс.(чел)	относит.(чел)	абс.	относит.
Кашель	13	22%	0	0
Одышка	3	5%	2	6%
Кашель и одышка	12	20%	0	0

При анализе полученных данных становится ясным, что практически половина обследуемых курящих людей предъявляет жалобы на наличие респираторных симптомов, причем чаще всего пациенты жалуются на кашель. Обращает на себя внимание отсутствие кашля как единственного респираторного симптома, так и в комбинации с одышкой у некурящих лиц.

### 3.1.2 Результаты спирометрии

С учетом важности изменения функции внешнего дыхания при постановке диагноза ХОБЛ и анализе динамики заболевания всем пациентам была проведена спирометрия. В исследовании были проанализированы только некоторые показатели ФВД, такие как ОФВ<sub>1</sub> (л), ОФВ<sub>1</sub> % от должного (%), ФЖЕЛ (л), также был рассчитан индекс Генслера (%). Включение в анализ только этих показателей связано с возможностями прибора, на котором производилась оценка ФВД здоровым лицам и корректным сопоставлением данных показателей.

Согласно Клиническим рекомендациям по использованию метода спирометрии пульмонологического общества РФ нормальными значениями показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного принято считать более 80%. Диагноз ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD ставится при снижении этого показателя ниже 70%. Результаты спирометрии здоровых лиц соответствовали нормальным значениям, однако у 25 (21%) пациентов показатель ОФВ<sub>1</sub> % от должного находился в пределах от 70 до 80%, что явилось предпосылкой для формирования группы лиц с минимальными нарушениями ФВД.

При проведении профилактического медицинского осмотра у 5 курящих пациентов, предъявляющих жалобы на кашель, выявлено снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного менее 70%. Ввиду этого, данные пациенты были отнесены к группе 1 (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ).

Перераспределение пациентов на этапе анализа показателей спирометрии позволило окончательно сформировать группы для проведения анализа результатов первого этапа исследования (Рисунок 10).



**Рисунок 10 – Распределение на группы исследуемых лиц на первом этапе исследования**

Результаты анализа исследуемых показателей спирометрии в группах представлены в Таблице 7. Исследуемые показатели спирометрии лиц из группы курящих пациентов с ХОБЛ были значимо ниже, чем у здоровых пациентов.

**Таблица 7 – Некоторые показатели спирометрии лиц, принявших участие в исследовании**

Группа	Статистические показатели	ОФВ <sub>1</sub> (л)	ОФВ <sub>1</sub> % от должного (%)	ФЖЕЛ (л)	Индекс Генслера (%)
1 группа (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ)	M±m	1,68±0,61	48,6±10,5	2,73±1,02	61±3,1
	мин – макс	0,91 – 3,20	33,0 – 69,0	1,57 – 5,23	51 – 68
2 группа (курящие с минимальным и нарушениями ФВД)	M±m	2,99±0,45	74,3±3,0	4,09±1,35	73±2
	мин – макс	2,04 – 3,59	71,0 – 79,0	2,8 – 4,83	71 – 75
3 группа (курящие с сохранной ФВД)	M±m	3,01±0,63	84,8±3,6	3,84±1,19	78±3
	мин – макс	2,10 – 4,42	80,0 – 96,0	2,66 – 5,45	76 – 84
4 группа (курящие пассивно)	M±m	2,85±0,57	88,2±3,1	3,46±1,89	82±3
	мин – макс	82,0 – 95,0	82,0 – 95,0	2,5 – 5,04	79 – 85

### 3.1.3 Результаты определения общего уровня цинка и его фракций

Далее в ходе исследования был определен и проанализирован общий уровень цинка в сыворотке крови, а также концентрация свободной и связанной фракции цинка с определением доли связанного цинка в процентах.

Необходимо отметить, что значение общего уровня цинка у ряда лиц первой группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ) было ниже нормальных значений ( $16,6 \pm 6,2$  мкМ). Показатели общего уровня цинка у остальных исследуемых соответствуют референтным значениям (Таблица 8).

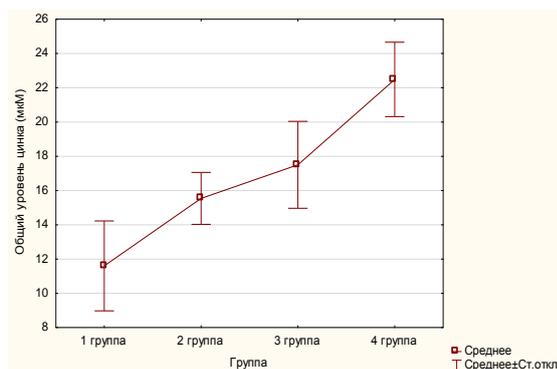
**Таблица 7 – Общий уровень цинка в крови у исследуемых из разных групп наблюдения (мкМ)**

	1 группа (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ)	2 группа (курящие с минимальными нарушениями ФВД)	3 группа (курящие с сохранной ФВД)	4 группа (курящие пассивно)*
M $\pm$ $\sigma$	11,60 $\pm$ 2,62	15,54 $\pm$ 1,52	17,50 $\pm$ 2,54	22,49 $\pm$ 2,17
min – max	6,98 – 18,20	12,30 – 17,90	13,60 – 23,40	19,10 – 27,00

Примечания: \* – различия общего уровня цинка в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$ .

Для сравнения полученных значений использован дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса для нескольких независимых групп. На основании полученных данных принята альтернативная гипотеза о наличии статистических различий в общем уровне цинка в различных группах ( $H=92,322$ , при  $p=0,01$ ).

При использовании U – критерия Манна – Уитни выявлены значимые различия в общем уровне цинка у лиц из 1 группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ) и 4 группы (курящие пассивно), при  $p=0,01$ . Также обращает на себя внимание отсутствие значимых отличий в группах 2 и 3 (курящие с минимальными нарушениями ФВД и без них) (Рисунок 11).



**Рисунок 11 – Общий уровень цинка у исследуемых лиц (мкМ)**

Концентрация цинка в связанном и свободном пулах представлена в Таблице 9.

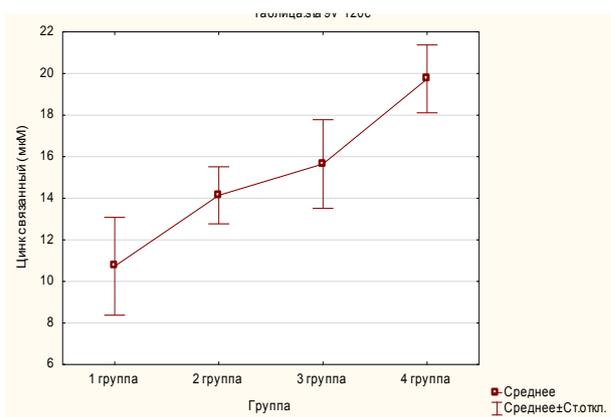
**Таблица 9 – Уровни фракций цинка в крови у исследуемых из разных групп наблюдения (мкМ)**

		1 группа (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ)	2 группа (курящие с минимальными нарушениями ФВД)	3 группа (курящие с сохранной ФВД)	4 группа (курящие пассивно)*
Связанная фракция цинка	М±σ	10,73±2,35	14,14±1,37	15,65±2,14	19,74±1,63
	min – max	6,50 – 16,63	11,17 – 16,20	12,28 – 20,60	17,25 – 23,27
Свободная фракция цинка	М±σ	0,87±0,28	1,40±0,15	1,86±0,46	2,75±0,56
	min – max	0,48 – 1,57	1,11 – 1,70	1,32 – 3,23	1,85 – 3,73

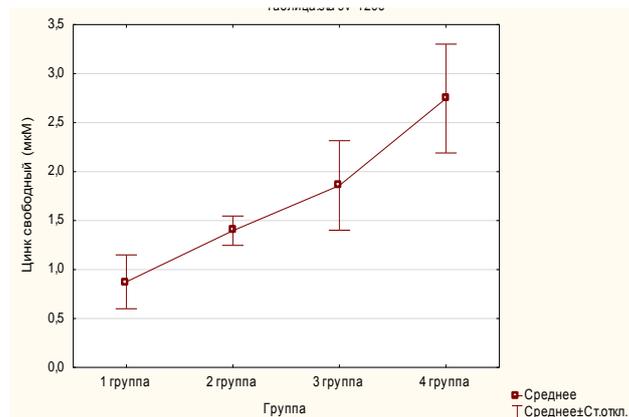
Примечания: \* – различия уровня связанного цинка в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$ ; \*\* – различия уровня свободного цинка в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$ .

Для сравнения полученных значений использован дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса для нескольких независимых групп. На основании полученных данных приняты альтернативные гипотезы о наличии статистических различий в уровне связанного цинка в различных группах ( $N=90,355$ , при  $p=0,01$ ) и уровне свободного цинка в различных группах ( $N=99,748$ , при  $p=0,01$ ).

При использовании U – критерия Манна – Уитни также выявлены достоверные различия в уровне связанного и свободного цинка у лиц из 1 группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ) и 4 группы (курящие пассивно), при  $p=0,01$ . Также обращает на себя внимание отсутствие достоверных отличий в группах 1, 2 и 3 (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ, курящие с минимальными нарушениями ФВД и без них) в уровне связанного цинка (Рисунок 11,12).



**Рисунок 11 – Уровень связанного цинка у исследуемых лиц (мкМ)**



**Рисунок 12 – Уровень свободного цинка у исследуемых лиц (мкМ)**

На следующем этапе работы была проанализирована доля связанного цинка в сыворотке крови (Таблица 10). Доля связанного цинка – процентное отношение связанной фракции цинка к общему уровню цинку в сыворотке крови.

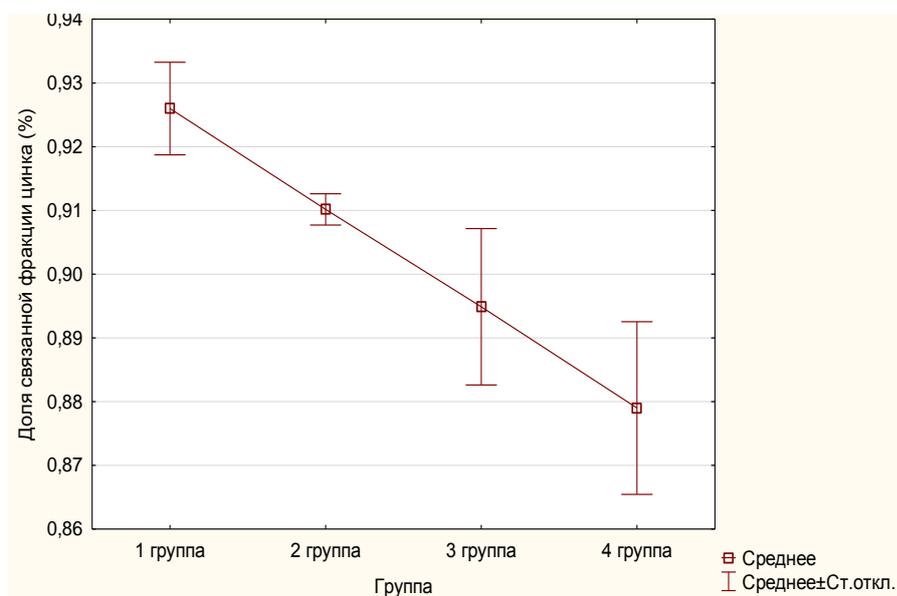
**Таблица 10 Доля связанного цинка в крови у исследуемых из разных групп наблюдения (%)**

	1 группа (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ)	2 группа (курящие с минимальными нарушениями ФВД)	3 группа (курящие с сохранной ФВД)	4 группа (курящие пассивно)*
$M \pm \sigma$	92,6±0,7	91,0±0,2	89,5±1,2	87,9±1,3
min – max	91,4 – 93,7	90,5 – 91,4	86,0 – 90,5	86,2 – 90,3

Примечания: \* – различия доли связанного цинка в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$ .

Выявлены значимые различия в доле связанной фракции цинка у лиц различных групп исследования ( $N=104,523$ , при  $p=0,01$ ).

При использовании  $U$  – критерия Манна – Уитни выявлены достоверные различия в доле связанной фракции цинка у лиц из 1 группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ) от лиц остальных 3 групп, при  $p=0,01$ . Интересно, что значения показателя «доля связанной фракции цинка» достоверно не отличается у здоровых курящих лиц (группа 2 и 3 – курящие с минимальными нарушениями ФВД и без них). Также обращает на себя внимание отсутствие достоверных отличий в группах 3 и 4 (курящие пациенты с сохранной ФВД и курящие пассивно) (Рисунок 13).



**Рисунок 13 – Доля связанной фракции цинка у исследуемых лиц (%)**

### **3.1.4 Результаты определения нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы и альбумина**

Нейтрофильная эластаза является активаторов цинксодержащих ММП. В состав СОД, основного фермента антиоксидантной защиты, входит цинк. При необходимости участие в синтезе этих ферментов принимает метаболически активная фракция цинка. Альбумин является основным переносчиком активного цинка.

Далее нами были оценены уровни НЭ, СОД и альбумина у людей из исследуемых групп. Результаты определения уровня нейтрофильной эластазы, СОД и альбумина представлены в Таблице 11.

**Таблица 11 – Уровни нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы и альбумина в крови у исследуемых из разных групп наблюдения**

		1 группа (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ)	2 группа (курящие с минимальны ми нарушениями ФВД)	3 группа (курящие с сохранной ФВД)	4 группа (курящие пассивно)
Нейтрофил ьяная эластаза	М±σ	127,72±14,70*	91,60±9,34	80,47±8,21	47,51±12,19
	min – max	99,0 – 156,0	79,1 – 110,2	62,1 – 90,4	29,9 – 72,0
СОД, %	М±σ	36,02±2,77**	39,85±1,63	43,47±5,06	52,66±2,71
	min – max	32,0 – 45,6	36,8 – 43,7	37,4 – 55,6	48,9 – 57,9
Альбумин, г/л	М±σ	32,57±2,87***	37,77±3,10	42,02±4,57	47,88±1,94
	min – max	32,6 – 27,6	33,6 – 43,7	33,1 – 49,6	42,9 – 51,9

Примечания: \* – различия уровня нейтрофильной эластазы в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$ ; \*\* – различия уровня альбумина в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$ ; \*\*\* – различия уровня СОД в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$

Для сравнения полученных значений использован дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса для нескольких независимых групп. На основании полученных данных приняты альтернативные гипотезы о наличии статистических различий в уровне нейтрофильной эластазы в различных группах ( $H=103,3279$ , при  $p=0,01$ ), уровне альбумина в различных группах ( $H=90,812$ , при  $p=0,01$ ), уровне СОД в различных группах ( $H=91,5898$ , при  $p=0,01$ ).

Из приведенной таблицы видно, что уровень НЭ и СОД у лиц из 1 группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ) достоверно выше, чем у лиц

других групп, что говорит о активности ферментной системы у больных ХОБЛ. Значения показателя «НЭ» и «СОД» у лиц из 2 (курящие с минимальными нарушениями ФВД) и 3 (курящие с сохранной ФВД) групп достоверно не отличаются, однако они значимо выше, чем у 4 группы (курящие пассивно).

При анализе содержания альбумина в крови исследуемых лиц выявлены следующие различия: уровень альбумина у здоровых курящих пациентов из 2 и 3 группы (курящие с минимальными нарушениями ФВД и 3 курящие с сохранной ФВД) достоверно выше, чем у лиц 1 группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ).

### 3.2 Корреляционный анализ

Изменения исследуемых показателей значимы при оценке патофизиологических изменений при ХОБЛ. Нами был выполнен корреляционный анализ Спирмена с расчетом коэффициентов ранговой корреляции с целью подтверждения этого предположения.

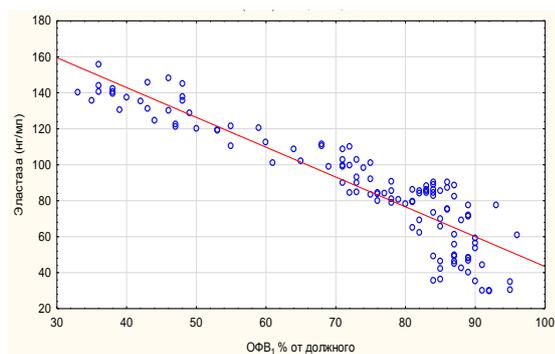
Обструкция дыхательных путей сопровождается изменением функции внешнего дыхания. Изменения НЭ сопровождается обструктивные изменения. Значимость этих изменений была подтверждена при исследовании зависимость показателя «НЭ» и ОФВ<sub>1</sub> % от должного. Выявлена достоверная высокая обратная корреляционная связь (Рисунок 14).

В ходе корреляционного анализа получено следующее уравнение:

$$\text{ОФВ}_1 \% = 209,243 - 1,6586 * \text{NE} \quad (r = -0,91, \text{ при } p = 0,01),$$

где ОФВ<sub>1</sub> % – значения показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного,

NE – уровень нейтрофильной эластазы



**Рисунок 14 – Диаграмма рассеяния для нейтрофильной эластазы и ОФВ<sub>1</sub> % от должного**

При синтезе НЭ задействована связанная фракция цинка. Значимость изменения показателя «связанный цинк» при изменении показателя «НЭ» была подтверждена при исследовании зависимости показателя «НЭ» и связанной фракции цинка. Выявлена достоверная высокая обратная корреляционная связь ( $r = -0,92$ ,  $p = 0,01$ ) (Рисунок 15).

В ходе корреляционного анализа получены следующие уравнения:

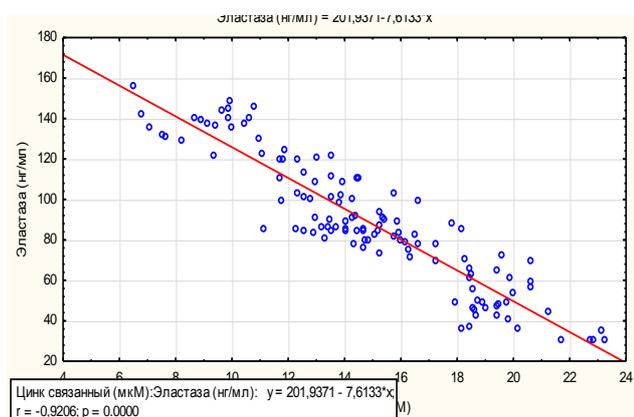
$$Zn_{\text{общий}} = 193,8473 - 6,3491 * NE \quad (r = -0,92, \text{ при } p = 0,01),$$

$$Zn_{\text{связанный}} = 201,9371 - 7,6133 * NE \quad (r = -0,92, \text{ при } p = 0,01),$$

где  $Zn_{\text{общий}}$  – значения общего уровня цинка в сыворотке крови,

$Zn_{\text{связанный}}$  – значения уровня связанного цинка в сыворотке крови,

NE – уровень нейтрофильной эластазы



**Рисунок 15 – Диаграмма рассеяния для нейтрофильной эластазы и связанного цинка**

Для верификации значимости изменения показателей «общий цинк» и «доля связанной фракции цинка» при изменении показателя «ОФВ<sub>1</sub> % от должного» была исследована зависимость показателей «общий цинк», «доля связанной фракции цинка» и «ОФВ<sub>1</sub> % от должного». Во всех случаях обнаружена высокая корреляционная связь ( $r > 85\%$ , при  $p < 0,05$ ) (Рисунок 16).

