

На правах рукописи

Дзюбайло Анна Владимировна

**ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ЖЕНЩИН
ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

САМАРА 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор **Лотков Вячеслав Семенович**

Официальные оппоненты:

Визель Александр Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Игнатова Галина Львовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Трофимов Василий Иванович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России. г. Москва.

Защита диссертации состоится « ____ » 2025 г. в __00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.07 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171 и на сайте (<https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2025/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Бабанов Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока (Авдеев С.Н., 2013; Черняк А.В., 2016; Антонов В.Н., 2019). Хроническая обструктивная болезнь легких является одним из наиболее распространенных заболеваний и одной из главных причин смерти во всем мире, причем в отличие от большинства других заболеваний ее эпидемиологические показатели продолжают расти (Трушенко Н.В., 2019; McGarvey L. P. et al 2012; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2024).

Занимая в начале нашего столетия 4-5-е место среди причин смертности в возрастной группе старше 40 лет и унося из жизни около 3 млн. человек в год, ХОБЛ остается единственным заболеванием, смертность от которого не только не снижается, но продолжает увеличиваться (Ермаков Г.И., 2012; Чучалин А.Г. с соавт., 2024).

В последнее время стереотип больного с ХОБЛ начал меняться. Все больше внимания уделяют анализу различий в течении и лечении ХОБЛ у пациентов мужского и женского пола в различных природных климатических условиях (Сидоров П.И., 2004; Краснова Ю.Н. с соавт, 2006). Существующие сведения о распространенности ХОБЛ демонстрируют значительные расхождения, что обусловлено различиями в методах исследования, диагностических критериях и подходах к анализу данных. По данным экспертов ВОЗ в 2019 г. в мире насчитывалось порядка 212,2 млн. больных с ХОБЛ (Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких», 2024). Распространенность этого заболевания во всех возрастных группах составляет в среднем 934 на 100 тыс. человек в год среди мужчин и 733 на 100 тыс. человек среди женщин (Трушенко Н.В., 2019).

Одним из главных факторов риска развития ХОБЛ является табакокурение (Цветкова О.А., 2010; Овчаренко С.И. с соавт., 2016; Кожевникова С.А. с соавт., 2016). В современном мире курит около 1,3 млрд. человек. По мнению ВОЗ табакокурение является предотвратимой причиной заболеваемости и смертности (Лопаткин Л.Г., 2019). ХОБЛ трудно поддается лечению, а практически единственным методом, улучшающим прогноз больных ХОБЛ, является отказ от курения (С. М. Mangione, M. J. Barry, W. K. Nicholson, 2022). В различных регионах, городах и населенных пунктах распространенность курения табака среди женщин варьирует от 10% до 50% (Pineles V. L. et al., 2016; Soumagne T., et al., 2017). Среди молодых женщин в возрасте 18-19 лет распространенность курения табака составляет 36%. При этом у 30% из них выявляется высокая степень никотиновой зависимости (Ермаков Г.И., 2012; Пиркина

Г.Р., 2018; Страхова Н.В., 2018). В достаточно значительном количестве проведенных эпидемиологических исследований определено, что начало формирования ХОБЛ не ограничивается возрастом от 40 лет. Уже начиная с 29 лет происходит формирование ХОБЛ, и в 74,1% на фоне табакокурения (Игнатова Г.Л., Захарова И.А., 2014). В связи с большой распространенностью курения среди подростков, в том числе проживающих в курящих семьях, имеют место клинически значимые респираторные симптомы, несмотря на отсутствие бронхообструкции по данным спирометрии (MeiLan K Han et al., 2022).

Многие факторы курения, влияющие на организм человека, такие как эритроцитоз, повышение рисков тромбоза, хроническое воспаление бронхиального ствола с гиперреактивностью бронхов одинаковы для обоих полов (Гамбарян М. Г., Драпкина О. М., 2018; Кириллова А.И. с соавт., 2019).

Тем не менее, есть области, которые свойственны только для женщин и включают в себя контроль за рождаемостью, способность к деторождению и беременность (Чурсина О.А. с соавт., 2018, Тахирова Р.Н., Давлатова Ф.И., 2022), что создает предпосылки для изучения влияния табакокурения на прогнозирование и формирование вентиляционно-гормональных особенностей развития ХОБЛ у женщин фертильного возраста вне и в период гестации.

Исследовательские труды плеяды пульмонологов Самарской научно – педагогической школы, основоположниками которой были доктор медицинских наук, профессор Юрий Александрович Панфилов; доктор медицинских наук, профессор Борис Львович Медников, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ Владислав Васильевич Косарев внесли огромный вклад в изучение острых и хронических заболеваний верхних и нижних отделов дыхательных путей и стали основой работы пульмонологической службы Самарского региона.

Работа над проблемой ранней диагностики факторов риска развития и течения пациентов с ХОБЛ ведётся совместно с кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ: изучались клинические и профессиональные особенности формирования, течения и исходов ХОБЛ у различных групп населения,

Диссертационная работа выполнялась как отдельное направление в контексте задач пульмонологической службы региона и является завершением многолетней работы оценки влияния табакокурения на формирование ХОБЛ у курящих женщин (от 18 до 47 лет) в состоянии гестации и вне ее.

Были изучены аспекты влияния активного и/или пассивного курения, как основного фактора риска формирования и особенностей течения ХОБЛ у женщин в период фертильности.

Впервые выявлено влияние никотиновой зависимости на вентиляционные и гормональные показатели у женщин в период гестации и вне ее, а также установлены

вентиляционно-гормональные особенности течения ХОБЛ у курильщиц в период беременности и вне ее.

Разработаны методики ведения женщин на этапе догестационной подготовки и в период гестации с целью снижения риска развития и прогрессии ХОБЛ, что является значимым в контексте задач государственной системы здравоохранения по профилактике и здоровьесбережения женского населения.

Степень разработанности проблемы

В последнее время, во всем мире, проведено достаточное количество крупных исследований, раскрывших представление о влиянии курения на беременность (Титов С.Н. с соавт, 2018). Никотиновая зависимость, особенно во время гестации негативно действует на течение беременности, развитие плода, рождение детей с малым весом, а у детей, рожденных от курящих родителей, имеется повышенный риск формирования и развития ХОБЛ (Суховская О.А., 2019; Zhang D., Cui H., Zhang L. et al., 2017).