В ходе корреляционного анализа получены следующие корреляционные уравнения:

$$\text{ОФВ}_1 \% = 18,8132 + 3,2545 * \text{Zn}_{\text{общий}} \quad (r=0,86, \text{ при } p=0,01),$$

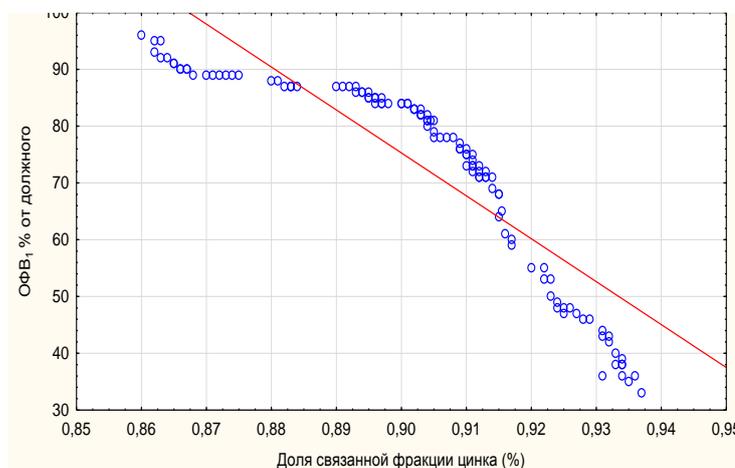
$$\text{ОФВ}_1 \% = 14,5809 + 3,9082 * \text{Zn}_{\text{связанный}} \quad (r=0,86, \text{ при } p=0,01),$$

$$\text{ОФВ}_1 \% = 755,6442 - 755,9448 * (\text{Zn}_{\text{связанный}} / \text{Zn}_{\text{общий}}) * 100\% \quad (r = - 0,89, \text{ при } p=0,01),$$

где ОФВ<sub>1</sub> % – значения показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного

Zn<sub>общий</sub> – значения общего уровня цинка в сыворотке крови,

Zn<sub>связанный</sub> – значения уровня связанного цинка в сыворотке крови



**Рисунок 16 – Диаграмма рассеяния для ОФВ<sub>1</sub> % от должного и доли связанной фракции цинка**

Для верификации значимости изменений показателей «альбумин», «общий цинк» «связанная фракция цинка» и показателя «ОФВ<sub>1</sub> % от должного» были исследованы зависимости этих показателей. Во всех

случаях обнаружена высокая корреляционная связь ( $r > 85\%$ , при  $p < 0,05$ ) (Рисунок 17,18).

В ходе корреляционного анализа получены следующие корреляционные уравнения:

$$\text{Albumin} = 56,2075 - 0,1853 * \text{NE} \quad (r = -0,89, \text{ при } p = 0,01),$$

$$\text{ОФВ}_1 \% = -15,7116 + 2,224 * \text{Albumin} \quad (r = 0,84, \text{ при } p = 0,01),$$

$$\text{Albumin} = 17,3568 + 1,3531 * \text{Zn}_{\text{общий}} \quad (r = 0,95, \text{ при } p = 0,01),$$

$$\text{Albumin} = 15,5147 + 1,6304 * \text{Zn}_{\text{связанный}} \quad (r = 0,95, \text{ при } p = 0,01),$$

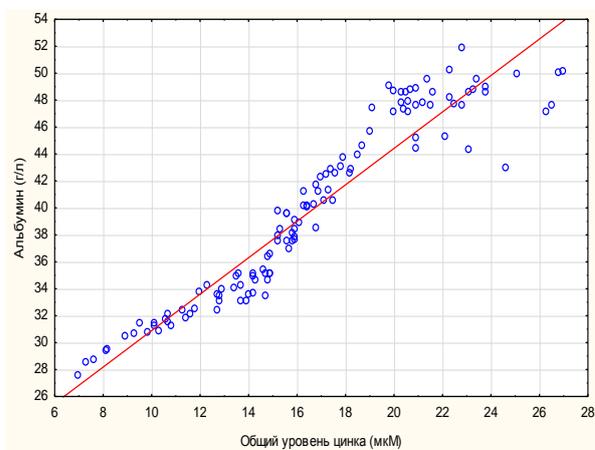
где ОФВ<sub>1</sub> % – значения показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного

Albumin – значения уровня альбумина в сыворотке крови,

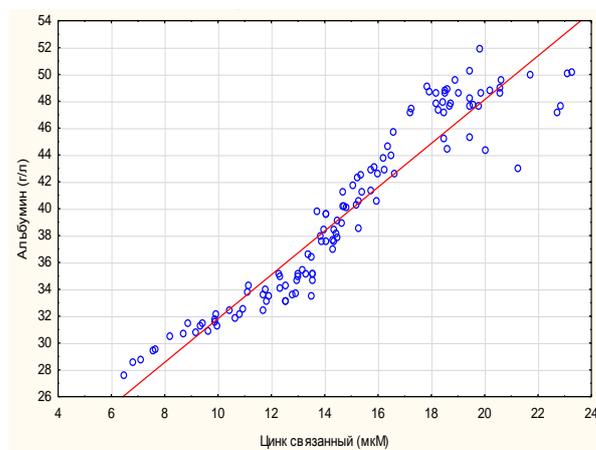
Zn<sub>общий</sub> – значения общего уровня цинка в сыворотке крови,

Zn<sub>связанный</sub> – значения уровня связанного цинка в сыворотке крови

NE – уровень нейтрофильной эластазы



**Рисунок 17 – Диаграмма рассеяния для альбумина и общего уровня цинка**



**Рисунок 18 – Диаграмма рассеяния для альбумина и цинка связанного**

Для верификации значимости изменений показателей «СОД», «общий цинк», «связанная фракция цинка» и показателя «ОФВ<sub>1</sub> % от должного» были исследованы зависимости этих показателей. Во всех случаях обнаружена высокая корреляционная связь ( $r > 85\%$ , при  $p < 0,05$ ) (Рисунок 19,20,21,22).

В ходе корреляционного анализа получены следующие корреляционные уравнения:

$$\text{СОД} = 60,4774 - 0,1997 * \text{NE} \quad (r = -0,90, \text{ при } p = 0,01),$$

$$\text{ОФВ}_1 \% = -11,0021 + 1,9585 * \text{СОД} \quad (r = 0,80, \text{ при } p = 0,01),$$

$$\text{СОД} = 18,0066 + 1,4943 * \text{Zn}_{\text{общий}} \quad (r = 0,98, \text{ при } p = 0,01),$$

$$\text{СОД} = 16,1936 + 1,7858 * \text{Zn}_{\text{связанный}} \quad (r = 0,97, \text{ при } p = 0,01),$$

где ОФВ1 % – значения показателя ОФВ1 % от должного

СОД – значения уровня активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови,

Zn<sub>общий</sub> – значения общего уровня цинка в сыворотке крови,

Zn<sub>связанный</sub> – значения уровня связанного цинка в сыворотке крови

NE – уровень нейтрофильной эластазы

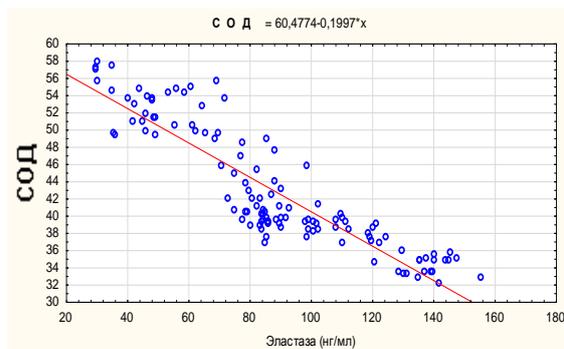


Рисунок 19 – Диаграмма рассеяния для СОД и НЭ

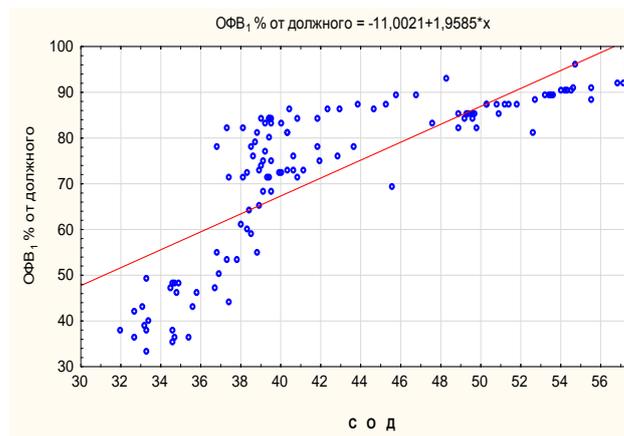


Рисунок 20 – Диаграмма рассеяния для ОФВ1 % от должного и СОД

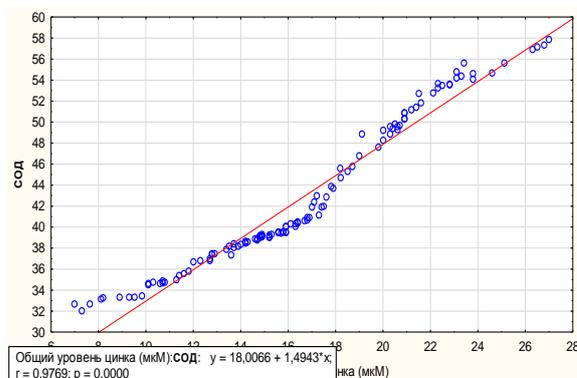


Рисунок 21 – Диаграмма рассеяния для общего уровня цинка и СОД

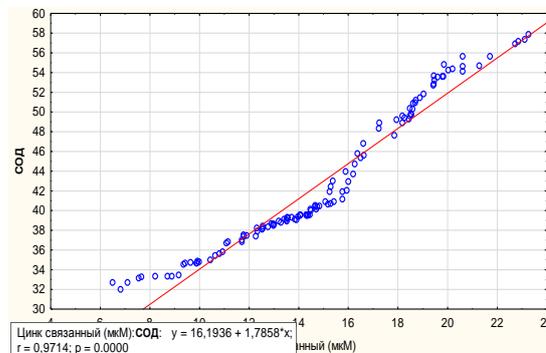


Рисунок 22 – Диаграмма рассеяния для связанного цинка и СОД

### 3.3 Разработка прогностической модели

Основной задачей следующего этапа исследования являлась разработка скрининговой компьютерной программы. Скрининговая компьютерная программа позволит оценить вероятность наличия ХОБЛ. Для решения поставленной задачи первоначально необходимо было оценить зависимость риска развития ХОБЛ от ряда параметров, описанных в данной работе. Оценка производилась методом бинарной логистической регрессии. Этот метод лег в основу построения математической модели.

В ходе исследования каждый пациент исходной выборки был отнесен к одной из двух групп: «здоровые» (86 человек) или «больные ХОБЛ» (34 человека). В качестве независимых переменных были определены 9 показателей, приведенных в Таблице 12.

**Таблица 12 – Показатели, определенные в качестве независимых переменных при проведении бинарной логистической регрессии**

имя переменной	расшифровка	тип переменной
G	пол	категориальная
A	возраст	интервальная
S	отношение к курению	категориальная
ИК	индекс курения	интервальная
C	наличие кашля	категориальная
D	наличие одышки	категориальная
Zn <sub>общ</sub>	общий цинк	интервальная
Zn <sub>свз</sub>	связанная фракция цинка	интервальная
Zn <sub>свб</sub>	свободная фракция цинка	интервальная

Показатели G, A, S, ИК, C, D – анамнестические, их значения врач может определить при опросе. Определение их не требует специальных

навыков. Поэтому пациент при самостоятельном использовании программы также может оценить указанные показатели.

Показатели  $Zn_{\text{общ}}$ ,  $Zn_{\text{свз}}$ ,  $Zn_{\text{свб}}$  – лабораторные. Для их оценки требуется определение общего уровня цинка и его фракций в сыворотке крови в лаборатории.

Перед включением в регрессионную модель оценивалась значимость отличий потенциальных показателей в группах исследования. Две группы сравнивались по значениям каждого из потенциальных предикторов.

На подготовительном этапе разработки компьютерной скрининговой программы необходимо было определить наиболее прогностически адекватную модель. С этой целью с помощью ROC – анализа были оценены 3 модели. В первую были включены только анамнестические показатели, во вторую – только лабораторные, и, наконец, в третью – комбинация показателей.

При проверке адекватности первой модели для формирования регрессионного уравнения методом полного включения были использованы такие анамнестические показатели, как пол, возраст, отношение к курению, индекс курения, наличие кашля и одышки. Все эти показатели, согласно руководству по ведению и профилактике больных с ХОБЛ, вносят свой вклад в формирование болезни, являются факторами риска развития данного заболевания. Для определения этих показателей не требуется дополнительных исследований, что упрощает работу врача, а также делает возможным самостоятельное использование данной программы пациентами.

В ходе проведения бинарной логистической регрессии было получено следующее регрессионное уравнение:

$$z=33,510-0,296*G-0,251*A+14,136*S+0,033*ИК-18,183*C-19,463*D \quad (3.1)$$

где  $G$  – пол, (0 – муж, 1 – жен),

$A$  – возраст,

$S$  – отношение к курению (1 – курит, 0 – нет)

$ИК$  – индекс курения,

C – наличие кашля (1 – кашляет, 0 – нет)

D – наличие одышки (1 – одышка есть, 0 – нет)

Формула расчета вероятности заболевания при использовании этих критериев выглядит как

$$p = \frac{1}{1 + e^{-33,510 - 0,296 * G - 0,251 * A + 14,136 * S + 0,033 * ИК - 18,183 * C - 19,463 * D}} \quad (3.2)$$

Где p - теоретическая вероятность значения переменной,

e - основание натурального логарифма 2,71...,

G – пол, (0 – муж, 1 – жен),

A – возраст,

S – отношение к курению (1 – курит, 0 – нет)

ИК – индекс курения,

C – наличие кашля (1 – кашляет, 0 – нет)

D – наличие одышки (1 – одышка есть, 0 – нет)

Результаты классификации представлены в Таблице 13.

**Таблица 13 – Таблица классификации для I прогностической модели**

Наблюденные			Предсказанные		
			Наличие ХОБЛ		Процент правильных
		больные, чел	здоровые, чел		
Шаг 1	Наличие ХОБЛ	больные, чел	32	3	91,4
		здоровые, чел	5	80	94,1
	Общая процентная доля				93,3

Чувствительность данного метода составила 86,5%, специфичность – 96%. Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составляет 91,4%, прогностическая ценность отрицательного результата – 94,1%. Отношение правдоподобия положительного результата 0,91, отношение правдоподобия отрицательного результата – 1,23.

Последующие прогностические модели делают возможным оценить степень влияния на расчет вероятности заболевания определение уровня общего цинка. При этом включение данного параметра в уравнение производилось дважды: как единственного параметра, включенного в расчет регрессионного уравнения и как компонента диагностики наряду с анамнестическими критериями.

При включении параметра «цинк общий» как единственного компонента, предположительно способного оценить вероятность заболевания ХОБЛ у конкретного человека было получено следующее регрессионное уравнение:

$$z = -13,877 + 1,005 \times Z_{n \text{ общ}}, \quad (3.3)$$

где  $Z_{n \text{ общ}}$  – значение общего цинка в сыворотке крови

Формула расчета вероятности заболевания при использовании этих критериев выглядит так:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-13,877 + 1,005 \times Z_{n \text{ общ}}}} \quad (3.4)$$

Где  $p$  - теоретическая вероятность значения переменной,

$e$  - основание натурального логарифма 2,71...,

$Z_{n \text{ общ}}$  – значение общего цинка в сыворотке крови

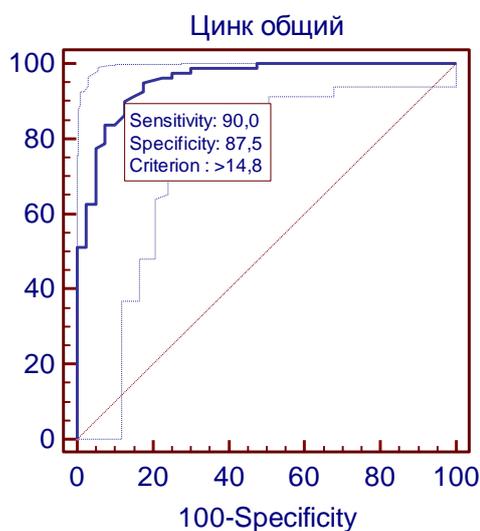
Результаты классификации представлены в Таблице 14.

**Таблица 14 Таблица классификации для II прогностической модели**

Наблюденные			Предсказанные		
			Наличие ХОБЛ		Процент правильных
		больные, чел	здоровые, чел		
Шаг 1	Наличие ХОБЛ	больные, чел	28	7	80,0
		здоровые, чел	4	81	95,3
	Общая процентная доля				90,8

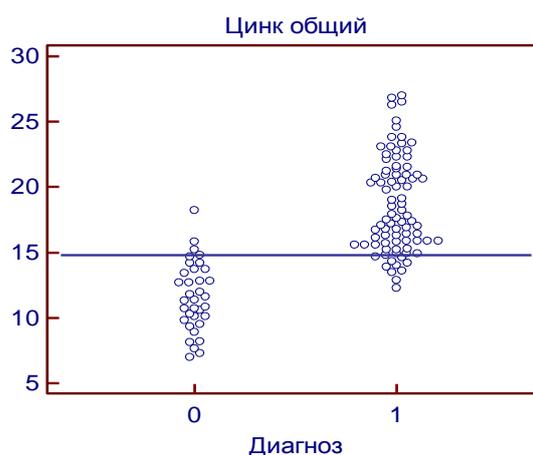
При использовании ROC – анализа определена хорошая прогностическая способность полученного уравнения в случае

использования его как основы скрининговой компьютерной программы (Рисунок 23,24).



**Рисунок 23 – ROC – кривая для прогностической модели с включением параметра «цинк общий» как единственного компонента**

Чувствительность данного метода составила 87,5%, специфичность – 90%. Прогностическая ценность отрицательного результата – 95,2%. Отношение правдоподобия положительного результата 0,98, отношение правдоподобия отрицательного результата – 1,04.



**Рисунок 24 – Распределение пациентов при использовании прогностической модели с включением параметра «цинк общий» как единственного компонента.**

**По оси абсцисс – общий уровень цинка, мкМ  
По оси ординат- диагноз, где 0-болен, 1-здоров.**

На следующем этапе была предпринята попытка создать комбинированную прогностическую модель с использованием как анамнестических критериев, таких как пол, возраст, отношение к курению, индекс курения, так и результатов измерения уровня общего цинка в сыворотке крови.