В отечественных и зарубежных работах имеются многочисленные данные о негативном влиянии курения на беременность и плод (Gluckman P. D., Hanson M. A., Low F. M., 2011). В ходе внутриутробного развития эмбрион и плод особенно чувствительны к воздействию экзогенных факторов, влияние которых может приводить к формированию стойких, порой необратимых последствий. Данное положение укладывается в концепцию фетального программирования – процесса, вследствие которого какие-либо воздействия или влияния неблагоприятных факторов в критические периоды развития могут иметь продолжительные или перманентные последствия (Кузина О.А. с соавт., 2016).

Однако вопрос о влиянии изменений гормонального фона на вентиляционные особенности формирования ХОБЛ у курящих женщин фертильного возраста в период гестации, изучен крайне мало.

Малоизученными остаются особенности изменения бронхиальной проходимости у женщин фертильного возраста вне и во время гестации, частоты обострений ХОБЛ на фоне гормональных изменений. Отсутствуют комплексные программы для снижения рисков и лечения никотиновой зависимости (далее – НЗ) женщин фертильного возраста и беременных в первичном звене (Chamberlain C, O'Mara-Eves A et al, 2017), несмотря на большое количество комплексных профилактических мер, разработанных для населения.

В условиях реализации программы «Модернизация первичного звена здравоохранения Российской Федерации» до 2030 г. особое внимание уделяется первичной и вторичной профилактике хронических не инфекционных заболеваний (Алексеев С. Н., Дробот Е.В., 2015; Лотков В.С., Дзюбайло А.В., 2023), профилактике факторов риска, прогнозированию вероятности развития ХОБЛ в зависимости от стажа курения и степени никотиновой зависимости, как одних из

основных факторов развития ХОБЛ (Лотков В.С., Дзюбайло А.В., 2024). Все вышеперечисленное определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Установить влияние табакокурения на прогнозирование и течение ХОБЛ у женщин фертильного возраста на фоне активного и/или пассивного курения.

Задачи исследования

1. Выявить влияние никотиновой зависимости на вентиляционные и гормональные показатели у женщин фертильного возраста на фоне активного и/или пассивного курения.
2. Оценить значение пассивного курения в процессе формирования вентиляционных нарушений у женщин фертильного возраста вне и во время гестации.
3. Установить вентиляционно-гормональные особенности течения ХОБЛ у фертильных женщин с различной степенью никотиновой зависимости.
4. Определить возможность прогнозирования развития и течения вентиляционно-гормональных изменений для разработки коррекции никотиновой зависимости.
5. Разработать и применить, оптимизированную методику ведения женщин на этапе догестационной подготовки, а также в период гестации с целью снижения риска развития и прогрессии ХОБЛ.

Научная новизна

1. Установлено влияние табакокурения на вентиляционно-гормональные изменения, лежащие в основе развития нарушения бронхиальной проходимости у женщин фертильного возраста на фоне активного и/или пассивного курения.
2. Разработаны клинко-диагностические варианты оценки развития ХОБЛ у женщин в период гестации и вне ее, имеющих различную степень никотиновой зависимости с активным и/или пассивным курением на амбулаторном этапе.
3. Обоснована приоритетность и эффективность предложенного алгоритма системного подхода в разработке лечебно-диагностических и профилактических мероприятий никотиновой зависимости у женщин фертильного возраста на этапах догестационной подготовки и в период гестации в условиях первичного звена.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны теоретические положения, обобщение которых подтверждено внедрением в клиническую практику алгоритмов наблюдения женщин фертильного возраста. На основании выявленных статистически значимых критериев прогноза формирования ХОБЛ с учетом степени никотиновой зависимости, стажа курения, индекса курильщика, а также гормонального фона, в совокупности, разработанные программы ЭВМ внедрены для использования в клинической практике при наблюдении фертильных женщин в первичном звене, а также в циклы обучения студентов по профилю – поликлиническая терапия, общая врачебная практика.

Разработанный системный подход в диагностике, лечении и профилактике табачной зависимости, усовершенствованный для первичного звена, улучшает качество ведения пациентов с фактором риска развития ХОБЛ, повышая адаптивный подход к регуляции степени никотиновой зависимости, приводя к ее снижению и улучшению вентиляционной функции легких.

Отказ от употребления табака в период гестации и после нее крайне результативен и изменяет соотношение степени никотиновой зависимости и степени тяжести ХОБЛ. Использование разработанных алгоритмов диагностики и коррекции хронической обструктивной болезни легких у женщин фертильного возраста, проводимых в рамках диспансеризации, с учетом активного и/или пассивного курения существенно снижает риски прогрессии заболевания.

Методология и методы исследования

Проведено рандомизированное, параллельное проспективное исследование 243 курящих женщин фертильного возраста вне и в состоянии гестации, которые были разделены на 4 группы: по двум основным критериям – активное курение и пассивное курение.

107 женщин - курильщицы с различным стажем курения: 1 группа – (n =53) - пациентки активные курильщицы, подвергающиеся пассивному курению в быту, 2 группа - (n=54) пациентки активные курильщицы без пассивного курения [59, 272, 273, 274, 275]. Остальные 136 некурящих пациенток разделились на 3 группу (n=74) - без пассивного курения и 4 группу (n=62) - некурящих с пассивным курением. Группу сравнения составили 42 здоровых женщины фертильного возраста, не курящих, не подвергающихся воздействию табачного дыма, не имеющих хронических заболеваний.

Для оценки степени тяжести бронхиальной обструкции учитывались рекомендации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и Клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ в соответствии с пересмотром 2024 года. В течение всего периода наблюдения пациентки прошли программу, разработанную с учетом программы отказа от курения без никотинзаместительной терапии (далее – НЗТ), при каждом осмотре проводилась

оценка демографических показателей, ИК, ИМТ, SpO₂, Hb, спирографии с определением дыхательного сопротивления по Ф. Симм, гормоны - кортизол, прогестерон, АКТГ, ТТГ, Т₄ свободный в триместрах беременности и вне беременности. Анкетирование для выявления степени никотиновой зависимости (далее - СНЗ) проводилось с помощью теста Фагерстрема и опросника Прохаска. Определение качества жизни проводилось с помощью оценочного теста САТ (COPD Assessment Test) и опросника mMRC. Оценку функционального состояния респираторной системы проводили методом спирографии и пневмотахографии на спирографе "Флоу Скрин" со сменным ультраточным пневмотахографом (Германия). Лабораторное исследование гормонов крови женщин проводили на гематологическом анализаторе UniCelDxH 800 coulter. Особенностью данного лабораторного анализатора высокая точность, удобство калибровки, возможности выполнения до 50 исследований, получение точных данных о структуре и форме отдельных клеток. Статистическая обработка показателей выполнялась при помощи электронной таблицы Excel и программы MedCalc 19.2.6. syatistical software.