При включении всех переменных было получено уравнение следующего вида:

$$z=17,155-0,288*G-0,226*A+16,379*S+0,08*ИК-17,584*C-8,230*D+0,693*Zn_{\text{общ}} \quad (3.5)$$

где G – пол (0 – муж, 1 – жен),

A – возраст,

S – отношение к курению (1 – курит, 0 – нет)

ИК – индекс курения,

C – наличие кашля (1 – кашляет, 0 – нет)

D – наличие одышки (1 – одышка есть, 0 – нет)

Zn<sub>общ</sub> – значение общего цинка в сыворотке крови

Формула расчета вероятности заболевания при использовании этих критериев выглядит как:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-17,155-0,288*G-0,226*A+16,379*S+0,08*ИК-17,584*C-8,230*D+0,693*Zn_{\text{общ}}}} \quad (3.6)$$

p - теоретическая вероятность значения переменной,

e - основание натурального логарифма 2,71...,

G – пол, (0 – муж, 1 – жен),

A – возраст,

S – отношение к курению (1 – курит, 0 – нет)

ИК – индекс курения,

C – наличие кашля (1 – кашляет, 0 – нет)

D – наличие одышки (1 – одышка есть, 0 – нет)

Результаты классификации представлены в Таблице 15.

**Таблица 15 Таблица классификации для прогностической модели с использованием анамнестических критериев и результатов измерения уровня общего цинка в сыворотке крови**

Наблюденные			Предсказанные		
			Наличие ХОБЛ		Процент правильных
		больные, чел	здоровые, чел		
Шаг 1	Наличие ХОБЛ	больные, чел	34	1	97,1
		здоровые, чел	2	83	97,6
	Общая процентная доля				97,5

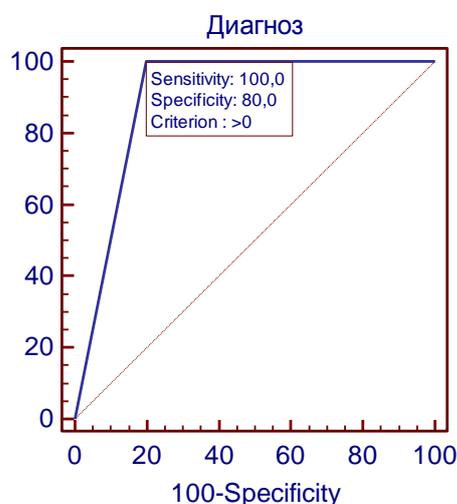
Чувствительность данного метода составила 94%, специфичность – 98%. Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составляет 97,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 97,6%. Эти значения максимальны по сравнению с предыдущими предложенными моделями.

Отношение правдоподобия положительного результата 0,96, отношение правдоподобия отрицательного результата – 1,06. Значение отношения правдоподобия положительного результата для данной модели выше, чем для предыдущих, что подтверждает более сильную связь между положительным результатом и заболеванием. Этот постулат делает данную прогностическую модель наиболее прогностически адекватной.

Использование данных переменных для построения прогноза позволило практически полностью избежать расхождения между предсказанным и фактическим наличием заболевания ХОБЛ у наблюдаемых людей. При этом прогноз одинаково точен, как для больных ХОБЛ людей, так и для здоровых людей.

При построении ROC – кривой определена площадь под ROC – кривой. Ее значение составляет 0,9, что подтверждает отличную прогностическую способность для предлагаемой прогностической модели (Рисунок 25). R –

квадрат Кокса – Снелла равен 0,647 и R – квадрат Наделькеркеса стремится к 1.



**Рисунок 25 – ROC – кривая для прогностической модели с использованием анамнестических критериев и результатов измерения уровня общего цинка в сыворотке крови**

Полученные результаты позволяют сделать выбор в пользу последней прогностической модели и использовать ее в качестве основы для скрининговой компьютерной программы.

### **3.4 Разработка и апробация скрининговой компьютерная программа**

На третьем этапе исследования была создана компьютерная программа, в основу которой легло полученное в ходе исследования регрессионное уравнение с хорошей прогностической способностью. Уравнение имеет (3.6)

Программа может быть использована как врачом, так и пациентом самостоятельно. Интерфейс не требует специальных медицинских навыков.

На первом этапе необходимо ввести ответы на вопросы о наличии факторов риска, а именно: пол, возраст, отношение к курению.

Далее запрашиваются ответы на вопросы в зависимости от статуса курения. В частности, для активно курящих, выбирающих ответ «ежедневно», запрашивается информация для расчета индекса курения, а именно количество ежедневно выкуриваемых сигарет и стаж курения, а

также наличие кашля и одышки. При отрицании активного курения запрашиваются только места, в которых происходит вдыхание вторичного табачного дыма.

Также программа запрашивает результаты определения общего цинка в крови.

Далее категориальным переменным присваиваются баллы в соответствии с результатами проведенного регрессионного анализа (Таблица 16).

**Таблица 16 – Бальная оценка категориальных переменных в скрининговой компьютерной программе**

Имя переменной	Расшифровка	Присваиваемые баллы
G	Пол	0 – мужской пол 1 – женский пол
S	Отношение к курению	0 – не курит 1 – курит
C	Наличие кашля	0 – кашля нет 1 – кашель есть
D	Наличие одышки	0 – одышки нет 1 – одышка есть

Конечным результатом является подсчет вероятности заболевания в процентах. В ходе преломления полученного результата на бинарную модель возможны только 2 варианта: «болен» или «здоров». Диагноз «здоров» выставляется в случае, если полученный процент ближе к 0. В случае, если полученный результат ближе к 100% - выставляется диагноз «болен». Однако, при практической проверке разработанной программы на той же выборке оказалось, что рассчитываемый программой риск вероятности развития ХОБЛ у разных пациентов с учетом различных значений оцениваемых параметров варьировался от 0 до 100%.

Было установлено, что результат расчета риска вероятности развития заболевания у пациентов с верифицированным диагнозом «ХОБЛ» колебался

от 100 до 78%, что побудило к модификации программы с изменением конечного результата ее использования, а именно разработке рекомендаций согласно полученному значению вероятности развития ХОБЛ.

Было осуществлено разделение возможных пользователей на 3 группы по принципу «Светофор», в результате чего пациент при использовании программы видит свой результат в окне определенного цвета. Также пациент получает рекомендацию согласно группе, в которую он классифицируется.

Зеленым цветом отображается вероятность развития ХОБЛ от 0 до 1%. Текст рекомендации варьируется в зависимости от отношения пользователя к курению. В случае активного курения он получает рекомендацию к ведению здорового образа жизни, избавлению от табачной зависимости. В случае отрицания активного курения – рекомендацию к ведению здорового образа жизни (Рисунок 26).

The screenshot shows a web interface for calculating risk. It includes a text input field for 'Значение цинка' (Zinc value) with the value '20.3'. To the right is a 'Рассчитать риск' (Calculate risk) button. Further right, the 'Результат' (Result) is displayed as '0.000%' in a green box. A 'Сохранить' (Save) button is on the far right. Below this is a text box containing the recommendation: '[Рекомендации] Дальнейшее соблюдение здорового образа жизни позволит Вам сохранить полученный результат'.

**Рисунок 26 – Рекомендации для пользователей, вероятность развития ХОБЛ которых от 0 до 1%**

Желтым цветом отображается вероятность развития ХОБЛ от 2 до 77%. При проверке программы на выборке подобные результаты получили лица их группы «курящих лиц с минимальными нарушениями ФВД». Текст рекомендации соответственно содержит побуждение к скорейшему отказу от курения (Рисунок 27).

The screenshot shows a web interface for calculating risk. It includes a text input field for 'Значение цинка' (Zinc value) with the value '17.9'. To the right is a 'Рассчитать риск' (Calculate risk) button. Further right, the 'Результат' (Result) is displayed as '22.293%' in a yellow box. A 'Сохранить' (Save) button is on the far right. Below this is a text box containing the recommendation: '[Рекомендации] Для предотвращения роста вероятности развития ХОБЛ начните борьбу с потреблением табака: окончательно бросьте курить или снизьте количество ежедневно выкуриваемых сигарет, а также соблюдайте принципы здорового образа'.

**Рисунок 27 – Рекомендации для пользователей, вероятность развития ХОБЛ которых от 2 до 77%**

Красным цветом отображается вероятность развития ХОБЛ от 78 до 100%. Единственно верная рекомендация, которая в данном случае может быть получена пациентом – это необходимость срочной консультации врача с обязательным исследованием функции внешнего дыхания (Рисунок 28).

Значение цинка   Результат **99.962 %**

[Рекомендации] Вам следует обратиться к врачу и оценить функцию внешнего дыхания

**Рисунок 28 – Рекомендации для пользователей, вероятность развития ХОБЛ которых от 78 до 100%**

### **3.5 Оценка эффективности разработанной скрининговой программы**

Для того, чтобы произвести оценку эффективности собственной компьютерной программы были использованы результаты опроса и определения уровня общего цинка в сыворотке крови 30 человек, из которых 12 были пациентами БУЗ ВГКБ СМП № 8 с верифицированным диагнозом ХОБЛ, а 18 – здоровые лица, прошедшие профилактический осмотр (Таблица 17).

**Таблица 17 – Характеристика лиц, которые использовали скрининговую компьютерную программу**

Подгруппа исследуемых	Средний возраст, лет	Значения ОФВ <sub>1</sub> , л	Значения % ОФВ <sub>1</sub> от должного, %
Пациенты с диагнозом ХОБЛ	54,25±8,5	1,27±0,51	40,0±9,4
Здоровые пациенты	55,3±7,7	2,8±0,47	84,6±4,3
Всего	54,9±7,9	2,2±0,9	66,7±23,1

В ходе расчета вероятности развития ХОБЛ при помощи компьютерной скрининговой программы, 11 из 12 человек с ХОБЛ были проквалифицированы верно, 1 больной человек был отнесен в группу «Здоров» (Таблица 18).

**Таблица 18 – Таблица классификации при проверке эффективности скрининговой компьютерной программы**

Наблюденные			Предсказанные		
			Наличие ХОБЛ		Процент правильных
			больные, чел	здоровые, чел	
Шаг 1	Наличие ХОБЛ	больные, чел	11	1	92
		здоровые, чел	0	18	100
Общая процентная доля					96

Из представленной таблицы видно, что верно проклассифицированные программой положительные примеры (истинно положительные случаи) составили 92%; верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи) – 100%; положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ложноотрицательные примеры) – 8%; а отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ложноположительные случаи) – 0%.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Рабочая группа GOLD, выпустив в 2017 г. новые рекомендации по диагностике и ведению пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сфокусировала внимание на факторах риска развития этого заболевания [7]. Известно, что в абсолютном большинстве случаев основой для развития обструктивных изменений в дыхательных путях является табакокурение [3]. Высокая распространенность курения определяет возрастающие показатели заболеваемости и распространенности ХОБЛ [1,4]. Доказано наличие изменений, характерных для больных ХОБЛ, в дыхательных путях курильщиков [5]. Этот факт делает актуальным обследование этой группы населения с целью ранней диагностики заболевания.

В настоящее время основным методом диагностики ХОБЛ является спирометрия. Однако очень важно учитывать, что снижение ФВД происходит только лишь при клинически выраженном течении заболевания. Именно поэтому внимание научного сообщества обращено на поиск маркеров течения ХОБЛ, которые отражали бы патогенетические изменения, возникающие на ранних стадиях болезни.

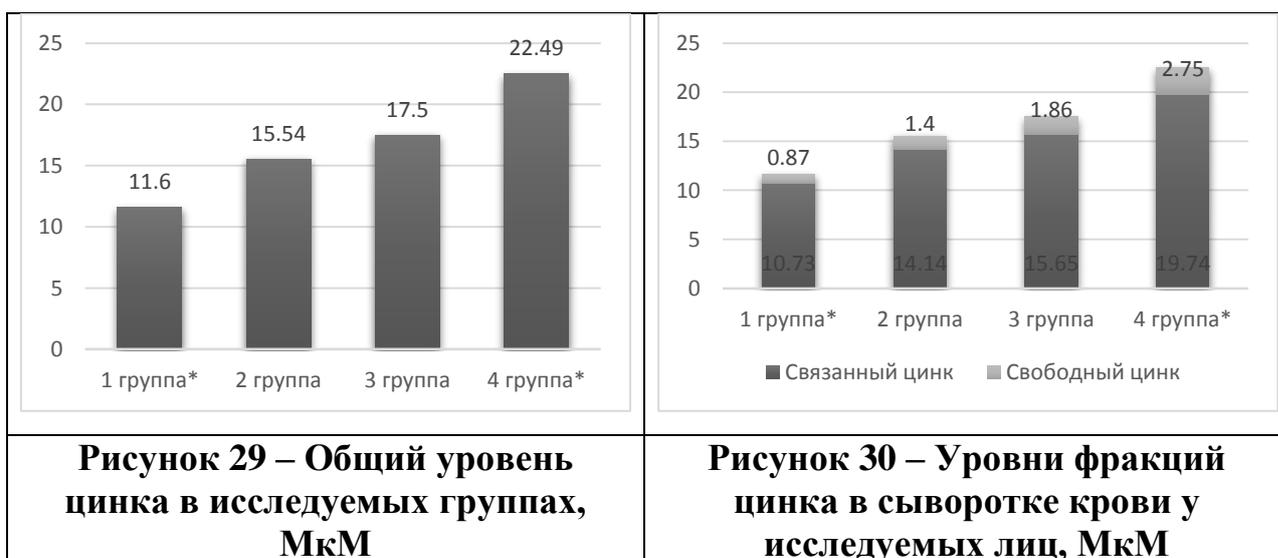
Определение лиц, нуждающихся в исследовании ФВД, зачастую выполняют анкетирования. Использование опросников-наиболее простой метод скринингового исследования. Положительными сторонами данной методики является то, что она не требует много времени и дополнительного оборудования для проведения исследования. Основным недостатком использования опросников в качестве скрининговой методики является субъективизм. Однако, если комбинировать использование опросника с объективными методами исследования, то субъективный фактор можно нивелировать.

Еще одним способом скрининга, особенно актуальным для врачей амбулаторного звена, является использование в качестве методов ранней диагностики компьютерных программ. Работа со скрининговой

компьютерной программой не требует больших временных и материальных затрат. Именно поэтому, разработка компьютерной программы для ранней диагностики ХОБЛ, явилась одной из основных целей работы.

Для достижения поставленной цели на первом этапе были определены колебания уровня цинка и его фракций в сыворотке крови; альбумина, как основного переносчика метаболически активного цинка; нейтрофильной эластазы, как фермента - активатора цинксодержащих ферментов, компонентов системы протеолиз-антипротеолиз; а также активность супероксиддисмутазы, как компонента системы оксиданты-антиоксиданты. Эти системы являются основными звеньями патогенеза ХОБЛ (Григорьева Н.Ю.,2011). Важно отметить, что изменения в данных системах будут возникать уже на доклинической стадии заболевания. Количественно оценив изменения в этих системах, мы сможем установить активность патогенетических реакций.

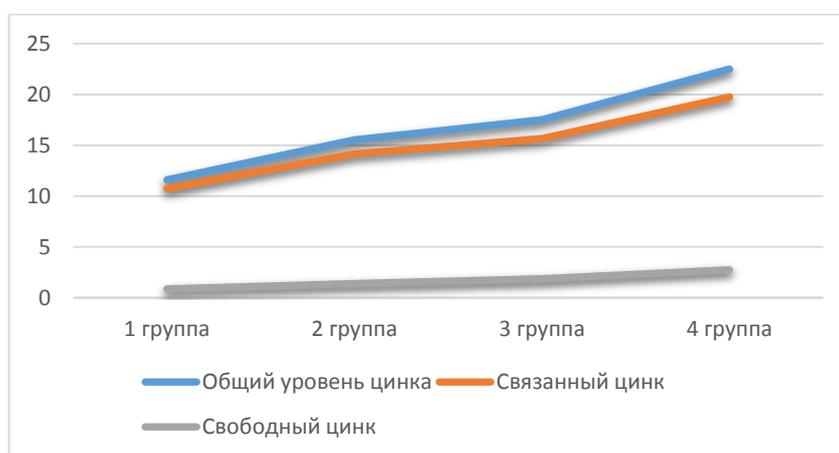
Для решения поставленной задачи был исследован общий уровень цинка и его фракций в сыворотке крови в группах курящих пациентов с ХОБЛ (группа 1), курящих лиц с сохранной ФВД (группа 2) и минимальными изменениями (группа 3), а также некурящих лиц (группа 4) (Рисунок 29, 30).



Примечание: \* – различия общего уровня цинка, цинка свободного и связанного в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$ .

В ходе исследования установлено, что общий уровень цинка и его фракций в сыворотке крови достоверно отличается у лиц 1 и 4 группы ( $p=0,001$ ). Выявлено, что общий уровень цинка и его фракций в сыворотке крови снижается в ряду: курящие пассивно → курящие с сохранной ФВД → – курящие с нарушением ФВД → – курящие с ХОБЛ.

Определено, что динамика связанной и свободной фракций в сыворотке крови в ряду: курящие пассивно → курящие с сохранной ФВД → курящие с нарушением ФВД → курящие с ХОБЛ, соответствует закономерностям, описанным для общего уровня цинка (Рисунок 31).



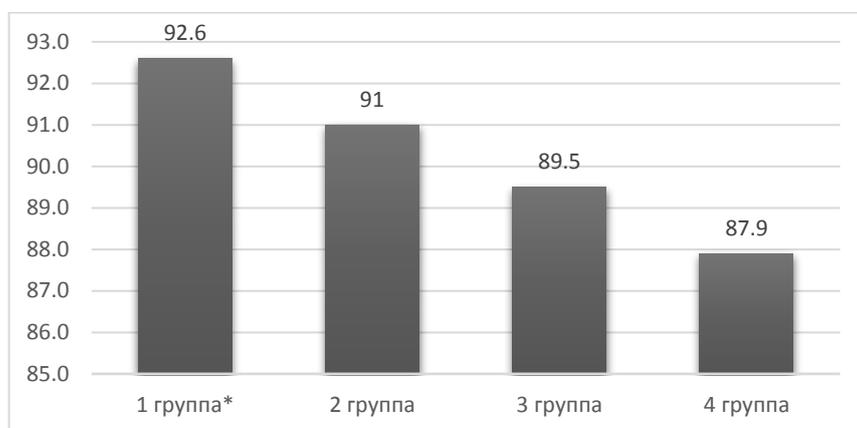
**Рисунок 31 – Динамика изменений общего уровня цинка и его фракций**

**По оси абсцисс – уровень цинка, МкМ**

Учитывая вышеизложенное, можно говорить о том, что общий уровень цинка и концентрация его связанной и свободной фракций у активно курящих пациентов (группы 1, 2, 3) значительно ниже, чем у курящих пассивно (группа 4), что подтверждает влияние табачного дыма на общее содержание цинка в сыворотке крови.