Исследование выполнялось в соответствии с этическими требованиями, изложенными в «Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации» 1964 г. с пересмотром 2013 г., в декларации ЮНЕСКО «Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека» 2005 г. и Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016 № 200н.

Всем пациенткам были разъяснены цели исследования, задачи, методы его проведения, ожидаемый результат, разъяснялась конфиденциальность полученной информации. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Комитетом по этике.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Сроки развития никотиновой зависимости взаимосвязаны со стажем курения и сочетанием собственно курения с пассивным курением. Комбинация активного курения с пассивным курением способствует более быстрому формированию никотиновой зависимости, по сравнению с монокурением, при стаже курения до 11 лет. При достижении стажа 20 и более лет преобладающим фактором становится стаж активного курения.
2. Изменение бронхиальной проходимости у курящих женщин фертильного возраста с различной степенью никотиновой зависимости при формировании хронической обструктивной болезни легких в период беременности происходит на фоне отказа от курения и гормональных изменений.

3. Табакокурение взаимосвязано с формированием эндокринного дисбаланса в виде повышения концентрации кортизола, прогестерона и гормонов щитовидной железы, влияя при этом на степени никотиновой зависимости.
4. Для оценки особенностей развития хронической обструктивной болезни легких у курящих женщин фертильного возраста разработаны и внедрены в практику логистические регрессионные модели взаимосвязи нарушения бронхиальной проходимости со стажем курения, индексом курильщика, позволяющие прогнозировать состояние вентиляционной функции бронхов в гестационный период и вне его.
5. Математическая модель оценки развития хронической обструктивной болезни легких у курящих женщин с учетом количества выкуриваемых сигарет позволяет рассчитать вероятности развития заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования обеспечена репрезентативным числом наблюдений, представленными исходными данными, применением современных методов исследования, адекватными способами статистической обработки полученного материала.

Апробация диссертации проведена 15 октября 2024 года на совместном заседании кафедр амбулаторно – поликлинической помощи с курсом телемедицины, профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ, профессора В.В. Косарева, факультетской терапии, внутренних болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (протокол №5 от 15.10.2024г.).

Основные положения диссертационной работы рассмотрены и обсуждены на конференции [59], посвященной 100-летию СОКБ им. М.И. Калинина (г. Самара, 2008), на научно-практической конференции «Непрерывное профессиональное образование – залог повышения качества медицинской помощи в первичном звене», (г. Самара, 2010), на международной научно-методической конференции «Реализация инноваций в высшем профессиональном образовании» (г. Самара, 2010), на международной научно-методической конференции «Стратегические цели ВУЗа в условиях инновационной образовательной деятельности (г. Самара, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Образование в современном мире» (г. Самара, 2012), на научно-практической конференции «Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи» (г. Самара, 2017), на научно-практической конференции «70 лет созидания и развития – к новым достижениям» (г. Самара, 2018), на XIV международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века» (г. Казахстан, 2023), на международной научной

конференции «Научные исследования стран ШОС: синергия и интеграция» (Пекин, КНР, 2023).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы научно-исследовательской работы используются в лечебном процессе государственных бюджетных учреждений здравоохранения Самарской области: Самарской городской поликлиники № 1 Промышленного района, Самарской городской клинической больницы № 8, Самарской городской больницы № 10, Волжской районной клинической больницы Самарской области, Самарской областной клинической больницы им. В. Д. Середавина. Также результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ, профессора В.В. Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, в том числе в рамках повышения квалификации врачей различных специальностей, проходящих подготовку по курсу пульмонологии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности «3.1.29 Пульмонология». Результаты проведенной работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3, 4, 5 паспорта научной специальности «пульмонология (медицинские науки)».

Личный вклад

Автор является исполнителем и непосредственно участвовал в планировании, теоретической разработке, подготовке всех этапов настоящего диссертационного исследования. Автором лично проведена работа клинического и инструментального обследования пациентов. Автор проводил анализ первичной медицинской документации, данных лабораторных исследований, лично проводил исследование ФВД с исследованием вязкостного дыхательного сопротивления. Текст диссертации написан лично автором.

Публикации

Соискатель является автором 65 опубликованных работ, из них 30 – по теме диссертации, в том числе 12 статей в рецензируемых научных изданиях, из которых 5 статей опубликованы в печатных изданиях, индексируемых библиографической международной базой SCOPUS. Получено 9 свидетельств о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 296 страницах машинописного текста и состоит из: введения, обзора литературы, описания дизайна и методов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка источников цитируемой

литературы, сокращений. Работа иллюстрирована 67 таблицами, 50 рисунками. Библиография включает 379 источников, из них 230 отечественных и 149 зарубежных автора.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе ГБУЗ СО «Самарской городской клинической больницы №8», поликлиники. Всем пациенткам были разъяснены цели исследования, задачи, методы его проведения, ожидаемый результат, разъяснялась конфиденциальность полученной информации. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование выполнялось в соответствии с этическими требованиями, изложенными в «Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации» 1964 г. с пересмотром 2013 г., в декларации ЮНЕСКО «Всеобщая декларация по биоэтике и правам человека» 2005г. и Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» от 01.04.2016 № 200н. Исследование одобрено Комитетом по этике.

Дизайн исследования и характеристика групп пациентов

Было проведено рандомизированное, параллельное проспективное исследование (рисунок 1).

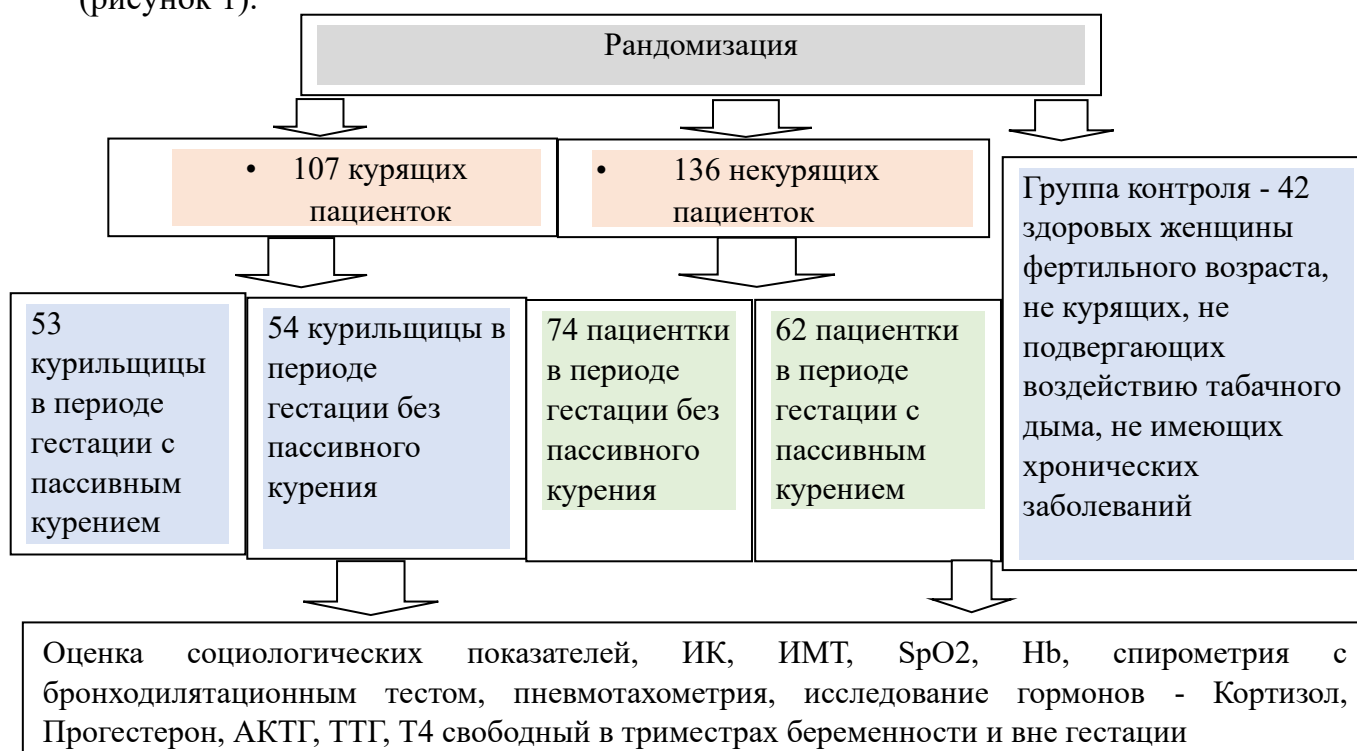


Рисунок 1. Характеристики групп пациенток

Пациентки, включенные в исследование – женщины, наблюдавшиеся в женской консультации поликлиники в возрасте с 18 лет, поставленные на учет по беременности на ранних сроках (8-12 недель), а также вне гестации. Всем пациентам исходно, до момента рандомизации, оценивали демографические данные (возраст, вес, рост, индекс массы тела, стаж курения), клинические показатели ОАК, АД, ЧСС, SpO₂, ЧД.

Критериями включения в исследование были: пациентки в первом триместре беременности с наличием статуса активного и/или пассивного курения. Критериями исключения из исследования были: врожденная и наследственная патология плода, прерывание беременности, в том числе угрозы выкидыша, неправильное положение и предлежание плода, а также прочие осложнения в периоде гестации, осложнения впервые возникшей экстрагенитальной патологии.

Критериями невключения были: наличие в анамнезе данных либо клинических проявлений злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами, экстракорпоральное оплодотворение, пациентки, состоящие на диспансерном учете с наличием хронических экстрагенитальных заболеваний, таких как болезни сердечно-сосудистой системы, болезни почек, болезни эндокринной системы и т.д., ВИЧ - инфекция, Гепатиты В, С.

Все пациентки прошли анкетирование, клинико – лабораторное, функциональное обследование, соответствующие требованиям протокола GOLD с учетом пересмотра 2024 года.

Для характеристики степени тяжести ХОБЛ (по GOLD) учитывались рекомендации глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и Клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ 2024 года. В течение всего периода беременности пациентки наблюдались по программе, разработанной с учетом программы отказа от курения без никотинзаместительной терапии (далее – НЗТ), в каждом триместре проводилась оценка демографических показателей, ИК, ИМТ, SpO₂, Нб, спирометрии с исследованием вязкостного дыхательного сопротивления по Ф. Симм, гормоны – прогестерон, кортизол, АКТГ, ТТГ, Т4 свободный в триместрах беременности и вне гестации.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные 243 женщины были распределены по четырем группам в зависимости от пассивного и активного курения.

Кашель чаще всего у 67,2% (n=72/107) курящих пациенток отмечался на протяжении дня, реже – у 7,4% (n=8/107) курильщиц – только в ночное время. Мокрота слизистого характера отмечалась у 20,5 % (22/107) курильщиц.

Необходимо отметить, что во всей когорте наблюдаемых пациенток анамнестически установлены обращения к врачам с признаками острого и

хронического бронхита хотя бы однажды в течение последних двух лет, при этом диспансерного наблюдения не установлено. Так, в первой группе 45% (курящих с пассивным курением – (24/53) пациенток имели обращения с острым или хроническим бронхитом. Во второй группе курильщиц без пассивного курения – 44% (24/54) пациенток имели обращения в поликлинику с бронхитом. В третьей группе некурящих пациенток без пассивного курения – 4% (3/74) обращались в поликлинику и в четвертой группе некурящих с пассивным курением – 19,3% (13/64) обращались к терапевту с вышеуказанным заболеванием.

Курящие пациентки с легкой степенью бронхиальной обструкции жалоб практически не предъявляли, патология со стороны органов дыхания не выявлялась. У 10,9% (n=9/82) курильщиц с ХОБЛ при осмотре определялись рассеянные единичные сухие хрипы различного тембра.

При исследовании органов дыхания также определялись инспираторные рассеянные сухие хрипы различного тембра у 19,6% (n=21/82) курящих женщин. У 65,5% (n=70/107) пациенток из всей когорты наблюдаемых курильщиц аускультативные данные в легких не выявлены. Клиническая картина у курящих беременных женщин достаточно скудна, из чего следует, что пациентки находились на стадии клинических проявлений без нарушения бронхиальной проходимости, легкой и средней степени бронхиальной обструкции (по GOLD) - при наличии изменений показателей спирометрии.