На следующем этапе работы была проанализирована доля связанного цинка в сыворотке крови. Данная фракция микроэлемента является показателем потребности в микроэlemente для синтеза воспалительных

ферментов при активации систем «протеолиз – антипротеолиз» и «оксиданты – антиоксиданты» (Рисунок 32).



**Рисунок 32 Доля связанной фракции цинка у исследуемых лиц, %**

Примечание: \* – различия общего уровня цинка в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$

Обращают на себя внимание значимые различия в доле связанной фракции цинка у лиц из 1 группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ) от лиц остальных трех групп. Интересно также, что значения показателя «доля связанной фракции цинка» не отличается у здоровых курящих лиц вне зависимости от наличия нарушений ФВД (группы 2 и 3 – курящие с минимальными нарушениями ФВД и без них). Также обращает на себя внимание отсутствие достоверных отличий в группах 3 и 4 (курящие пациенты с сохранной ФВД и курящие пассивно).

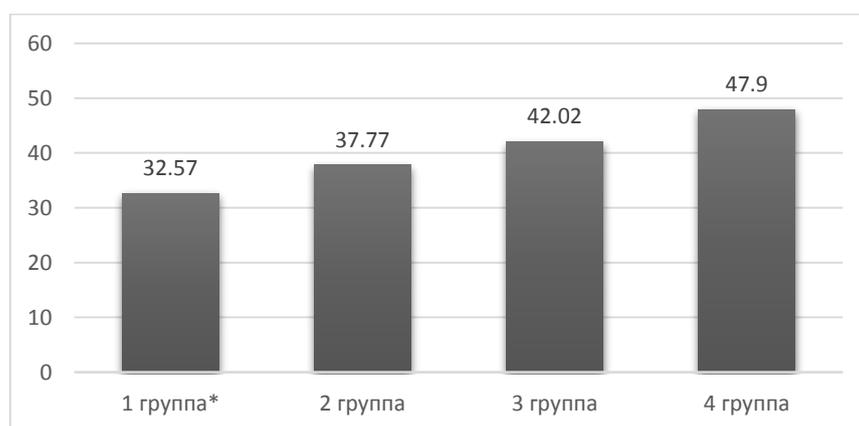
У людей из первой группы (курящие пациенты с ХОБЛ) доля связанной фракции цинка оказалась максимальной. Мы считаем, что это связано с повышением потребности в цинке при синтезе ферментов, играющих основную роль в формировании дисбаланса систем «протеолиз – антипротеолиз» и «оксиданты – антиоксиданты».

У лиц, курящих пассивно, цинкосодеждающие ферменты задействованы не настолько активно, что обуславливает минимальные значения доли связанной фракции цинка у исследуемых лиц в четвертой группе.

Изменениями в соотношениях различных фракций цинка, на наш взгляд, подтверждается участие цинка в патологических реакциях организма. Так, увеличение доли связанного цинка свидетельствует о возрастающей потребности в нем для синтеза цинксодержащих ферментов, которые активируются под влиянием табачного дыма. Ввиду того, что большую часть общей концентрации цинка составляет связанный цинк, закономерно его снижение в исследуемых группах. Однако, изменение в соотношении «связанный – свободный цинк» позволяет предположить наличие реакций, осуществляемых с участием данного микроэлемента и требующих его транспортировки. В связи с этим и происходит усиленное объединение цинка с белками и, соответственно, переход его из пула свободного в пул связанного.

Для подтверждения предположения определены уровни альбумина как основного транспортировщика метаболически активного цинка.

Выявлены значимые различия при анализе содержания альбумина (Рисунок 33) в крови исследуемых лиц.



**Рисунок 33 – Уровень альбумина у исследуемых лиц, г/л**

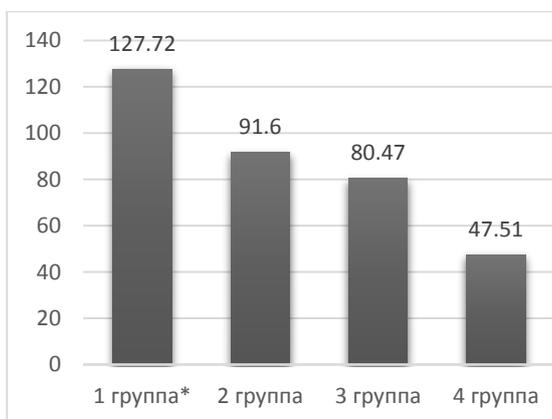
Примечание: \* – различия уровня альбумина в исследуемых группах значимы при  $p=0,001$

Так, уровень альбумина у здоровых курящих пациентов из 2 и 3 группы (курящие с минимальными нарушениями ФВД и курящие с сохранной ФВД) значимо выше, чем у людей 1 группы (курящие пациенты с

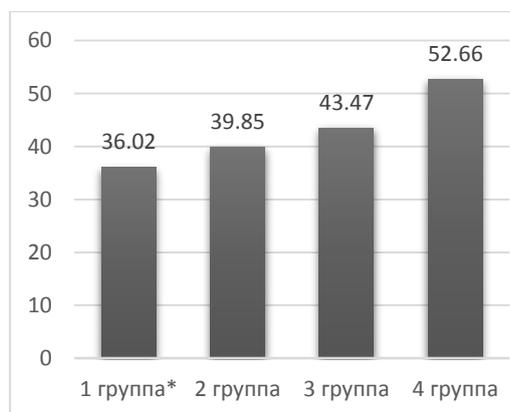
диагнозом ХОБЛ). Это обусловлено активацией транспорта метаболически активного цинка для удовлетворения потребности в микроэлементе при синтезе ферментов, обуславливающих патогенетические изменения в дыхательных путях.

Микроэлементы играют важную роль в патогенетических процессах, сопровождающих все нозологии. Цинк – эссенциальный микроэлемент, который обеспечивает основные биологические процессы на разных уровнях организации материи, начиная с генного и молекулярного. Цинк является составным компонентом более тысячи ферментов, оказывающих влияние на жизнедеятельность организма в нормальных или патологических условиях (какими можно считать доклинические изменения формирующейся болезни).

Также в ходе исследования были определены уровень нейтрофильной эластазы и уровня активности супероксиддисмутазы (Рисунок 34,35).



**Рисунок 34 – Уровень нейтрофильной эластазы у исследуемых лиц, нг/мл**



**Рисунок 35 – Активность супероксиддисмутазы у исследуемых лиц, %**

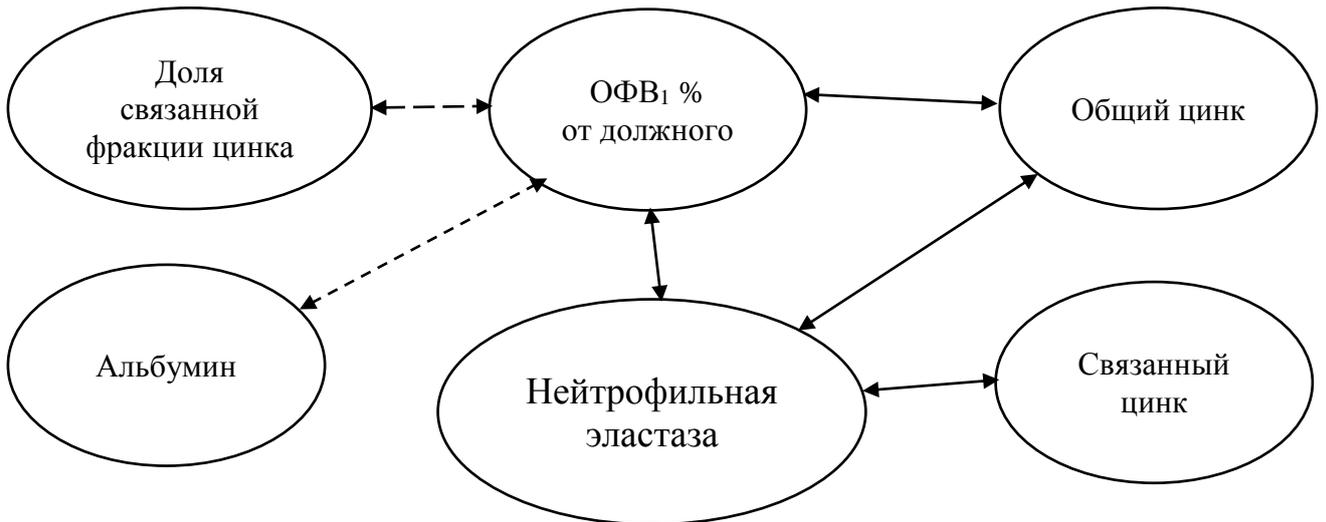
Определено, что уровень НЭ и активности СОД у лиц из 1 группы (курящие пациенты с диагнозом ХОБЛ) значительно выше, чем у лиц других групп, что говорит об активности ферментной системы у больных ХОБЛ. Значения показателя «НЭ» и активности «СОД» у лиц из второй (курящие с минимальными нарушениями ФВД) и третьей (курящие с сохранной ФВД) групп не отличаются, однако они значительно выше, чем у 4 группы (курящие

пассивно). Этот факт отражает динамику процесса активации системы протеолиза с участием НЭ в ряду: курящие пассивно – курящие с сохранной ФВД и курящие с нарушением ФВД – курящие с ХОБЛ.

Основной эффект нейтрофильной эластазы в случае возникновения дисбаланса в системе «протеолиз – антипротеолиз» – это протеолитическое действие на субстрат. Значимость действия НЭ признана в патогенезе различных заболеваний: сердечно – сосудистой системы (артериальная гипертензия, атеросклероза), эндокринной (сахарного диабета 2 типа), бронхолегочной (муковисцидоз, острый респираторный дистресс – синдром, бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ).

Была исследована зависимость показателя «НЭ» и ОФВ<sub>1</sub> % от должного. Выявлена достоверная высокая обратная корреляционная связь ( $r = -0,91$ ,  $p=0,01$ ). Это подтверждает значимость изменений показателя «НЭ» при формировании обструкции дыхательных путей, сопровождающейся изменением ФВД.

Также достоверная высокая обратная корреляционная связь была выявлена при исследовании показателей «связанный цинк» и «общий цинк» при изменении показателя «НЭ» ( $r = -0,92$ ,  $p=0,01$ ), достоверная высокая прямая корреляционная связь была выявлена при исследовании показателей «общий цинк», «доля связанной фракции цинка», «альбумин» и при изменении показателя «ОФВ<sub>1</sub> % от должного» ( $r > 85\%$ , при  $p < 0,05$ ) (Рисунок 36). Патологические реакции, сопровождающие ХОБЛ, находят свое отражение в изменениях уровня ферментов в сыворотке крови. Полученные результаты позволяют говорить о том, что такие изменения сопоставимы с изменением показателей внешнего дыхания.



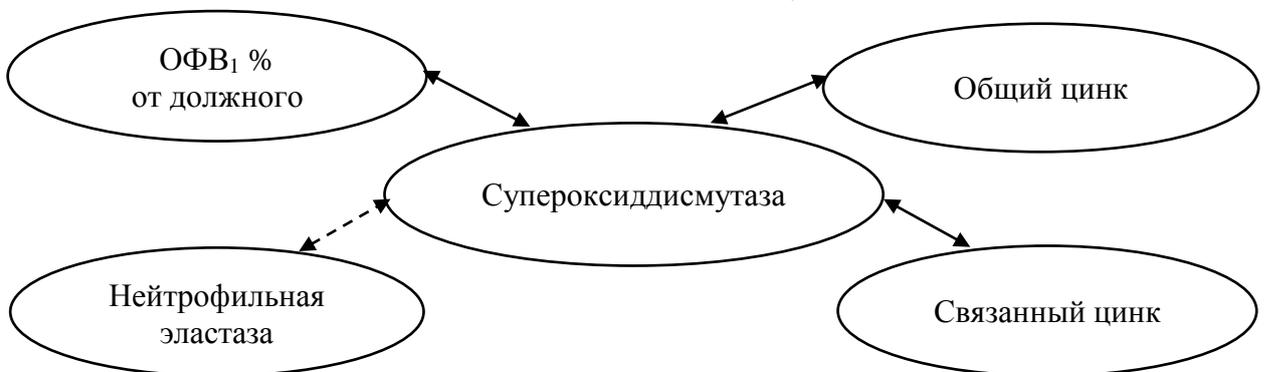
**Рисунок 36 – Корреляционные связи между исследуемыми показателями**

←-----> Обратная корреляционная связь

←=====> Прямая корреляционная связь

Выявленные закономерности подтверждают роль НЭ в формировании патогенетических изменений в дыхательных путях больных ХОБЛ.

Цинксодержащим ферментом также является СОД. Супероксиддисмутаза – основной фермент антиоксидантной защиты. Оксидативный стресс является одним из звеньев патогенеза ХОБЛ. Для верификации значимости изменений показателей «СОД», «общий цинк» «связанная фракции цинка» и показателя «ОФВ1 % от должного» были исследованы зависимости этих показателей (Рисунок 37).



**Рисунок 37 – Корреляционные связи между исследуемыми показателями**

←-----> Обратная корреляционная связь

←=====> Прямая корреляционная связь

Во всех случаях обнаружена достоверная высокая корреляционная связь ( $r > 85\%$ , при  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты показывают, что патогенетические изменения возникают у курильщиков уже на доклинической стадии заболевания. Это дает возможность врачам использовать для ранней диагностики ХОБЛ маркеры, описанные в данном исследовании.

В настоящее время при диагностике ХОБЛ основную роль играет спирометрия. На этапе функциональной диагностики критерием постановки диагноза ХОБЛ с последующими рекомендациями по изменению образа жизни и назначением лечения является пороговое значение показателя «ОФВ<sub>1</sub> % от должного» – 70%.

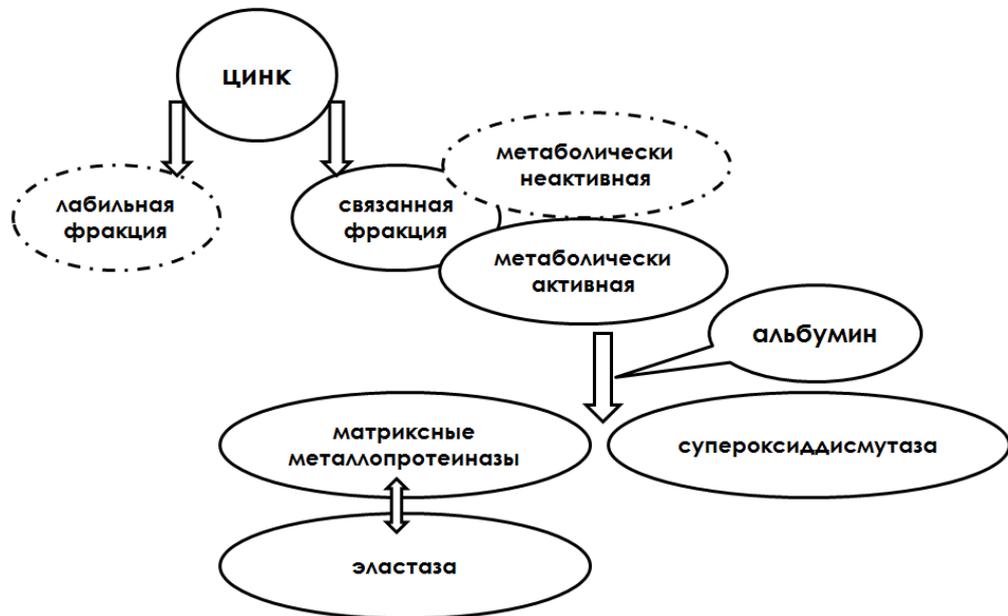
Очевидно, что спирометрия не способна отразить наличие патофизиологических изменений в дыхательных путях и степень их активности на доклинической стадии заболевания. Эта гипотеза нашла подтверждение в достоверных различиях значений исследуемых нами показателей у группы курящих лиц с минимальными нарушениями ФВД. В эту группу вошли пациенты, у которых значения показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного были выше 70%, но меньше 80%. В клинических рекомендациях по использованию метода спирометрии значение в 70% принято за пороговое. Это та категория пациентов, которые имеют фактор риска – курение, возможно испытывают жалобы на кашель и/или одышку, но на этапе спирометрии показывают удовлетворительные значения. Поэтому после прохождения функционального обследования данные пациенты не получают никаких рекомендаций для того, чтобы их «доклиническая» стадия не трансформировалась в «клинически выраженную». Для предотвращения этого мы рекомендуем использовать маркеры, отражающие активность патологических реакций.

Таким маркером, прежде всего является цинк и процентное соотношение его свободной и связанной фракции. Цинксодержащие ферменты обеспечивают активность двух основных компонентов патогенеза

ХОБЛ: системы «протеолиз – антипротеолиз» и «оксиданты – антиоксиданты».

В системе протеолитических и антипротеолитических ферментов важное значение имеют ММП, активирующиеся под влиянием НЭ. В системе «оксиданты – антиоксиданты» – фермент супероксиддисмутаза, играющий ключевую роль в обеспечении антирадикальной защиты.

Схема участия цинка в патогенезе ХОБЛ представляется следующим образом (Рисунок 38).



**Рисунок 38 – Схема участия цинка в патогенезе ХОБЛ**

Данная схема находит подтверждение в полученных результатах, а именно:

1. Общий уровень цинка у курящих (группа 1 – пациенты с ХОБЛ, группа 2 – курящие с минимальными нарушениями ФВД, группа 3 – курящие с сохранной ФВД) значимо ниже, чем у некурящих (группа 4 – курящие пассивно), причем значения данного показателя снижаются вместе со снижением показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного.

2. Ввиду того, что только связанный цинк обеспечивает синтез цинксодержащих ферментов особое внимание было уделено исследованию уровня цинка в его фракциях (свободном и связанном пулах). Определено, что количество связанного и свободного цинка изменяется аналогично изменениям общего уровня цинка. Однако известно, что связанный цинк представляет собой большую часть общего цинка, представляется ясным, что данные изменения закономерны. В связи с этим был исследован показатель «доля связанного цинка», который представляет собой процентное соотношение связанного цинка к общему уровню цинка. При статистическом анализе значений данного показателя также выявлены значимые различия между группами курящих (группа 1 – пациенты с ХОБЛ, группа 2 – курящие с минимальными нарушениями ФВД, группа 3 – курящие с сохранной ФВД) и некурящих (группа 4 – курящие пассивно) людей. Особый интерес представляет факт наличия различий показателя в группе курящих с минимальными нарушениями ФВД (группа 2) от группы 3 (курящие с сохранной ФВД). Это должно быть интерпретировано как активный переход цинка из свободного в связанный пул в связи с возрастающей потребностью в микроэлементе для синтеза ферментов, принимающих участие в патофизиологических изменениях при ХОБЛ.
3. С учетом того, что белком, транспортирующим метаболически активный цинк, является альбумин, нами были исследованы значения этого показателя в разных группах, а также корреляционные связи между альбумином, уровнем цинка и его пулов, а также  $ОФВ_1$  % от должного. Выявлено, что уровень альбумина в исследуемых группах значимо отличается, а полученные корреляционные уравнения имеют высокие коэффициенты корреляции.
4. Значимые различия уровня НЭ в группах лиц с минимальными нарушениями ФВД и курящих с сохранной ФВД подтверждают

наличие активных патологических изменений у лиц, состояние которых можно отнести к «доклинической стадии ХОБЛ». При этом полученные высокие коэффициенты ранговой корреляции при выявлении зависимости показателя НЭ от показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного позволяют говорить о верификации роли НЭ в патогенезе ХОБЛ. Полученные же высокие коэффициенты ранговой корреляции при выявлении зависимости показателя общий цинк и доля связанного цинка от показателя ОФВ<sub>1</sub> % от должного позволяют говорить об увеличении потребности в цинке при активации нейтрофильной эластазой цинксодержащих ферментов.