Оценка влияния выявленной патологии на качество жизни пациенток, связанная со здоровьем, проводилась с помощью оценочного теста по ХОБЛ - CAT (COPD Assessment Test).

Из проведенного тестирования наблюдаемых пациенток установлена средняя оценка - 2,18 балла, что говорит о низком влиянии заболевания на качество жизни (рисунок 2).

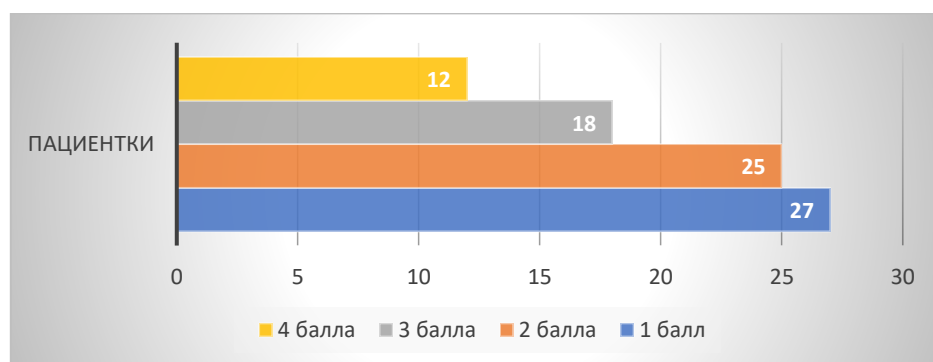


Рисунок 2. Результаты оценочного теста CAT

При использовании шкалы mMRC для оценки состояния пациенток с нарушением бронхиальной проходимости было установлено, что из 82 пациенток с

изменением показателей ФВД только у 7,3% (6/82) человек отмечалась одышка при выраженной физической нагрузке.

При определении статуса курения оценивались: степень никотиновой зависимости, мотивация курения и степень мотивации отказа от курения.

Оценка пассивного курения осуществлялась в виде опроса пациентов на наличие непосредственно в одном помещении рядом курящих родственников. Необходимо отметить, что в группе курящих (N-107) и некурящих женщин (N – 136) клинические признаки имели статистически значимую разницу как между собой, так и с контрольной группой ($p < 0,05$). При изучении характеристик активного и пассивного табакокурения выявлен ряд особенностей (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациенток по активному, пассивному курению и возрасту (M(SD)) (лет)

Пассивное курение	Активное курение		
	Нет	Да	Вся выборка
Нет	23,8(3,2) лет	27,5(3,0) лет	25,8(2,5) лет
Да	24,1(2,7) лет	29,9(3,4) лет	27,4(2,1) лет
Вся выборка	24,8(2,2) лет	28,5(3,1) лет	26,6(2,3) лет

Средний возраст курящих пациенток незначительно старше некурящих и составил 29,9 лет ($p < 0,05$). Средний индекс у курильщиц составил 6,59 пачко-лет. Средний индекс курильщиц превысил середину показателя, способствующего формированию ХОБЛ (10 пачко-лет), что говорит о молодом возрасте и небольшом стаже курения.

В ходе наблюдения, на всем протяжении гестации, курильщицам предлагались программы по отказу от курения. НЗТ пациенткам не предлагалась в виду того, что следует применять препараты, содержащие никотин у беременных только с высокой степенью никотиновой зависимости (Суховская О.А., 2019; Zhang D., Cui H., Zhang L. et al., 2017). Распространенность курения в группах 1 и 2 и стадии ХОБЛ представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Распространенность стадий ХОБЛ по GOLD в группах 1 и 2

Стадия ХОБЛ	Группа 1 (активные курильщицы +пассивное курение) n =53	Группа 2 (активные курильщицы без пассивного курения) n =54
Отсутствие бронхообструкции, чел./%	13 (24,5%)	12 (22,2%)
I (легкая степень бронхиальной обструкции), чел./%	15 (28,3%)	20 (37%)
II (средняя степень бронхиальной обструкции), чел./%	25 (47,1%)	22 (40,7%)

Степень тяжести нарушения бронхиальной проходимости определялась согласно классификации степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ, основанная на постбронходилатационном ОФВ1 (GOLD 2023; Клинические рекомендации ХОБЛ, 2024 год).

Необходимо отметить, что по выраженности клинических симптомов, пациентки, имеющие снижение показателей ФВД были отнесены к категории А (невыраженные (CAT<10, mMRC<2)), частота обострений: редкие (0–1).

В первой группе курильщиц 28% (15/53) имели соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7, а показатель ОФВ1 $\geq$ 80%, тогда как у 47% (25/53) пациенток имели соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7, а показатель ОФВ1 находился в интервале 50%<ОФВ1<80%. Во второй группе курильщиц у 37% (20/54) имелось соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7, а показатель ОФВ1 $\geq$ 80%, тогда как у 40,7% (22/54) пациенток имели соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7, а показатель ОФВ1 находился в интервале 50%<ОФВ1<80%. Представленные данные свидетельствуют о молодом возрасте курильщиц и относительно небольшом стаже курения. Кроме того, в обеих группах есть пациентки, у которых при наличии одного из клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких (хронический кашель с отхождением мокроты) величины функции внешнего дыхания не снижались ниже минимального значения референтного интервала, однако, при проведении спирометрии и измерении показателей вязкостного дыхательного сопротивления у пациенток определялись выраженные изменения данных показателей (RFO = 0,48-0,50), при норме RFO = 0,13-0,20 ($p\leq 0,001$), что свидетельствует об изменении механики дыхания, повышении эндобронхиального сопротивления и снижении эластичности легочной ткани. Согласно вышеописанным диагностическим критериям, данная категория пациенток подпадает под определение Пре-ХОБЛ.

Анализируя взаимосвязи степени никотиновой зависимости (далее – СНЗ) и степени тяжести ХОБЛ у курильщиц установлено, что увеличение СНЗ прямо пропорционально степени тяжести ХОБЛ ($p\leq 0,0010$). При этом, в группе курильщиц с

отсутствием никотиновой зависимости (8%) (n=2/25) не имели ХОБЛ, но имели изменения уровней вязкостного дыхательного сопротивления (RIN, REX, RFO), что свидетельствовало о начале изменения механики дыхания в виде повышения эндобронхиального сопротивления и снижения эластичности легочной ткани и 25,7 % (n=9/35) имели легкую степень тяжести ХОБЛ.

У курильщиц с очень слабой СНЗ 40 % (n=10/25) не имели ХОБЛ, но имели изменения показателей вязкостного дыхательного сопротивления - 14,2 % (n=5/35) имели легкую степень тяжести ХОБЛ (по GOLD) и 36,1 % (n=17/47) имели среднюю степень тяжести ХОБЛ (Таблица 3).

Таблица 3 – Взаимосвязь СНЗ и степени тяжести ХОБЛ по GOLD у курящих женщин (N=107)

Степень тяжести ХОБЛ по GOLD			
Никотиновая зависимость	Нет	Легкая	Средняя
Абсолютные значения, человек			
Нет	2	9	0
Очень слабая	10	5	17
Слабая	4	9	8
Средняя	4	6	5
Высокая	5	6	17
Всего	25	35	47
Относительные значения (%)			
Нет	8,0	25,7	0,0
Очень слабая	40,0	14,2	36,1
Слабая	16,0	25,7	17,0
Средняя	16,0	17,1	10,6
Высокая	20,0	17,1	36,1
Всего	23,36	32,71	43,92

хи-квадрат Пирсона: 289,293, p<0,001

Анализ взаимосвязи СНЗ и степени тяжести бронхообструкции у курящих пациенток в интервале от слабой степени никотиновой зависимости до высокой, характеризовал тенденцию к увеличению степени тяжести ХОБЛ (по GOLD) в каждой последующей подгруппе.

Также, необходимо отметить, что в группах курильщиц с пассивным курением и без пассивного курения не было пациенток с крайне высокими степенями никотиновой зависимости и тяжести бронхообструкции, что явилось результатом небольшого стажа курения.

Средний стаж курения в первой группе курящих женщин, имеющих в дополнение к активному воздействию пассивного курения – чуть больше, чем в группе курильщиц без пассивного курения (таблица 4).

Таблица 4 – Средний стаж курения и индекс курильщиков в группах курильщиков №1 и №2

	Группа 1 (N-53) (активные курильщики +пассивное курение)	Группа 2 (N-54) (активные курильщики без пассивного курения)	Свод (N-107)
Стаж курения (лет)	8,87	8,31	8,59
Индекс курильщика (п/лет)	6,57	6,19	6,38

При поиске алгоритмов прогнозирования развития ХОБЛ различной степени тяжести в зависимости от стажа курения формировались регрессионные модели взаимосвязи ХОБЛ со стажем курения. На рисунке 3 представлена логит - регрессионная модель взаимосвязи стажа курения с формированием ХОБЛ в первой группе пациентов.

Эта взаимосвязь статистически значимо ($\chi^2=12,5$, $p<0,001$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{ХОБЛ} = \frac{e^{-3,06+0,28 \times СК}}{1 + e^{-3,06+0,28 \times СК}},$$

где: $P^{ХОБЛ}$ – вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести (отн. ед), $СК$ – стаж курения (годы).

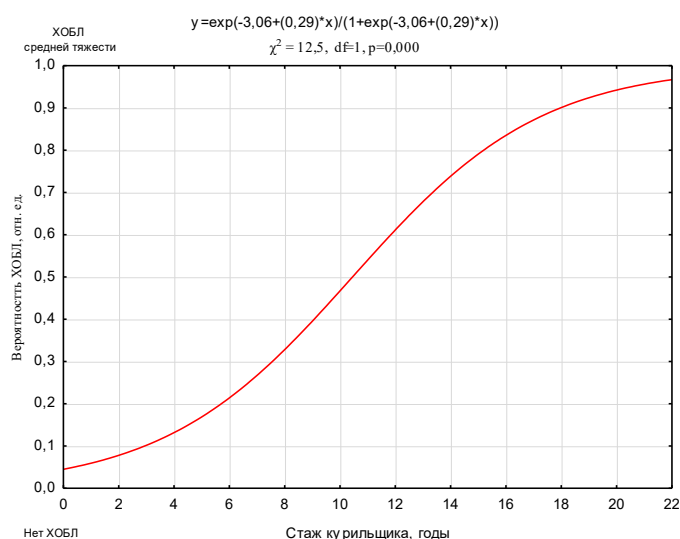


Рисунок 3 – Вероятности формирования ХОБЛ у пациентов, сочетающих пассивное и активное курение (1 группа) в зависимости от стажа курильщика

Как следует из функции, представленной на рисунке, вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести в первой группе находилась в интервале $0,04 < P < 0,98$. При этом, градиент вероятности того, что ХОБЛ будет сформирован при различном стаже

курения, увеличивалась от 4 % у пациентов при отсутствии стажа курения до 48 % у пациентов со стажем курения 10 лет и 98 % со стажем курения свыше 20 лет.

Во второй группе (курящие пациентки без пассивного курения) вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести находилась в интервале $0,00 < P < 1,00$ (рис. 4). В данном случае, вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести во второй группе находилась в интервале $0,00 < P < 1,00$. При этом, градиент вероятности того, что ХОБЛ будет формироваться при различном стаже курения, увеличивалась от 0% у некурящих до 40 % у пациентов со стажем курения 10 лет и 100 % со стажем курения свыше 20 лет. Эта взаимосвязь статистически значимо ($\chi^2=26,9$, $p<0,001$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{ХОБЛ} = \frac{e^{-6,81+0,64 \times СК}}{1 + e^{-6,81+0,64 \times СК}},$$

где: $P^{ХОБЛ}$ – вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести (отн. ед), $СК$ – стаж курения (годы)