5. Вышеизложенное справедливо и для СОД, что еще раз обосновывает значимость цинка в патогенезе ХОБЛ. Таким образом, возможно использовать уровень цинка в сыворотке, а также нейтрофильной эластазы и уровня активности супероксиддисмутазы, как неспецифических маркеров патологических изменений, предшествующих клинически выраженной ХОБЛ.

Целью следующего этапа работы была разработка компьютерной программы, оценивающей вероятность наличия ХОБЛ. Для этого было необходимо оценить зависимость риска развития ХОБЛ от ряда параметров, описанных в данной работе. Анализ линейной связи между зависимой и несколькими независимыми переменными целесообразно проводить с помощью метода логистической регрессии. Возникновение ХОБЛ у пациента является событием, которое может либо произойти, либо – не произойти, то есть, классифицируется как дихотомическая зависимая переменная. Исходя из этого, для построения математической модели был использован метод бинарной логистической регрессии, который позволяет определять вероятность наступления события в зависимости от значений независимой переменной.

На подготовительном этапе разработки компьютерной скрининговой программы определялась наиболее прогностически адекватная модель. С

этой целью с помощью ROC – анализа были оценены 3 модели. В первую были включены только анамнестические показатели, во вторую – только лабораторные, и, наконец, в третью – комбинация показателей.

При анализе первой прогностической модели были получены достаточно высокие показатели чувствительности (86,5%) и специфичность (96%). Это означает, что модель с большей вероятностью определит отсутствие заболевания. Ответ на вопрос о том, применим ли данный результат для пациента и удовлетворит ли он лечащего врача, дискуссионен. Ведь в случае использования данного уравнения в качестве основы для скрининговой программы 8,6% обследуемых получают ложноположительный результат. Такие респонденты не получают рекомендацию обратиться к врачу, пройти спирометрическое исследование и останутся без должного лечения. Процент ложноотрицательных результатов составил 5,9. Это означает нецелевое расходование средств на проведение спирометрического исследования. Модель высокоспецифична, то есть доля ложноположительных результатов минимальна. Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составляет 91,4%, прогностическая ценность отрицательного результата – 94,1%. Отношение правдоподобия положительного результата 0,91, отношение правдоподобия отрицательного результата – 1,23. Полученное отношение правдоподобия положительного результата означает, что вероятность положительного результата выше у здорового, чем у больного человека.

Однако мы считаем, что у данного уравнения есть недостатки, которое не позволяет включить его в программу скрининговой диагностики. Прежде всего, это преобладание специфичности над чувствительностью теста, что означает возможный «пропуск» больного на доклинической стадии заболевания. Это принципиально противоречит поставленной задаче исследования. При оценке результата лечащий врач должен учитывать, что наиболее информативен будет положительный результат.

Кроме того, наличие кашля и одышки – это субъективные критерии, которые могут неверно быть растолкованы пациентами, так как описание этих параметров в скрининговой программе требует только категоричного ответа – либо да, либо нет. Вероятнее всего, детализация респираторных симптомов была бы проведена при врачебном опросе, однако цель новой компьютерной скрининговой программы заключается в возможном самостоятельном ее использовании и минимизации времени постановки диагноза ХОБЛ.

Последующие прогностические модели позволяют оценить степень влияния на расчет вероятности заболевания уровня общего цинка. Включение данного параметра в уравнение производилось дважды: как единственного параметра, включенного в расчет регрессионного уравнения и как компонента диагностики наряду с анамнестическими критериями.

Данные модели менее специфичны по сравнению с первой предложенной, однако они более сбалансированы. Это делает их более применимыми для использования в качестве скрининга.

Прогностическая ценность положительного результата для модели с включением единственного объективного критерия (общего цинка) уступает предыдущей модели (80% по сравнению с 91,4%). Таким образом, при использовании данной модели в качестве скрининговой 20% больных ХОБЛ окажутся вне пристального внимания лечащего врача.

При сравнении результатов становится ясным, что прогностическая модель с использованием лабораторного показателя (Zn общ) по сравнению с прогностической моделью с использованием анамнестических показателей дает меньший процент ложноотрицательных результатов. Однако, процент ложноположительных результатов при этом больший, что нивелирует достоинства прогностической модели с использованием единственного объективного показателя.

Таким образом, попытки использовать результаты только субъективного или только объективного метода в качестве основы для скрининговой

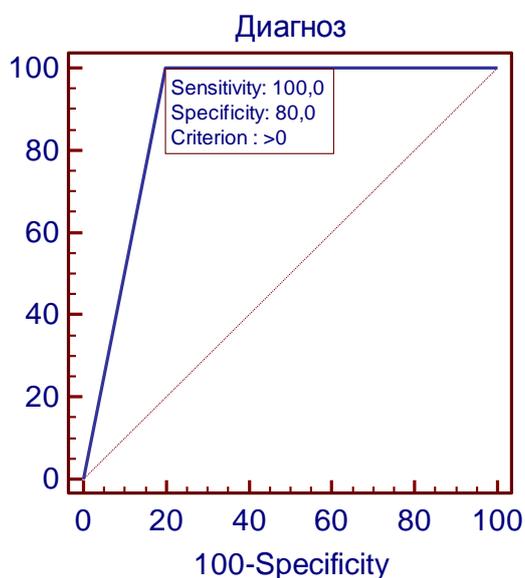
компьютерной программы оказались недостаточно эффективными. В связи с этим задачей следующего этапа было создание комбинированной прогностической модели с использованием как анамнестических критериев (пол, возраст, отношение к курению, индекс курения), так и результатов измерения уровня общего цинка в сыворотке крови.

Значения чувствительности (94%), специфичности (98%), прогностической ценности положительного результата (97,1%), прогностической ценности отрицательного результата (97,6%) максимальны по сравнению с предыдущими предложенными моделями. Это должно быть расценено, как минимальные ложноположительные и ложноотрицательные результаты на выходе.

Отношение правдоподобия положительного результата (0,96) для данной модели также означают, что вероятность положительного результата выше у здорового, чем у больного человека. Отношение правдоподобия положительного результата для данной модели выше, чем для предыдущих. Это означает более сильную связь между положительным результатом и заболеванием. Этот факт делает данную прогностическую модель наиболее прогностически адекватной.

Показатели не только максимальны по сравнению с предыдущими моделями, но, что особо ценно, они максимально сбалансированы между собой. При использовании данной модели в качестве скрининговой нивелируются недостатки высокочувствительных моделей, такие как гипердиагностика заболевания у реально здоровых людей, которая влечет за собой как расходование средств на диагностику и лечение «несуществующего» заболевания, так и причинение морального и физического вреда здоровым людям. В тоже время исключаются недостатки высокоспецифичных моделей - гиподиагностика людей, реально больных ХОБЛ, что в свою очередь ведет к более позднему началу лечения и ухудшению прогноза

При построении ROC – кривой определена площадь под ROC – кривой. Ее значение составляет 0,9, что еще раз подтверждает отличную прогностическую способность для предлагаемой прогностической модели (Рисунок 39).



**Рисунок 39 – ROC – кривая для прогностической модели прогностической модели с использованием анамнестических критериев и результатов измерения уровня общего цинка в сыворотке крови**

Использование данных переменных для построения прогноза позволило практически полностью избежать расхождения между предсказанным и фактическим наличием заболевания ХОБЛ у наблюдаемых людей. При этом прогноз одинаково точен, как для людей, больных ХОБЛ, так и для здоровых.

Полученная адекватная прогностическая модель легла в основу скрининговой компьютерной программы. Эффективность программного продукта оценивалась с использованием результатов опроса и определения уровня общего цинка в сыворотке крови 30 человек, из которых 12 были пациентами с верифицированным диагнозом ХОБЛ, а 18 – здоровые лица.

Количество положительных примеров, верно проклассифицированных программой (истинно положительные случаи) составило 92%; верно классифицированных отрицательных примеров (истинно отрицательные случаи) – 100%; положительных примеров, классифицированных как отрицательные (ложноотрицательные примеры) – 8%; а отрицательных примеров, классифицированных как положительные (ложноположительные случаи) – 0%.

В данном случае можно говорить, про использование данной программы в клинической практике позволит верно диагностировать отсутствие заболевания практически со стопроцентной точностью, но в то же время 8% лиц, использовавших программу для расчета вероятности риска развития ХОБЛ, будут «упущены». Однако полученные рекомендации помогут пациенту обратить внимание то, что состояние его здоровья не расценивается как «абсолютно здоров», и побудят к изменению отношения к курению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика ХОБЛ является актуальной проблемой здравоохранения (GOLD,2017). В настоящее время для ее решения исследователями предлагаются различные инструментальные и лабораторные методы. Основное бремя ранней диагностики ложится на врачей амбулаторного звена медицинской помощи (Чучалин А.Г.,2009, Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н.,2014, Аканова К.К., Бегимбетова Р.С.,2013, Белевский А.С., Визель А.А., 2015, GOLD 2014). Именно поэтому идеальный метод не должен требовать больших материальных, кадровых и временных затрат.

Наиболее актуальными в современное время являются опросники (Louise C Dixon, 2016, Овакимян К.В., 2013, Астафьева Н.Г., 2012, Vrbica Ž, 2016, Бродский М.С., 2012), а также определение биологических маркеров ХОБЛ в сыворотке крови (William D. Cornwell, Popov T.A., Woodruff P.G., Taylor D.R., 2011, Анаев Э.Х., Анохина Т.Н., Кушаева М.Э., Чучалин А.Г.,2013 Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжокова О.М.,2013). Биологические маркеры способны отразить патофизиологические изменения, характерные для ХОБЛ. Важно помнить, что патофизиологические изменения зачастую предшествуют клиническим проявлениям. Определение маркера, способного отразить изменения на доклинической стадии заболевания, позволит решить проблему ранней диагностики ХОБЛ и определить стратегию ведения пациента. Наиболее актуально измерение такого маркера у людей с различным статусом курения (некурящие, курящие в настоящее время и бывшие курильщики), курильщиков с нормальными показателями функцией внешнего дыхания, и больных ХОБЛ с разными стадиями заболевания.

В исследовании в качестве такого маркера было предложено определение цинка и его фракций. Микроэлемент цинк участвует в

патогенезе ХОБЛ в разных аспектах. Он входит в состав ферментов, обеспечивающих экспрессию генов, защиту от оксидативного стресса, баланс в системе «протеолиз-антипротеолиз».

Цинксодержащими являются ферменты, играющие ключевую роль в патогенезе ХОБЛ – супероксиддисмутаза, матриксные металлопротеиназы. Супероксиддисмутаза является ключевым ферментом антиоксидантной защиты. Установлено, что дефицит цинка ухудшает синтез СОД, что приводит к увеличению выраженности оксидативного стресса (Black R.E., 2003, Prasad A.S., 2014, Ranasinghe P., 2015). Активность ММП в свою очередь зависит от нейтрофильной эластазы. Метаболически активной является связанная фракция цинка, транспортером которой является альбумин.

Определение уровня неспецифических маркеров у пациентов с ХОБЛ, курящих лиц с нормальными и сниженными показателями функции внешнего дыхания, а также у пассивных курильщиков выявило следующие закономерности. Концентрация всех исследуемых веществ в сыворотке крови достоверно отличалась между группами. При этом общий уровень цинка у курящих выше в 2 раза, уровень связанного цинка – в 1,8 раз, уровень свободного цинка – в 3,1 раз, концентрация нейтрофильной эластазы выше в 2,7 раз, альбумина - в 1,5 раза, активность супероксиддисмутазы – в 1,5 раза. Также были выявлены закономерности их изменений в зависимости от снижения ФВД. Для сравнения полученных значений использован дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса для нескольких независимых групп, а также U – критерий Манна – Уитни.

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ Спирмена для определения силы связи между концентрациями неспецифических маркеров и показателями ФВД, а также между собой. Определен высокий уровень корреляционных связей ( $r > 85\%$ , при  $p < 0,05$ ) между значением спирометрического показателя  $ОФВ_1$  и уровнем цинка и его фракций, уровнем нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы в

сыворотке крови у лиц с нормальной и сниженной функцией внешнего дыхания. Это доказывает возможность использования цинка в качестве показателя, отражающего патофизиологические изменения.

Далее путем построения уравнений регрессии и ROC-анализа были исследованы 3 предложенные в работе прогностические модели ранней диагностики ХОБЛ. В прогностические модели включались только анамнестические показатели, только лабораторный показатель – цинк и, наконец, третья прогностическая модель была составлена на основе комбинации анамнестических показателей и лабораторного. Максимальные показатели чувствительности (94%) и специфичности (98%), а также максимальная сбалансированность между собой этих показателей были характерны для комбинированной прогностической модели. Таким образом, именно комбинированная прогностическая модель легла в основу компьютерной программы для ранней диагностики ХОБЛ.

Применение компьютерных программ в ранней диагностике и профилактике заболеваний закреплено нормативно-правовыми актами, позволяет использовать диагностические стратегии (Я.В. Мишланов, 2016). На сегодняшний день компьютерные программы созданы для диагностики нарушений врачами различных специальностей (Клименко Т.М., 2014, Баланин С.В., 2006, Гаранина Е.С., 2013, Одинцов В.А., 2015, Немков А.Г., 2012 Винник Ю.С., 2014, Я.В. Мишланов, 2016, А.В. Будневский, 2013).

Предложенная нами компьютерная программа написана на языке C# и представляет собой опросник. На основе ответов на вопросы программа производит расчет вероятности развития ХОБЛ у пользователя.

На первом этапе необходимо ввести ответы на вопросы о наличии факторов риска, а именно: пол, возраст, отношение к курению. У активно курящих запрашивается информация для расчета индекса курения, а также наличие кашля и одышки. Также программа запрашивает результаты определения общего цинка в крови. Далее категориальным переменным присваиваются баллы. Конечным результатом является подсчет вероятности

заболевания, которая рассчитывается в процентном соотношении. Процентное значение риска развития ХОБЛ пользователь видит в окне определенного цвета – зеленого, желтого или красного в зависимости от группы, в которую проклассифицирован пациент. Также в зависимости от полученного результата пользователь получает рекомендации, которые позволят ему исправить или сохранить полученный результат.

Разработанная компьютерная программа позволяет эффективно оценить вероятность развития ХОБЛ (количество истинно положительных случаев 92%, количество истинно отрицательных случаев 100%).

Известно, что курение является наиболее распространенным фактором риска развития ХОБЛ. Разработка алгоритмов управления риском, связанного с потреблением табака, а также новые методы скрининговых исследований – актуальная проблема. Ее решением может стать использование предложенной скрининговой компьютерной программы. Компьютерный метод диагностики позволит с минимальными временными затратами проклассифицировать пациента в зависимости от полученного результата расчета вероятности ХОБЛ. Пациент получит необходимые рекомендации по изменению образа жизни. Ранняя диагностика позволит верно определить алгоритм ведения пациента. Определение предложенного в исследовании маркера позволит оценить патофизиологические изменения в «доклиническую» стадию заболевания, что сделает возможным проведение грамотной программы профилактики и влияние на динамику заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Концентрация изученных неспецифических маркеров различна у больных ХОБЛ и некурящих лиц: общий уровень цинка у курящих выше в 2 раза, уровень связанного цинка – в 1,8 раз, уровень свободного цинка – в 3,1 раз, концентрация нейтрофильной эластазы выше в 2,7 раз, альбумина - в 1,5 раза, активность супероксиддисмутазы – в 1,5 раза и закономерно изменяется в ряду: курящие пассивно – курящие с сохранной ФВД – курящие с нарушением ФВД – курящие с ХОБЛ.
2. Выявлен высокий уровень корреляционных связей ( $r > 85\%$ , при  $p < 0,05$ ) между значением спирометрического показателя  $ОФВ_1$  и уровнем цинка и его фракций, уровнем нейтрофильной эластазы, активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови у лиц с нормальной и сниженной функцией внешнего дыхания.
3. Комбинированная прогностическая модель с использованием анамнестических и лабораторных параметров обладает наиболее высокой прогностической ценностью (чувствительность – 94%, специфичность – 98%, прогностическая ценность положительного результата 97,1%, прогностическая ценность отрицательного результата 97,6%, площадь под ROC-кривой 0,9) и может служить основой для скрининговой компьютерной программы.
4. Разработанная компьютерная программа позволяет эффективно оценить вероятность развития ХОБЛ (количество истинно положительных случаев 92%, количество истинно отрицательных случаев 100%) и предлагает рекомендации по корректировке образа жизни пользователя.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. На амбулаторном этапе рекомендовано выполнять оценку наличия патофизиологических изменений, характерных для ХОБЛ у курящих лиц с сохранной функцией внешнего дыхания.
2. Определение уровня цинка и его фракций может быть использовано при скрининговых исследованиях в амбулаторной практике.
3. Прогностическая модель с использованием анамнестических и лабораторных параметров позволяет наиболее адекватно оценить наличие и динамику патофизиологических изменений у курящих лиц.
4. Использование разработанной программы способствует эффективному ведению пациента с риском развития ХОБЛ за счет определения вероятности развития заболевания и получения им рекомендаций по дальнейшей корректировке образа жизни.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертации является более детальное исследование роли цинка в патофизиологии ХОБЛ, определение у людей с разным статусом курения и функцией внешнего дыхания цитокинов, матриксных металлопротеиназ разных типов. Также интерес представляет использование разработанной программы при периодических медицинских осмотрах в динамике на протяжении нескольких лет.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИЛ – интерлейкин

ММП – матриксные металлопротеиназы

НЭ – нейтрофильная эластаза

ОБЛ – обструктивные заболевания легких

ОП ОР – отношение правдоподобия отрицательного результата

ОП ПР – отношение правдоподобия положительного результата

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПЦ ОР – прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦ ПР – прогностическая ценность положительного результата

CAT – COPD assessment test

СОД – супероксиддисмутаза

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

AUC – Area Under Curve

CCQ – Clinical COPD Questionnaire

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

MRC – Medical Research Council Scale

ROC – анализ – Receiver Operator Characteristic

Se – чувствительность

Sp – специфичность

TNF - $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

Zn – цинк

$\alpha$ 1 – ПИ –  $\alpha$ 1 – протеазный ингибитор

$\alpha$ 2 МГ –  $\alpha$ 2 макроглобулин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллаев А.Ю. Оглы. Влияние табакокурения и производственных факторов на развития ХОБЛ у нефтянников / А.Ю. Оглы Абдуллаев // Клиническая медицина / – 2012. – №3/– Т. 90.– С.34-37
2. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А.В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 3-8.
3. Аверьянов А.В., Дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 103-109.
4. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология /А.П. Авцын, А.А.Жаворонков, М.А. Риш, Л.С Строчкова. – Москва: Медицина, 1991.
5. Агапова Ю.Р. Диагностическая и прогностическая значимость исследования  $\alpha$ 2-глобулинов при обострении хобл и атопической бронхиальной астмы / Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин, Ю.И. Журавлев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. –2014. – Т. 25, №4(175). – С.97-101
6. Агапова Ю.Р. Новый способ предварительной оценки антипротеиназной активности сыворотки и гуморального иммунитета с использованием протеинограммы у больных хОБЛ, бронхиальной астмой и пневмонией / Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин // Вестник тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2013.–Т. 18, №4-1. – С.1297-1301
7. Айсанов З.Р. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике /З.Р. Айсанов, А.В. Черняк, Е.Н. Калманова // Пульмонология. –2014. –№5. – С. 101-110
8. Аканова К.К. Детализация жалоб больных на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких /К.К. Аканова, Р.С. Бегимбетова,

И.Н. Мышкина // Клиническая медицина Казахстана. – 2013. – №2(28). – С.31-32

9. Акбашева О.Е. Активность системы «протеиназы -ингибиторы» и перекисное окисление липидов индуцированной мокроты при хронической обструктивной болезни легких / О.Е. Акбашева, Е.Г. Учасова, Т.С. Овчинникова, Г.Э. Черногорюк // Вятский медицинский вестник. –2007. – №4. – С.33

10. Анаев Э.Х. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы) / Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2002. –№ 2. – С.57-64.