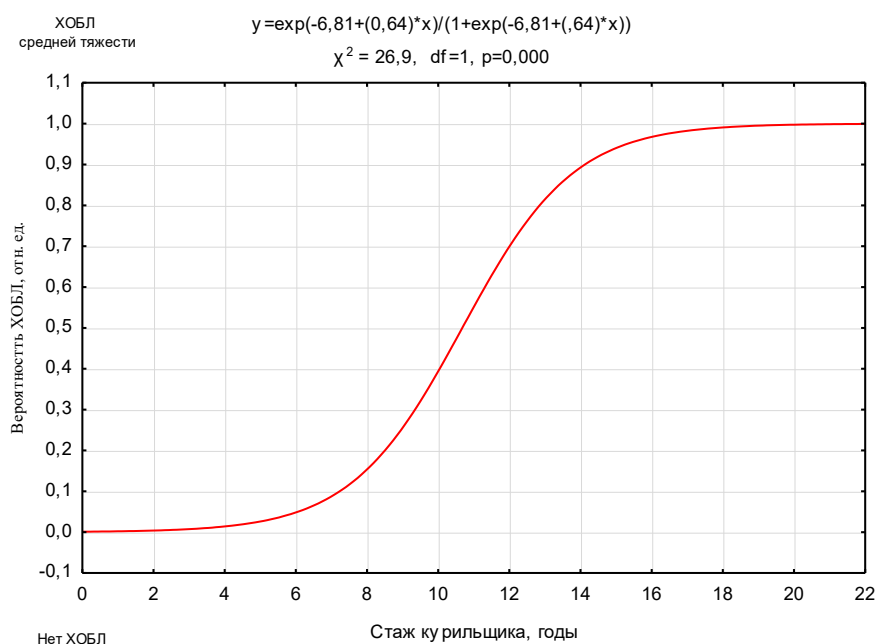


Рисунок 4 – Вероятности формирования ХОБЛ у курящих пациентов (2 группа) в зависимости от стажа курильщика

При сравнении проанализированных выше зависимостей можно отметить, что в первой группе формирование ХОБЛ осуществлялось быстрее, чем во второй группе. Вместе с тем при стаже курения свыше 20 лет в обеих группах вероятность ХОБЛ в обеих группах приближалась к 100 %.

На рисунке 5 представлена логит - регрессионная модель взаимосвязи индекса курильщика с формированием ХОБЛ в первой группе пациенток, сочетающих активное курение с пассивным. Эта взаимосвязь с высокой степенью статистической

значимости ($\chi^2=13,4$, $p<0,001$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{H3} = \frac{e^{-2.80+0.34 \times ИК}}{1 + e^{-2.80+0.34 \times ИК}},$$

где: P^{H3} —вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести (отн. ед), $ИК$ —индекс курильщика (отн. ед.). Вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести в зависимости от индекса курильщика в первой группе (рис.5) развивалась в интервале $0,04 < P < 1,0$ относительных единиц.

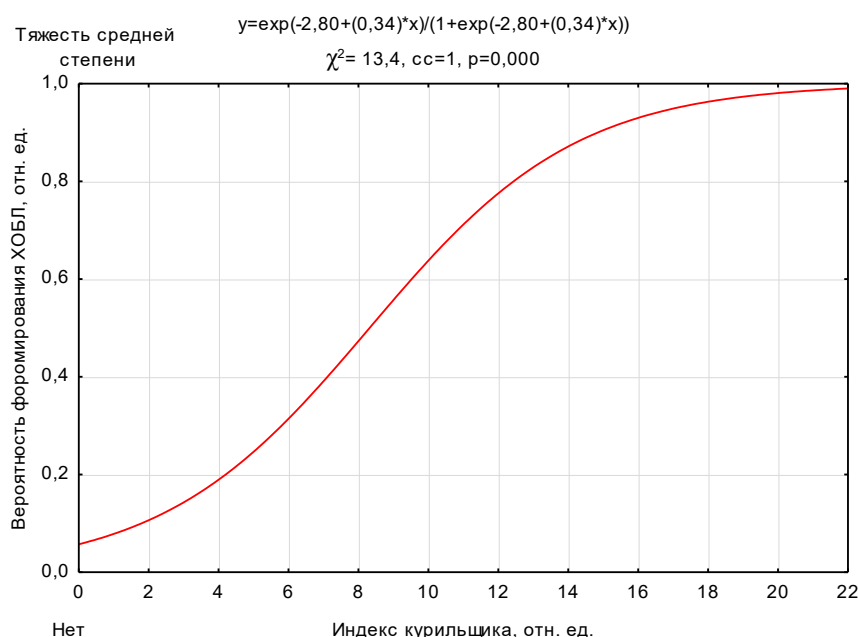


Рисунок 5 – Вероятности формирования ХОБЛ у пациентов, сочетающих пассивное и активное курение (1 группа) в зависимости индекса курильщика

Градиент вероятности появления ХОБЛ средней степени тяжести увеличивался от 0,8% при стаже курения 1,0 год до 50,0% при стаже 8,0 лет и до 100% при стаже курения 22,0 года.

На рисунке 6 представлена логит - регрессионная модель взаимосвязи индекса курильщика с формированием ХОБЛ средней степени тяжести во второй группе пациенток.

Эта взаимосвязь с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2=25,8$, $p<0,001$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{H3} = \frac{e^{-5.36+0.75 \times ИК}}{1 + e^{-5.36+0.75 \times ИК}},$$

где: P^{H3} —вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести (отн. ед), $ИК$ —индекс курильщика (отн. ед.).

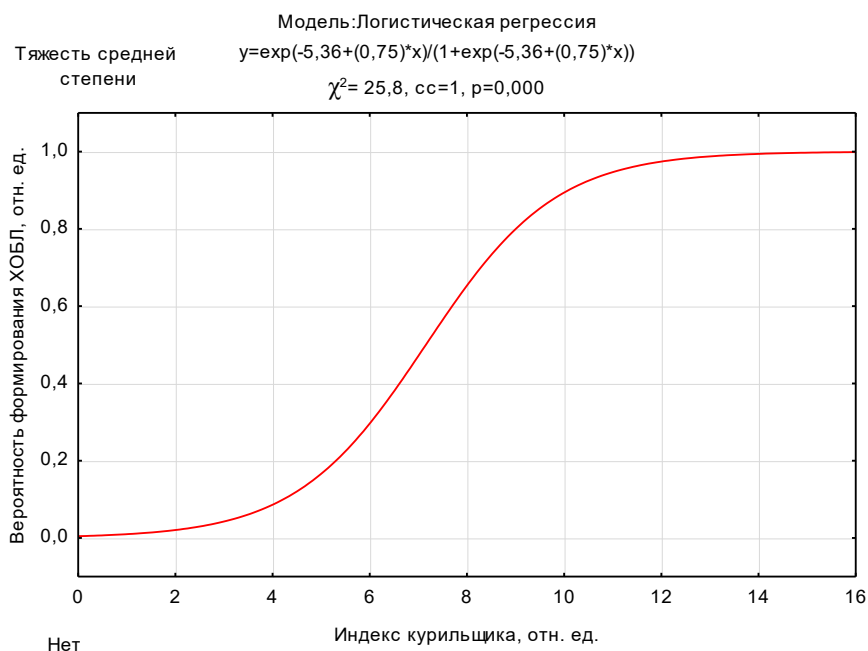


Рисунок 6 – Вероятности формирования ХОБЛ у пациентов с активным курением (2 группа) в зависимости от индекса курильщика