11. Антонюк М.В. Особенности состояния иммунной системы у больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертонией / М.В. Антонюк, Е.В. Хмелева // Здоровье. Медицинская экология. Наука. –2009. – № 4-5(39-40). – С. 11-14.

12. Арутюнов Г.П. Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: руководство / Г.П. Арутюнов. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 672 с.

13. Астафьева Н.Г. Эффективность и валидность русскоязычного Вопросника по оценке респираторного здоровья и Вопросника для дифференциального диагноза ХОБЛ при выявлении пациентов с хроническом обструктивной болезнью легких / Н.Г. Астафьева, Д.Ю. Кобзев, О.С. Наумова, О.С. Хмелькова // Практическая пульмонология. – 2012. – № 44(1). –С. 45-50.

14. Афлятунова С.Ф. Особенности иммунопатогенеза и клинико-иммунологической диагностики хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис.... канд.мед.наук / С.Ф. Афлятунова. – Уфа, 2011. – 24 с.

15. Байнак О.В. Полиморфные варианты генов провоспалительных цитокинов как маркеры предрасположенности к хронической обструктивной болезни легких / О.В. Байнак, Д.Г. Янбаева, Т.В. Викторова [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4 – С. 43-43.

16. Белевский А.С. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемы сегодняшнего дня / А.С. Белевский, А.А. Визель // Практическая пульмонология. –2015. – №3. – С.18-23
17. Бродский М.С. Оптимизация диагностики и ведения больных ХОБЛ в поликлинических условиях / М.С. Бродский, С.С. Соловьев, М.Г. Гловко // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2012. – №5. – С.25-29
18. Букреева Е.Б. Активность эластазы и ее ингибиторов при разной этиологии обострения у больных хроническим обструктивным бронхитом / Е.Б. Букреева, О.Е. Акбашева, Г.А. Суханова, Е.А. Дементьева, С.В. Нестерович, Т.Г. Мельник, Л.В., И.И. Иванчук // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Приложение. -2002. –№ 1. – С. 55-58.
19. Букреева Е.Б. Экзогенные и эндогенные факторы формирования хронической обструктивной болезни легких / Е.Б. Букреева // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. –Т. 2, № 1. – С. 75-77.
20. Букреева Е.Б. Этиология инфекционного процесса и особенности воспаления при хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.Б. Букреева. – Томск, 2004. – 50 с.
21. Бурдюк Ю.В. Компьютерная томография в диагностике хронических обструктивных болезней легких / О.В. Бурдюк, О.Н. Гумерова, Ю.Г. Азнабаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №6.
22. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полостей рта: учебное пособие / Т.П. Вавилова - 2-е изд., испр. и доп. - 2008. - 208 с. : ил.
23. Варвянская Н.В. Эффективность терапии обострений хронической обструктивной болезни легких и биомаркеры воспаления / Н.В. Варвянская, М.С. Санжаровская [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 8. – С. 17-20.

24. Василенко Л.В. Эпидемиология ХОБЛ в промышленном городе среднего Урала / Л.В. Василенко, Е.К. Бельтюков // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т.4, №1. – С.21-24.

25. Верткин А.Л. Коморбидность при ХОБЛ роль хронического системного воспаления / А.Л.Вёрткин, А.С. Скотников, Е.Ю Тихоновская, Ж.М. Оралбекова // Российский медицинский журнал. – 2014. – №11. – С. 811.

26. Вёрткин А.Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта / А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников, О.М. Губжокова // Лечащий врач. – 2013. – №11. – С.85

27. Веселовская М.В. Роль полиморфных вариантов генов-кандидатов хронической обструктивной болезни легких в особенностях течения заболевания: автореферат дисс.... канд. мед. наук / М.В. веселовская. – Москва, 2007. – 21 с.

28. Винник Ю.С. Создание компьютерной программы для оценки тяжести острого панкреатита в условиях хирургического стационара / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфьева // Земский врач. – 2014. – №3-4 (24). – С.43-46.

29. Винников Д.В. Курение ведет к ускоренному снижению функции легких у работников высокогорья / Д.В. Винников // Клиническая медицина. – 2012. – №3. Т. 90. – С.31-34.

30. Вознесенский Н.В. Антиоксидантные свойства и клиническая эффективность флуимуцила (N-ацетилцистеина) при ХОБЛ / Н.В. Вознесенский // Практическая пульмонология. – 2004. – №3. – С.39-41.

31. Гамбарян, М.Г. Изучение эпидемиологических особенностей хронических респираторных заболеваний в зависимости от региона проживания в России / М.Г. Гамбарян, А.М. Калинин, С.А. Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2015. – №1. – С.14—20.

32. Ганцева Х.Х. Изменения уровня продуктов перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты у больных хронической обструктивной болезнью лёгких различной степени тяжести / Х.Х. Ганцева, Ф.Х. Камилов, Т.М. Ильясова, Д.М. Габитова // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т 3.№2. – С.19-20.

33. Гаранина Е.С. Диагностико-терапевтическая компьютерная программа «первичный и вторичный паркинсонизм: клиническая диагностика и лечение» (краткое сообщение) / Е.С. Гаранина, В.В. Линьков, Л.Л. Ярченкова // Вестник новых медицинских технологий. –2013. –Т.20,№3 – С.69.

34. Геппе Н.А. Курение табака у детей и подростков: влияние на состояние здоровья и профилактика / Н.А. Геппе // Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 3. – С. 15-18.

35. Геранюшкина Е.И. Роль дефицита цинка в иммунопатогенезе хронического бронхита: дис. ... канд.мед.наук / Е.И. Геранюшкина. – Саранск, 2005. –120 с.

36. Голиков А.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин, В.Ю. Полумисков // Лечащий Врач. – 2003. – №4. – С.70—74.

37. Горбунов Н. А. Особенности лучевой диагностики хронической обструктивной болезни легких на современном этапе / Н.А. Горбунов, В.Я. Лаптев, В.И. Кочура [и др] // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – № 4 (2). – С. 33-39.

38. Граймалова Е.В. Эпидемиологическая характеристика табакокурения и хронической обструктивной болезни легких в городе Братске: дис.... канд.мед.наук /Граймалова Е.В. – Иркутск, 2007. – 100 с.

39. Григорьева Н.Ю. ХОБЛ: новое о патогенетических механизмах / Н.Ю. Григорьева, А.Н. Кузнецов, Е.Г. Шарабрин // Современные технологии в медицине. – 2011. – №1. – С.112-116.

40. Добрых В.А. Эпидемиология ХОБЛ / В.А. Добрых, О.П. Гнатюк, М.В. Видякина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – №2. – С.102-106.

41. Жестков А.В. Клинико-бронхологическая характеристика профессионального бронхита / А.В. Жестков, В.В. Косарев, С.А. Бабанов, А.В. Глазистов // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. –2008. – т.3 №2. – С.62-66.

42. Жила О.В. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О.В. Жила, Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина, В.В.Ачкасова // Земский врач. – 2012. – №4. – С.67-69.

43. Завадовская В.Д. КТВР в ранней диагностике ХОБЛ / В.Д. Завадовская, О.В. Родионова // Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике: тезисы материалов IV-й региональной конференции. – Томск, 2006. – С. 161-165.

44. Задионченко В.С. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / В.С. Задионченко, О.И. Нестеренко, И.В. Погонченкова [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2007. – №7(1). – С. 8—13.

45. Заикина Е.В. Возможности первичной диагностики ХОБЛ и эффективность длительной бронхолитической терапии в амбулаторных условиях / Е.В. Заикина, Д.Р. Ракита // Пульмонология и аллергология. – 2007. – №4. – С.27-30.

46. Захарова И.А. Прогнозирование развития хронического бронхита у лиц молодого возраста / И.А. Захарова // Сибирское медицинское обозрение. –2014. – №6. – С. 79-82.

47. Зыков К.А. Новая классификация хронической обструктивной болезни легких: новые возможности или новые проблемы? / К.А. Зыков, Е.И. Соколов // CONSILIUM MEDICUM. – 2013. – №15 (5). – С. 42-47.

48. Игнатова Г.Л. Выявление распространенности хронической обструктивной болезни легких среди лиц молодого возраста / Г.Л. Игнатова, И.А. Захарова // Пульмонология. –2014. – №1. – С.48-51.
49. Итоги проекта GARD. Справочник поликлинического врача. – 2014. –№ 10. – С. 40.
50. Камалова Л.М. Клинико-морфологическая характеристика энтероэндокринной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом / Л.М. Камалова, Т.В. Лисовская, С.Ю. Медведева // Пульмонология. –2014. –№2. – С.50-54.
51. Карзакова Л.М. Иммуногенетические исследования популяции здоровых людей и больных инфекционно-воспалительными заболеваниями легких. Проживающих в регионе естественного дефицита цинка: автореферат дис....д-рамед.наук / Л.М. Карзакова. –Москва, 2005. – 44 с.
52. Кароли Н.А., Смертность при хронической обструктивной болезни легких. Роль коморбидности / Н.А. Кароли, А.П. Ребров //Клиническая медицина. – 2006. – № 7. – С. 397–412.
53. Киселева Е.А. Курение табака и преодоление табачной зависимости /Е.А. Киселева, А.Н. Кокосов, И.А. Зарембо // Аллергология. – 2005. – № 4. – С. 10-14.
54. Клименко Т.М. Диагностика дыхательных нарушений у недоношенных новорожденных с помощью компьютерной программы / Т.М. Клименко, Л.А. Левченко // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – №18(189). – Выпуск 27. – С.100-105.
55. Ковалькова Н.А. Распространенность бронхообструктивного синдрома в открытой популяции г. Новосибирска / Н.А.Ковалькова, Н.И. Логвиненко, М.И. Воевода [и др.]/ / Якутский медицинский журнал. – 2013. – №4. – С.22—24.
56. Ковальская Е.А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности хронического бронхита и бронхиальной астмы,

ассоциированных с атеросклерозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Е.А. Ковальская. – Владивосток; 2000. – 20 с.

57. Колосов В.П. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких. / В.П. Колосов, Ю.М. Перельман, Б.И. Гельцер // Владивосток: Дальнаука. – 2006. – 184 с.

58. Колосов В.П. Респираторное здоровье населения и основные направления оптимизации пульмонологической помощи на территории Дальневосточного Федерального округа /В.П. Колосов, Л.Г. Манаков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 40. – С. 9-15.

59. Колосов В.П. Скрининговая оценка хронических респираторных заболеваний: итоги реализации I этапа проекта ВОЗ – GARD на территории Амурской области / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков, Ю.М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 46. – С. 8-18.

60. Колосов В.П. Состояние и перспективы развития пульмонологической помощи населению на территории Дальневосточного Федерального округа / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков, В.Б. Пригорнев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2007. – № 27. – С. 7-9.

61. Колосов В.П. Частота симптомов хронических респираторных заболеваний в популяции взрослого населения амурской области / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2014. – Т.56, №2. – С.20-23.

62. Комлев А.Д. Цитокиновый профиль у больных ХОБЛ / А.Д. Комлев, Н.М. Калинина, К.А. Сысоев // Медицинская иммунология. – 2002. – Т.4, №1. – С. 87-92.

63. Комплексное лечение табачной зависимости и профилактика хронической обструктивной болезни легких, вызванной курением табака: методические рекомендации № 2002/154/ МЗ РФ. -Москва, 2003. - 55 с.

64. Коченгина С.А. Результаты количественной оценки иммуноцитов и уровня интерлейкина-17 в слюне у курильщиков с ранними формами хронической обструктивной болезни легких / С.А. Коченгина,

Е.И. Алтынбаева // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, №4-5. – С.399-404.

65. Краснова Ю.Н. Эпидемиология ХОБЛ / Ю.Н. Краснова, А.А. Дзизинский, Е.В. Гримаилова, Б.А. Черняк // Практическая пульмонология. – 2006. – №1. – С. 54-56.

66. Кубышева Н.И. Растворимые антигены ICAM-1 и ICAM-3 при хронической обструктивной болезни легких. / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, Н.Б. Преснякова [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 30(1). – С. 55-56.

67. Куйбышева Н.И. Системное воспаление: перспектива исследований, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких /Н.И. Куйбышева, Л.Б. Постникова // Клиническая геронтология. - 2007. – Т. 13, № 7. – С. 50-55.

68. Курение в цифрах и фактах [Электронный ресурс]. - URL: <http://www.vnezavisimosti.ru/>.

69. Лещенко, И.В. Распространенность ХОБЛ на крупном промышленном предприятии/ И.В. Лещенко, И.И. Баранова, Н.А. Яковлева, М.В. Лозовская// Атмосфера: Пульмонология и аллергология. – 2004. - № 1-49 с.

70. Лишманов Ю.Б. Основные сцинтиграфические показатели пациентов с ХОБЛ / Ю.Б. Лишманов, Н.Г. Кривоногов // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – №5. –С. 132-136.

71. Любавина Н.А. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов / Н.А. Любавина, Е.В. Макарова, Н.В. Меньков [и др.] // Пульмонология. – 2013. – №4. – С. 52-55.

72. Мазитова Н.Н. Профессиональные факторы и ХОБЛ: мета-анализ / Н.Н. Мазитова // Фундаментальные исследования. – 2011. – №9-3. – С.588-592.

73. Макарова Е.В. Выявление предикторов развития воспалительного процесса в бронхах начинающих курильщиков / Е.В. Макарова, В.А. Вахламов, М.Л. Шония [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 7, №3. – С.77-83.

74. Макарова Е.В. Роль индуцированных курением нарушений растворимых молекул межклеточной адгезии в формировании и развитии хронической обструктивной болезни легких / Е.В. Макарова // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т.7, №4. – С.105-112.

75. Малыхин Ф.Т. Изучение значения распространенности курения среди пожилых больных хроническими заболеваниями легких для показателей функции внешнего дыхания / Ф.Т. Малыхин // Известия самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т.14, №5(2). – С.561-563.

76. Манаков Л.Г. Организационно-методические механизмы оптимизации пульмонологической помощи населению (обзор литературы) / Л.Г. Манаков, Тарасюк С.Д. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 41. – С. 73-79.

77. Манаков Л.Г. Социально-экономический ущерб от болезней органов дыхания / Л.Г. Манаков, Е.В. Полянская // Бюллетень физиологии патологии дыхания. – 2011. – № 42. – С. 70-72.

78. Марченко Я.В. Многослойная спиральная компьютерная томография в диагностике заболеваний органов дыхания на догоспитальном этапе / Я.В. Марченко // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т.5. – Выпуск 1. – С. 26-36.

79. Мирсаева Г.Х. Состояние перекисного окисления липидов в тромбоцитах и антиоксидантный статус у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от степени тяжести заболевания / Г.Х. Мирсаева, Э.Р. Камаева, Ф.Х. Камилов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т.8, №3. – С.49-52.

80. Мишина Н.А. Оксидантно-антиоксидантный статус эритроцитов при хронической обструктивной болезни лёгких / Н.А. Мишина, И.Л. Давыдкин, В.И. Купаев // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2010. – № 4. – С. 354-357.

81. Мишланов В.Ю. Интерактивное анкетирование больного и развитие автоматизированных систем помощи врачу общей клинической практики в диагностике респираторных заболеваний / В.Ю. Мишланов, Я.В. Мишланов, А.В. Каткова [и др.] // Практическая пульмонология. – 2016. – №1. – С.24-29.

82. Назифуллин В.Л. Изменения уровня продуктов перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты у больных ХОБЛ / В.Л. Назифуллин, Ф. Х. Камиров, Т. М. Ильясова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т.2, №6. – С. 81–84.

83. Невзорова В.А. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при ХОБЛ / В.А. Невзорова, Т.В. Типик, Е.А. Гилицанов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – №2(44). – С.9-13.

84. Немков А.Г. Возможности автоматизации в диагностике туберкулезного менингоэнцефалита / А.Г. Немков, А.Г. Санников, М.Ю. Лукина [и др.] // Врач и информационные технологии. – 2012. – №6. – С.61-64.

85. Новиков К.Ю. Респираторный статус у больных хроническим бронхитом во время отказа от курения / К.Ю. Новиков, Г.М. Сахаров, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2002. – № 4. – С. 78-82.

86. Овакимян К.В. Роль опросников для выявления респираторных симптомов в ранней диагностике ХОБЛ и астмы / К.В. Овакимян, О.Ю. Кузнецова, М.А. Похазникова // Российский семейный врач. – 2013. – Т.17, №2. – С. 10-17.

87. Одинцов В.А. Алгоритм диагностики непальпируемых очаговых образований молочной железы с применением компьютерной программы

моделирования / В.А. Одинцов, С.В. Одинцова, А.З. Гусейнов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.– 2015. – №3. – Публикация 2-10.

88. Одиреев А.Н. Формирование изменений функционирования мукоцилиарного трахеобронхиального клиренса у больных хроническим необструктивным бронхитом на фоне табакокурения / А.Н. Одиреев, А.Б. Пирогов., И.Н. Лукьянов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2008. – Вып.28. – С. 12-15.

89. Осипова Л.С. Особенности нарушения иммунологической реактивности при хронических неспецифических заболеваниях легких / Л.С. Осипова, Ж.Н. Юрчук, А.П. Бурба [и др.] // Сучасна лабораторна діагностика. – 2013. – №7 (103). – С.17-22.

90. Пахтусова, И.Н. Динамика гемостаза и перекисного окисления липидов у больных пневмонией на фоне хронического обструктивного бронхита / И.Н. Пахтусова // X Национальный конгресс по болезням органов дыхания. - СПб., 2000. - С.219.

91. Петрова И. В. Изменение процессов свободнорадикального окисления под действием табачного дыма *in vitro* и *in vivo* / И.В. Петрова, М. М. Аль-табиб, Р. Р. Фархутдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. –Т.8, №6. – С.165-167.

92. Постникова Л.Б. Иммуно-биохимические механизмы системного воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких: дис. ... д-ра мед. наук. / Л.Б. Постникова. – Н. Новгород, 2005. – 232 с.

93. Постникова Л.Б. Нитрозивный тест и растворимые дифференцировочные молекулы при обострении хронической обструктивной болезни легких / Л.Б. Постникова, Н.И. Кубышева, М.В. Болдина [и др.] // Пульмонология. – 2012. – №1. – С.35-39.

94. Похазникова М. А. Роль врачей первичного звена здравоохранения в раннем выявлении больных хронической обструктивной

болезнью легких / М.А. Похазникова, О. Ю. Кузнецова, Е. А. Андреева // Российский семейный врач. – 2011. – Т. 15. – № 3. – С.4-9.

95. Похазникова М.А. Оценка качества спирометрии, выполненной врачами общей практики в Санкт –Петербурге в исследовании RESPECT / М.А. Похазникова, Е.А. Андреева, О.Ю. Кузнецова [и др.] // Российский семейный врач. – 2014. – Т.18, №1. – С.37-43.

96. Похазникова М.А. Распространенность курения как фактора риска хронической обструктивной болезни легких в Санкт-Петербурге / М.А. Похазникова, О.Ю. Кузнецова, А.К. Лебедев // Российский семейный врач. – 2014. Т.18, №4 . – С.24-32.

97. Похазникова М.А. Распространенность пассивного курения и других факторов риска ХОБЛ в Санкт-Петербурге / М.А. Похазникова, О.Ю. Кузнецова, А.К. Лебедев // Российский семейный врач. – 2015. – Т.19, №1. – С.21-28.

98. Прозорова Г.Г. Системное воспаление и особенности клинического течения хронической обструктивной болезни / Г.Г. Прозорова, И.А. Волкорезов, О.В. Пашкова // Научно-медицинский вестник центрального черноземья. – 2009. – №37. – С.34-40.

99. Родионов А.А. Хроматомасс\_спектрометрическое определение среднетлетучих органических веществ в конденсате выдыхаемого воздуха /А.А. Родионов, А.И. Ревельский, И.А. Ревельский [и др.] // Масс\_спектрометрия/ – 2007. – №4 (2). – С.143–148.

100. Родионова О.В. Оценка степени вентиляционной недостаточности у больных ХОБЛ методом функциональной Инспираторно-экспираторной компьютерной томографии высокого разрешения / Родионова О.В., Завадовская В. Д., Тетенев Ф. Ф. [и др.] //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2006. – № S22. – С. 49.

101. Симонова И.Н. К вопросу о системном воспалении при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения /

И.Н. Симонова, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук // Здоровье. Медицинская экология. Наука. –2016. –№4 (67). – С.45-54.

102. Смотровая А.А. Протеиназные ингибиторы как протективные механизмы развития ХОБЛ у курящих / А.А. Смотровая, Г.Э. Черногорюк, М.С. Санжаровская // Здоровье и образование в XXI веке. – 2008. – Т.10, №2. – С.287-288.

103. Соловьев К.И. Раннее выявление хронических неспецифических заболеваний легких методом скрининга / К.И. Соловьев, О.В. Коровина // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т.5, №2. – С.30-34.

104. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ / С.К. Соодаева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – №1(4). – С.24-25.

105. Суханова Г.И. Диагностика бронхообструктивного синдрома методом компьютерной дермографии / Г.И. Суханова, М.Ф. Киняйкин, Г.А. Шабанов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011.– №2(44). – С.24-27.

106. Суханова Г.И. Метод компьютерной дермографии в диагностике бронхиальной астмы и ХОБЛ / Г.И. Суханова, Л.Г. Иванова, В.А. Петраковская // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – №17. – С. 38-45.

107. Сюрин С.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких / С.А. Сюрин, А.Н. Никанов, И.И. Рочева [и др.] // Экология человека. – 2007. – №4. – С.13-16.

108. Ухтерова Н.Д. Иммунологические и иммуногенетические факторы развития хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка: автореферат дис.... канд.мед.наук / Н.Д. Ухтерова. – Саранск, 2009. – 23 с.

109. Федорова Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: принципы диагностики и лечения / Н.В. Федорова // Российский семейный врач. – 2008. – Т.12, №. – С.4-18.

110. Федосенко С.В. Характеристика нейтрофилов и макрофагов индуцированной мокроты больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне базисной терапии / С.В. Федосенко, Г.Э. Черногорюк, Н.А. Кириллова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 52-56.

111. Харченко Т.В. Курение как дополнительный фактор риска у персонала химически опасных производств/ Т.В. Харченко, Л.Г. Аржавкина, Д.А. Синячкин // Гигиена и санитария. – 2014. – Т.93, №1. – С.77-80

112. Хелимская И.В. Оценка риска развития хронических неспецифических заболеваний легких у работников дальневосточной железной дороги / И.В. Хелимская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – №1. –С.10-12.

113. Хелимская И.В. Первый опыт измерения температуры выдыхаемого воздуха для ранней диагностики обструктивных заболеваний легких / И.В. Хелимская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №4. – С.18-20.

114. Цветкова О.А., Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких / О.А. Цветкова, О.О. Воронкова // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 96-100.

115. Чекнев С.Б. Экспрессия генов цитокинов в условиях индукции человеческим сывороточным  $\gamma$ -глобулином и его металлокомплексами с цинком / С.Б. Чекнев, М.В. Мезенцева, И.М. Шаповал [и др.] // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С.171-176.

116. Черногорюк Г.Э. Активация антипротеаз в бронхиальном регионе-фактор толерантности формирования хронической обструктивной болезни легких у здоровых злостных курильщиков / Г.Э. Черногорюк,

А.А. Михайлова, С.В. Федосенко // Сибирский научный медицинский журнал. – 2010. – Т.30, №3. – С.124-128.

117. Черногорюк Г.Э. Клиническая эффективность кларитромицина (клабакса) при обострении хронической обструктивной болезни легких и его влияние на цитобиохимические маркеры воспаления / Г.Э. Черногорюк, А.А. Смотровая, А.Ю. Фисенко [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 3(51). – С. 92-97.

118. Черногорюк Г.Э. Фенотип малых макрофагов в индуцированной мокроте – маркер ранней стадии ХОБЛ / Г.Э. Черногорюк, Е.П. Рослякова, А.А. Михайлова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №6. – С.1134.

119. Чучалин А. Г. Оценка распространенности респираторных симптомов и возможности скрининга спирометрии в диагностике хронических легочных заболеваний / А.Г. Чучалин, Н.Г. Халтаев, В.Н. Абросимов, С.Н. Котляров [и др.] // Российское респираторное общество. – 2010. – № 2. – С. 56-61.

120. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 800 с. - ISBN 978-5-9704-2771-2.

121. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, №22. – С.1477-1482.

122. Шапорова Н.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких: роль инфекционных обострений и их профилактики / Н.Л. Шапорова, В.Н. Марченко, В.Н. Яблонская // Медицинский совет. – 2014. – №17. – С.10–13.

123. Шейбак В. М. Транспортная функция сывороточного альбуминабцинок и жирные кислоты / В.М. Шейбак // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т.14, №2. – С.16-22.

124. Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких: терминологические и клинические аспекты / Е.И. Шмелев // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 12. – С. 487-494.

125. Ямкина Н.С. Активность эластазы и ее ингибиторов в индуцированной мокроте при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / Н.С. Ямкина, О.Е. Акбашева, А.А. Будкова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке: Материалы 6-й Междунар. научн.-пр. конф». М., 2005. - С. 321

126. Abboud R.T. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema / R.T. Abboud, S.Vimalanathan // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. –2008. – No. 4 (12). – P. 361-367.

127. Agusti A. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale free networks, systems biology, and medicine / A. Agusti, P. Sobradillo, B.Celli // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. – №183. – P. 1129–1137.

128. Agusti A. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort / A. Agusti, P. Calverley, B. Celli [et al.] // Respiratory Research. – 2010. – №11. – P. 122–36.

129. Agusti A. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti, J. Vestbo // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2011. –№ 184. – P.507-513.

130. Agusti A. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype / A. Agusti, L.D. Edwards, S.I. Rennard [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – 7(5). – e37483.

131. Agusti A., Systemic Inflammation and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Agusti, R. Faner // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2012. – 9(2). – P. 43-46.

132. Aisanov Z. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world / Z. Aisanov, C. Lai, O. Bauerle [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2012. – № 7. – P. 1–12.

133. American Physiological Society. «Secondhand smoke may provoke inflammatory response in lungs». *Science Daily*. 27 August 2010 // [www.sciencedaily.com/releases/2010/08/100826141230.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2010/08/100826141230.htm).

134. Antczak A. Exhaled eicosanoids and biomarkers of oxidative stress in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / A. Antczak, M. Ciebiada, T. Pietras [et al.] // *Archives of Medical Science*. – 2012. – № 8 (2). – P. 277–285.

135. Anthonisen N. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: A randomized clinical trial / N. Anthonisen, M. Skeans, R. Wise [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 142. – № 4. – P. 233-239.

136. Antonov N.S., Chuchalin A.G. // 3-rd Congress of European Region International Union against Tuberculosis and Lung Diseases. Suppl. Moscow, 2004. P. 143.

137. Atkinson J.J. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling / J.J. Atkinson, R.M. Senior // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. - 2003. - Vol. 28. - P. 12-24.

138. Augusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Augusti, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2003. - Vol.21, № 2. - P. 347-360.

139. Bakke P.S. Recommendations for epidemiological studies on COPD / P.S. Bakke, E. Ronmark, T. Eagan [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 38. – P. 1261–1277.

140. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – № 343(4). – P. 269—280.

141. Barnes P.J. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P.J. Barnes // *Pharmacological Reviews*. - 2004. - Vol. 56. - P. 515-548.

142. Barnes P.J. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *Thorax*. -1999. – Vol.54. – P.245-252.
143. Barnes PJ. Mechanisms in COPD. Differences from asthma / P.J. Barnes // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – P. 10-14.
144. Bergdahl I.A. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust / I.A. Bergdahl X[et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2004. - №23. - P. 402-406.
145. Biernacki W.A. Increased leukotriene B4 and 8\_isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD / P.J. Barnes, S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Thorax*. – 2003. – №58. – P. 294–298.
146. Black R.E. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world / R.E. Black // *Journal Nutrition*. –2003. –Vol. 133. – N 5, Suppl. 1. – P.1485–1489.
147. Blanc PD. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited / PD. Blanc et al. // *Thorax*. - 2009. -№64(1). - P. 6-12.
148. Borrill Z.L. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD / Z.L. Borrill, K. Roy, D. Singh // *European Respiratory Journal*. – 2008. – № 32 (2). – P. 472–486.
149. Boulet L.P. Airway remodeling: the future / L.P. Boulet, P.J. Sterk // *European Respiratory Journal*. – 2007. – №30. – P. 831—834.
150. Bourbeau J. Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: The CAGE Study / J. Bourbeau, R.J. Sebaldt, A. Day [et al.] // *Canadian Respiratory Journal*. – 2008. – № 15 (1). – P. 13–19.
151. Buffels J. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice. The DIDASCO study / J. Buffels, J. Degryse, J. Heyrman [et al.] // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – P. 1394–1399.
152. Buist A.S. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study / A.S. Buist, M.A. Burnie, W.M. Vollmer [et al.] // *Lancet*. – 2007. – №370. – P. 741–750.

153. Burchfiel C. M. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function/ C. M. Burchfiel, E. B. Marcus, D. Curb [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 1995. — Vol. 151. — № 6. — P. 1778-1785.

154. Cassatella M.A. IL-10 inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear phagocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide / M.A. Cassatella, L. Meda, S. Bonora [et al.] // Journal of Experimental Medicine. - 1993. - Vol.178. - P.2207-2211.

155. Chavez P.C. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a primary care clinic / P.C. Chavez, N.K. Shokar // Journal of COPD. — 2009. — №6 (6). — P.446–451.

156. Chuchalin A.G. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A.G. Chuchalin, N. Khaltayev, N.S. Antonov [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — 2014. — № 9. — P. 963-974.

157. Chung Y. Ferret tracheal epithelial cells grown in vitro are resistant to lethal injury by activated neutrophils / Y. Chung, C.M.Kercsmar, P.B Davis. // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. —1991. — V. 5. — P. 125-132.

158. Corradi M. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases / M. Corradi, P. Montuschi P., L.E. Donnelly [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. —2001. — № 163. — P.854–858.

159. De Torres J.P. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients / J.P. De Torres, E. Cordoba-Lanus, C. Lopez-Aguilar [et al.] // European Respiratory Journal. — 2006. — № 27(5). — P. 902-907.

160. Dennis S. Barriers and outcomes of an evidence-based approach to diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in

Australia: a qualitative study / S. Dennis, H.K. Reddel, S. Middleton [et al.] // *Family Practice*. – 2017. – №34 (4). – P.485-490.

161. Derom E. Primary care spirometry / E. Derom, C. Van Weel, G. Liistro [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2008. – № 31(1). – P. 1197–2037.

162. Dickens J.A. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort / J.A. Dickens, B.E. Miller, L.D. Edwards // *Respiratory Research*. – 2011. – №12. –P. 146.

163. Dixon L. New and emerging technologies for the diagnosis and monitoring of chronic obstructive pulmonary disease: A horizon scanning review / L. Dixon, Derek J Ward, Joanna Smith [et al.] // *Chronic Respiratory Disease*. – 2016. – Nov; 13(4). – P. 321–336.

164. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity / J. Domagala-Kulawik // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2008. – Vol. 59, No. 6. – P. 19-34.

165. Eagan T.M. TNF-alpha is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients / T.M. Eagan, E.C. Gabazza // *Respiratory Research*. – 2012. – №13. – P.48.

166. Effects of zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis / Ranasinghe P. [ et al. ]// *Nutrition & Metabolism*. – 2015. – 16 p.

167. Eickhoff P. Determinants of systemic vascular function in patients with stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. Eickhoff, A. Valipour, D. Kiss // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2008. - Vol. 178. - P. 1211-1218.

168. Eisner M.D. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease / M.D. Eisner, J. Balmes, P.P. Katz [et al.] // *Environmental health*. – 2005. – Vol. 4 – [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1145187](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1145187).

169. Enright P.L. Spirometry to detect and manage chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the primary care setting. In Gosselink R.,

Stam H., eds. Lung Function Testing / P.L. Enright, M. Studnicka, J. Zielinsk // European Respiratory Monograph. – 2005. – Vol. 31. – P. 1–14.

170. Fens N. Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma / N. Fens, A.H. Zwinderman, M.P. van der Schee [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2009. – 180 (11). – P.1076–1082.

171. Footitt J. Oxidative and Nitrosative Stress and Histone Deacetylase-2 Activity in Exacerbations of COPD / J. Footitt, P. Mallia., A.L. Durham [et al.] // Chest. – 2016. – 149. – P.62-73.

172. Forey B.A. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema / B.A. Forey, A. J. Thornton, P. N. Lee // BMC Pulmonary Medicine. – 2011. – Vol. 11. – [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128042](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128042).

173. Frankenberger M. Characterization of a population of small macrophages in induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy volunteers / M. Frankenberger, M. Menzel, R. Betz, G. Kassner, N. Weber, M.Kohlhäufl, K.Häussinger, L. Ziegler-Heitbrock // Clinical & Experimental Immunology. – 2004. – Vol. Dec; 138(3): – P.507-516.

174. Fu S.N.. Prevalence of undiagnosed airflow obstruction among people with a history of smoking in a primary care setting / Sau Nga Fu, Wai Cho Yu, Carlos King-Ho Wong [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2016. – № 11(1). – P.2391-2399.

175. Gan W.Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan, Sin D.D. [et al.] // Thorax. – 2004. – № 59. – P. 574-580.

176. Garey K.W. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers / K.W. Garey, M.M. Neuhauser, R.A. Robbins, L.H. Danziger [et al.] // Chest. – 2004. – 125(1). – 22-26.

177. Gaur S.N. Systemic Manifestations of COPD / S.N. Gaur, N. Goel // *Medicine Update*. – 2012. – № 22. – P.386-389.

178. Gerritsen W.B. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients / W.B. Gerritsen, J. Asin, P. Zanen [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2005. – №99. – P.84–90.

179. Giraud V. Feasibility of spirometry in primary care to screen for COPD: a pilot study / V. Giraud, A.Beauchet, T. Gomis // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016. – №12;11. – P.335-40.

180. Gueders M.M. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases / M.M. Gueders, J.M. Foidart, A. Noel [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2006. – No. 533. – P. 133-144.

181. Halbert R.J. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert, J.L. Natoli, A. Gano [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2006. – Vol. 28. – P. 523-532.

182. Hamon R. Zinc and zinc transporters in macrophages and their roles in efferocytosis in COPD / Rhys Hamon, Claire C Homan, Hai B Tran [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – 28;9(10):e110056.

183. Harlan J.M. Neutrophil-mediated endothelial injury in vitro / J.M. Harlan, P.D. Killen, L.A. Harker [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1981. – V. 68. – P. 1394–1403.

184. Haroon S. Case finding for COPD in primary care: a qualitative study of the views of health professionals / S. Haroon, RE Jordan, DA Fitzmaurice [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2015. –№ 28; 10. –1711-1718.

185. Hendrik Jan Ankersmit. Increased serum levels of HSP27 as a marker for incipient chronic obstructive pulmonary disease in young smokers / J.A. Hendrik,S. Nickl, E. Hoeltl [et al.] // *Respiration*. – 2012. – №83(5). – P. 391-399.

186. Higham M.A. Tumour necrosis factor- $\alpha$  gene promoter polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease / M.A. Higham, N.B. Pride, A. Alikhan [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2000. – № 15. – P.281–284.

187. Hoffmeyer F. Exhaled breath condensate and airway inflammation / F. Hoffmeyer, Raulf, M. Heimsoth, [et al.] // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – 9 (1). – P. 16–22

188. Hogg J.C. The nature of small- airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease / J.C. Hogg, F. Chu, S. Utokaparch [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350. – P. 2645-2653.

189. Hollander C. Serum and bronchial lavage fluid concentrations of IL-8, SLPI, sCD14 and sICAM-1 in patients with COPD and asthma / C. Hollander, B. Sitkauskiene, R. Sakalauskas et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2007. – 101(9). – P. 1947-1953.

190. Hurst J.R. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J.R. Hurst, G.C. Donaldson, W.R. Perera [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – №174. – P. 867–874.

191. Jones P.W. Health status and the spiral of decline / P.W. Jones // *COPD*. – 2009. – №6. – P. 59–63.

192. Jones R.C.M. Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Devon primary care audit / R.C.M. Jones, M. Dickson\_Spillmann, M.J.C. Mather [et al.] // *Respiratory Research*. – 2008.– № 9. – art. 62.

193. Jordan R.E. Passive smoking and chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional analysis of data from the Health Survey for England / R.E. Jordan, K.K. Cheng, M.R. Miller [et al.] // *BMJ Open*. – 2011. – Vol. 1. – <http://bmjopen.bmj.com/content/1/2/e000153.full/>.

194. Kaper J. Reimbursement for smoking cessation treatment may double the abstinence rate: results of a randomized trial. / J. Kaper, E. J. Wagena, M. C. Willemsen, C. P. van Schayck // *Addiction*. – 2005.– Vol. 100. – P. 1012–1020.

195. Kelly E. Redistribution of labile plasma zinc during mild surgical stress in the rat / E. Kelly [et al.] // *Translational Research*. - 2011 Mar. - Vol. 157, N 3. - P. 139-149.

196. Kerckmar C.M. Resistance of human tracheal epithelial cells to killing by neutrophils, neutrophil elastase, and *Pseudomonas* elastase / C.M. Kerckmar, P.B. Davis // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. - 1993. - V. 8. - P. 56-62.

197. Kim JK. Active case finding strategy for chronic obstructive pulmonary disease with handheld spirometry / JK Kim , CM Lee , JY Park [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. - 2016. - №95(50). - e5683.

198. Koczulla A.R. Alpha<sub>1</sub> antitrypsin is elevated in exhaled breath condensate and serum in exacerbated COPD patients / A.R. Koczulla, S. Noeske, C. Herr [et al.] // *Respiratory Medicine*. - 2012. - №106 (1). - P. 120-126.

199. Kølner-Augustson L. The majority of participants with abnormal spirometry at walk-in consult their general practitioner as recommended / L. Kølner-Augustson, N. Thøgersen, T.H. Faaborg [et al.] // *Danish Medical Journal*. - 2015. №62(11). - A5149.

200. Kotz D. External validation of a COPD diagnostic questionnaire / D. Kotz, P Nelemans, C P van Schayck [et al.] // *European Respiratory Journal*. - 2008. - №24;31(2). - P. 298-303.

201. Labor M. Exhaled Breath Temperature as a Novel Marker of Future Development of COPD: Results of a Follow-Up Study in Smokers / M. Labor, Ž. Vrbica, I. Gudelj et al.] // *COPD*. - 2016. - №13(6). - P. 741-749.

202. Laurell C.B. The electrophoretic alpha<sub>1</sub>-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency / C.B. Laurell, S. Eriksson // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. - 1963. - V. 15. - P. 132-140.

203. Lee I.-T. Inflammatory signalings involved in airway and pulmonary diseases / I.-T. Lee, C.-M. Yang // *Mediators of Inflammation*. - 2013. - 791231.

204. Lee Mary Y.K. The presence and activity of SP-D in porcine coronary endothelial cells depend on Akt/PI3K, Erk and nitric oxide and decrease after

multiple passaging / Mary Y.K Lee, Grith L. Sørensen; Uffe Holmskov [et al.] // *Molecular immunology*. – 2009. – № 46(6). – P. 1050–7.

205. León-Espinosa de los Monteros MT. Zinc and chronic obstructive pulmonary disease / MT. León-Espinosa de los Monteros, B. Gil Extremera, A. Maldonado Martín [et al.] // *Revista Clínica Española*. – 2000. – Dec;200(12). – P.649-53.

206. Levy Mark L. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care / Mark L. Levy, Monica Fletcher, David B. Price [et al.] // *Primary Care Respiratory Journal*. — 2006. — Vol. 15. — P. 20-34.

207. Licskai C.J. Spirometry in primary care: an analysis of spirometry test quality in a regional primary care asthma program / C.J. Licskai, T.W. Sands, L. Paolatto [et al.] // *Canadian Respiratory Journal*. – 2012. – Jul-Aug;19(4). – P. 249-254.

208. Lin J.L. Proteomics in detection and monitoring of asthma and smoking-related lung diseases / J.L. Lin, M.H. Bonnichsen, E.U. Nogeh [et al.] // *Expert Review of Proteomics*. – 2010. – №7 (3). – P. 361–372.

209. Liu J. Nitric oxide and exhaled breath nitrite/nitrates in chronic obstructive pulmonary disease patients / J. Liu, A. Sandrini, M.C. Thurston [et al.] // *Respiration*. – 2007. – №74 (6). – P.617–623.

210. Liu Z. Identification of potential COPD genes based on multi-omics data at the functional level / Z. Liu, W. Li , J. Lv [et al.] // *Molecular BioSystems*. –2016. – Jan;12(1). – P.191-204.

211. Lomas D.A. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD / D.A. Lomas, E.K. Silverman, L.D. Edwards // *European Respiratory Journal*. – 2009. – 34. – P. 95—102.

212. Louhelainen N. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation / N. Louhelainen, P. Ryttil, T. Haahtela [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2009. – No. 9. – P. 25.

213. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2005. – No. 2. – P. 258-266.

214. Mak G.K. Occupational inhalant exposure and respiratory disorders among never-smokers referred to a hospital pulmonary function laboratory / G.K. Mak, M.K. Gould, W.G. Kuschner // The American Journal of the Medical Sciences. - 2001. - № 322. - P. 121-126.

215. Martinez F.J. Development and Initial Validation of a Self-Scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS) / F.J. Martinez, A.E. Raczek, F.D. Seifer [et al.] // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — 2008. — Vol. 5. — P. 85-95.

216. Menezes A.M. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study / A.M. Menezes, R. Perez-Padilla, J.R. Jardim [et al.] // Lancet. – 2005. –№366.– P. 1875–1881.

217. Mohammad Y. Impact of active and passive smoking as risk factors for asthma and COPD in women presenting to primary care in Syria: first report by the WHO-GARD survey group / Y. Mohammad, R. Shaaban, B.A. Al-Zahab [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2013. – № 8. – P. 473-482.

218. Montuschi P. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. / P. Montuschi, S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // Chest. – 2001. – №120 (2). – P. 496–501.

219. Montuschi P. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD / P. Montuschi, S.A. Kharitonov, G. Ciabattoni [et al.] // Thorax. – 2003. – №58. – P.585–588.

220. Moroni C. High resolution and spirometric synchronization computerized tomography in chronic obstructive bronchopneumopathy / C. Moroni, M. Mascalchi, M. Bartolucci [et al.] // Radiologia Medica (Torino). –2001. – Vol. 101, № 1–2. – P. 25-30.

221. Moser B. Mass spectrometric profile of exhaled breath – field study by PTR\_MS / B. Moser, F. Bodrogi, G. Eibl [et al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2005. – №145. – P.295–300.

222. Muller W.A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration / W.A. Muller // *Annual Review of Pathology*. – 2011. – 6. – P.323-344.

223. Nadeem A. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease / A. Nadeem, H.G. Raj, S.K. Chhabra // *Inflammation*. - 2005. - Vol.29. №1. - P.23-32.

224. Nussbaumer-Ochsner Y. Systemic manifestations of COPD / Y. Nussbaumer-Ochsner, K.F. Rabe // *Chest*. – 2011. – 139(1). – P.165-173.

225. Oberg M. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries / M. Oberg, M.S. Jaakkola, A. Woodward [et al.] // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – № 9760. – P. 139-146.

226. Oettl K. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties / K. Oettl, R. E. Stauber // *British Journal of Pharmacology*. - 2007 Jul. - Vol. 151, N 5. - P. 580-590.

227. Ohnishi K. Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema / K. Ohnishi, M. Takagi, Y. Kurokawa [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 1998. – №78. – P. 1077—1087.

228. Oikonomidi S. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications / S. Oikonomidi, K. Kostikas, I. Tsilioni [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 16, No. 10. – P. 1214-1228.

229. Ollivier F.J. Evaluation of various compounds to inhibit activity of matrix metalloproteinases in the tear film of horses with ulcerative keratitis / F.J. Ollivier, D.E. Brooks, M.E. Kallberg, A.M. Komaromy, M.E. Lassaline // *American Journal of Veterinary Research*. – 2003. – Vol. 64(9). – P.1081-1087.

230. Overbeck S. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases / S. Overbeck, L. Rink, H. Haase // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. - 2008. - № 56. - P. 15-30.

231. Papaioannou A.I. Global assessment of the COPD patient: time to look beyond FEV1 / A.I. Papaioannou, S. Loukides, K.I. Gourgoulidis // *Respiratory Medicine*. - 2009. - №103. - P.650—60.

232. Papaioannou A.I. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD / A.I. Papaioannou, A. Mazioti, T. Kiroopoulos [et al.] // *Respiratory Medicine*. - 2010. - 104 (2). - P.275–282.

233. Papi A. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations / A. Papi, C.M. Bellettato, F. Braccioni [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2006. - 173. - P.1114–1121.

234. Paredi P. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease / P. Paredi, S.A. Kharitonov, D. Leak [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2000. - 162 (2, Pt 1). - P.369–373.

235. Pelkonen M. Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: A 30 year follow up study among the finnish cohorts of the seven countries study / M. Pelkonen, I. Notkola, H. Tukiainen [et al.] // *Thorax*. - 2001. - Vol. 56. - P. 703-707.

236. Perlman F. Trends in the prevalence of smoking in Russia during the transition to a market economy / F. Perlman, M. Bobak, A. Gilmore [et al.] // *Tobacco Control*. - 2007. - Vol. 16, № 5. - P. 299-305.

237. Pesci A. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Pesci, B. Balbi, M. Majori // *European Respiratory Journal*. - 1998. - Vol.12. - P.380-386.

238. Prasad A.S. Zinc is an oxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health / A.S. Prasad // *Frontiers in nutrition*. – 2014. – Vol. 1. – Art. 14. – P. 1-10.
239. Price D.B. Spirometry in primary care case-identification, diagnosis and management of COPD / D.B. Price, A. Crockett, M. Arne [et al.] // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2009. – № 18(3). – P. 216–223.
240. Price D.B. Symptom-Based Questionnaire for Identifying COPD in Smokers / D.B. Price, D.G. Tinkelman, R.J. Halbert [et al.] // *Respiration*. — 2006. — Vol. 73. — P. 285-295.
241. Radon K. Passive smoking exposure: a risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? / K. Radon, K. Busching, J. Heinrich // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – № 3. – P. 1086-1090.
242. Reid L.M. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Reid, T.R. Bai // *European Respiratory Review*. – 1996. – № 39. – P.259—263.
243. Rink L. Zinc-altered immune function and cytokine production / L. Rink, H. Kirchner // *Journal of Nutrition*. -2000. - Vol. 130, N 5. - P. 1407-1411.
244. Rosenberg S.R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / S.R. Rosenberg, R. Kalhan // *Translational Research*. – 2012. – №159. – P. 228—37.
245. Rubin B.K. Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease / B.K. Rubin, M.O. Henke // *Chest*. – 2004. – Vol.125. – P.70-78.
246. Rutgers S.R. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD / S.R. Rutgers, W. Timens, H.F. Kaufman // *European Respiratory Review*. – 2000. – Vol.15. - P.109-115.
247. Salvi S.S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers / S.S Salvi, Barnes P. J. // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374, № 9691. – P. 733-743.

248. Samy N. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease / N. Samy, A. El-Maksoud, A. Khayyal [et al.] // *New York Science Journal*. - 2010. - Vol. 3, № 3. - P. 25-32.

249. Saunders W.B. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices / W.B. Saunders, K.J. Bayless, G.E. Davis // *Journal of Cell Science*. - 2005. - V. 118. № 10. - P. 2325-2340.

250. Scanlon P.D. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease / P.D. Scanlon, J.E. Connett, L.A. Waller // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2000. - № 161. - P.381—390.

251. Shapiro S.D. Matrix metalloproteinases. Matrix degradation and more / S.D. Shapiro, R.M. Senior // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. - 1999. - V. 20. - P. 1100–1102.

252. Shapiro S.D. Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice / S.D. Shapiro, N.M. Goldstein, A.M. Houghton [et al.] // *The American Journal of Pathology*. - 2003. - No. 163. - P. 2329-2335.

253. Shapiro S.D. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease / S.D. Shapiro // *Biochemical Society Transactions*. - 2004. - V. 30. № 2. - P. 98-102.

254. Sinden N.J. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence / N.J. Sinden, R.A. Stockley // *Thorax*. - 2010. - №65. - P.930-936.

255. Soriano J.B. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease / J.B Soriano, J. Zielinski, D. Price // *Lancet*. - 2009. - 29;374(9691). - P.721-32.

256. Strong M. Accuracy of diagnosis and classification of COPD in primary and specialist nurse-led respiratory care in Rotherham, UK: a cross-sectional study / M. Strong, A. Green, E. Goyder [et al.] // *Primary Care Respiratory Journal*. - 2014 - № 23(1). - P. 67–73.

257. Svanes C. Parental smoking in childhood and adult obstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey / C. Svanes, E. Omenaas, D. Jarvis [et al.] // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 295-302.

258. Taylor D.R. Using biomarkers in the assessment of airways disease / D.R. Taylor // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – №128 (5). – P. 927–934.

259. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. // *The Global Burden of Disease and Injury Series*: Cambridge: Harvard University Press, 1996. P.88.

260. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2014 // Available from: <http://www.goldcopd.org>.

261. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017 // Available from: <http://www.goldcopd.org>.

262. Thun M.J. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States / M.J. Thun, Carter B.D. [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368. – P.351-364.

263. Toren K. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review / K. Toren, J. Brisman, B. Jarvholm // *Chest*. — 1993. — Vol. 104. — Iss. 2. — P. 600-608.

264. Tuomisto L. Asthma programme in Finland: the quality of primary care spirometry is good / L. Tuomisto, V. Jarvinen, J. Laitinen [et al.] // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2008. – № 17(4). – P. 226–231.

265. Ulrik C.S. Early detection of COPD in general practice / C.S. Ulrik, A. Løkke, R. Dahl [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2011. – № 6. – P. 123–127.

266. Vanfleteren L.E. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Maastricht, the Netherlands / L.E. Vanfleteren, F.M. Franssen, G. Wesseling, E.F. Wouters // *Respiratory Medicine*. – 2012. – №106 (6). – P. 871–874.

267. Vestbo J. Changes in Forced Expiratory Volume in 1 Second over Time in COPD / J. Vestbo, L. Edwards, P. Scanlon [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – №365. – P. 1184–1192.

268. Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker (s) for disease activity needed—urgently / J. Vestbo, S. Rennard // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2010. – №182. – P. 863–864.

269. Von Hertzen L. Airway obstruction in relation to symptoms in chronic respiratory disease: a nationally representative population study / L. Von Hertzen, A. Reunanen, O. Impivaara [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2000. – Vol. 94. – P. 356–363.

270. Vrbica Ž. Development and the initial validation of a new self-administered questionnaire for an early detection of health status changes in smokers at risk for chronic obstructive pulmonary disease (MARKO questionnaire) / Ž Vrbica, M. Labor, A. Koščec Đuknić [et al.] // *Croatian Medical Journal*. – 2016. – № 31;57(5). – P. 425–433.

271. Walters J.A. Factors associated with misdiagnosis of COPD in primary care / J.A. Walters, E. Haydn Walters, M. Nelson [et al.] // *Primary Care Respiratory Journal*. – 2011. – №20 (4). – P. 396–402.

272. Webb W. Richard. High-resolution CT of the lung / Webb W. Richard, Nestor L. Müller. – 3-rd ed. – 2000. – P. 286–315.

273. Weiss G., Development and validation of the Salzburg COPD-screening questionnaire (SCSQ): a questionnaire development and validation study / G. Weiss, I. Steinacher, B. Lamprecht // *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. – 2017. – №27(1). – P. 4.

274. WHO. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008 [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower\\_report\\_full\\_2008.pdf](http://www.who.int/tobacco/mpower/mpower_report_full_2008.pdf).

275. Wilt T.J. Выполнение спирометрии для выявления больных с хронической обструктивной болезнью легких, установления стадии заболевания, определения тактики лечения и оценки его эффективности / T.J. Wilt, D. Niewoehner, C. Kim [et al.] // Международный журнал медицинской практики. – 2006. – № 4. – <http://www.mediasphera.aha.ru>.

276. Zeng G. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity? / G. Zeng, B. Sun, N. Zhong // *Respirology*. – 2012. – Vol. 17, №6. – P.908-912.

277. Ziora D. Induced sputum metalloproteinases and their inhibitors in relation to exhaled nitrogen oxide and sputum nitric oxides and other inflammatory cytokines in patients with chronic obstructive pulmonary disease / D. Ziora, S. Dworniczak, J. Kozielski // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2008. – Vol. 59, No. 6. – P. 809-817.

278. Zock J.P Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults / J.P Zock et al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2001. – №163. – P 1572-1577.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### АНКЕТА

Фамилия И.О. \_\_\_\_\_

➤ *Ваш возраст* \_\_\_\_\_

➤ *Имеются ли у Вас хронические заболевания? Если ДА, то какие?*

\_\_\_\_\_

➤ *Курите ли Вы в настоящее время?*

- 1) ежедневно
- 2) не каждый день
- 3) совсем не курю

**Если Вы курите:**

➤ *Сколько лет Вы курите?* \_\_\_\_\_

➤ *Сколько сигарет в день Вы выкуриваете?* \_\_\_\_\_

**Если Вы не курите в настоящее время:**

➤ *Употребляли ли Вы табачные изделия в прошлом?*

- 1) Да
- 2) Нет

➤ *Как давно Вы бросили курить?* \_\_\_\_\_

➤ *Сколько лет Вы курили до того, как бросили?* \_\_\_\_\_

➤ *Курят ли Ваши домочадцы?*

- 1) постоянно
- 2) время от времени
- 3) нет

➤ *Курят ли Ваши коллеги на рабочем месте?*

- 1) постоянно
- 2) время от времени
- 3) нет

➤ *Присутствует ли Вы при курении в общественных местах?*

- 1) постоянно
- 2) время от времени
- 3) нет

➤ *Присутствует ли Вы при курении на улице?*

- 1) постоянно
- 2) время от времени
- 3) нет

➤ *Бывает ли у Вас кашель с мокротой?*

- 1) да, особенно по утрам после пробуждения
- 2) да, даже когда я не простужен
- 3) нет

➤ *Бывает ли у Вас одышка?*

- 1) только при непривычно сильной физической нагрузке.
- 2) при увеличении темпа при ходьбе по ровной поверхности или при подъеме
- 3) нет

Анкета, предложенная для заполнения здоровым лицам