При анализе логит - регрессионной модели взаимосвязи индекса курильщика с формированием ХОБЛ в первой группе пациенток, сочетающих активное курение с пассивным, сравнение данных статистических моделей показало, что до вероятности 50% формирования ХОБЛ в первой группе развивалась несколько быстрее по сравнению с таковой во второй группе. Вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести в зависимости от индекса курильщика во второй группе (рис.6) развивалась в интервале $0,0 < P < 1,00$ относительных единиц. Градиент вероятности появления ХОБЛ средней степени тяжести увеличивался от 0,0% при стаже курения 1,0 год до 50,0% при стаже 7,0 лет и до 100% при стаже курения 16,0 лет.

Несколько иные закономерности наблюдались при анализе взаимосвязей стажа курильщика с развитием никотиновой зависимости (рисунок 7 и рисунок 8). На рисунке 7 представлена логит-регрессионная модель взаимосвязи стажа курения с формированием никотиновой зависимости в первой группе пациенток, сочетающих активное курение с пассивным.

Эта взаимосвязь статистически значимо ($\chi^2 = 9,75$, $p = 0,002$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P_{нз} = \frac{e^{-20,03 + 3,19 \times ИК}}{1 + e^{-20,03 + 3,19 \times ИК}},$$

где: $P_{нз}$ —вероятность формирования никотиновой зависимости высокой степени (отн. ед.), $СК$ —стаж курения (годы).

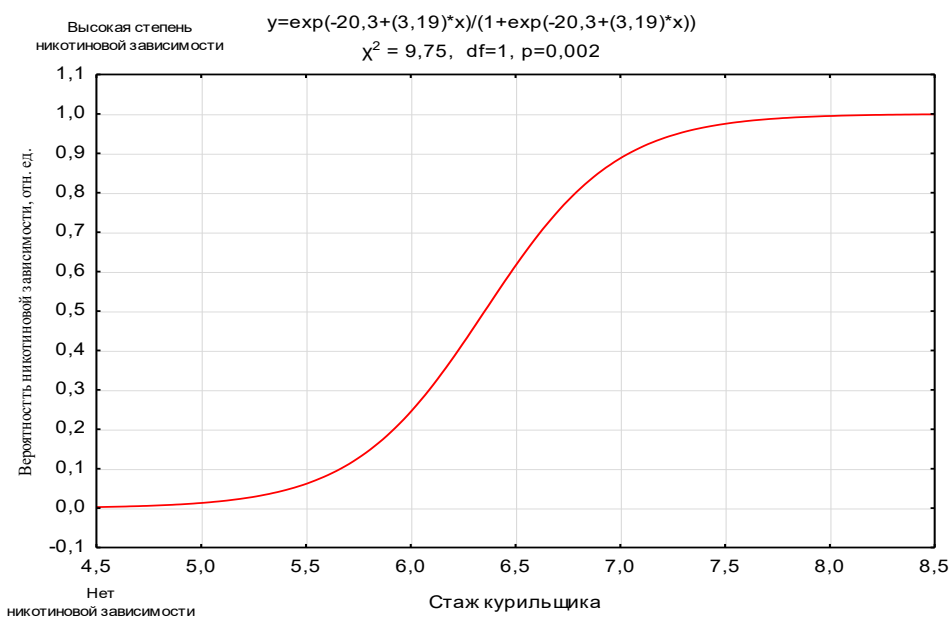


Рисунок 7 – Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациентов, сочетающих пассивное и активное курение (1 группа) в зависимости от стажа курильщика (годы).

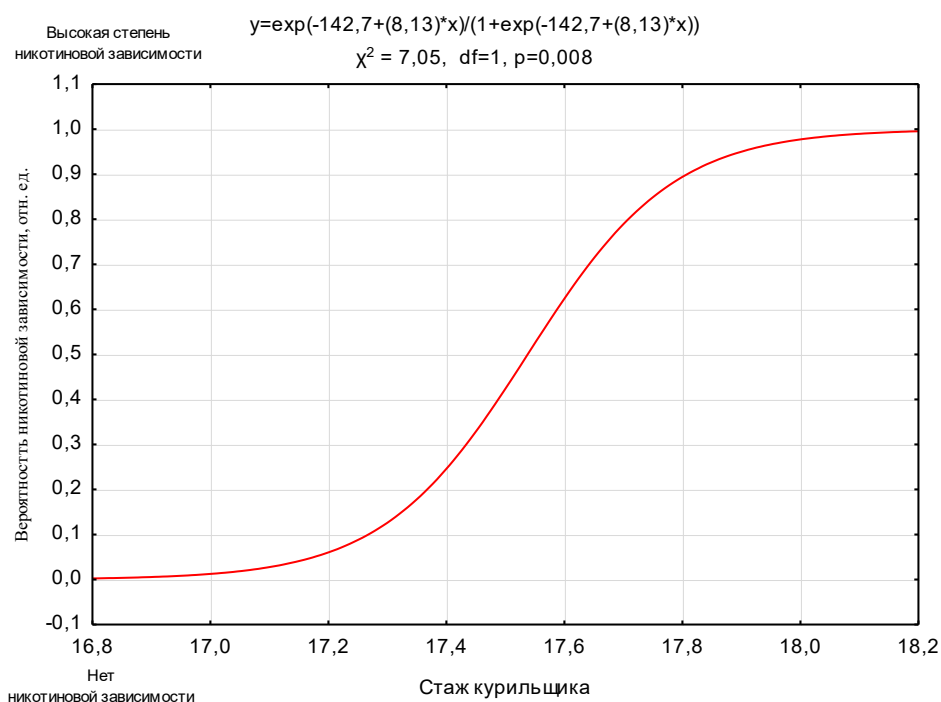


Рисунок 8 – Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациентов второй группы без пассивного курения в зависимости от стажа курильщика (годы).

В первой группе никотиновая зависимость наступала значительно раньше, чем во второй группе. Так, первые признаки никотиновой зависимости при сочетании

курения с пассивным курением появлялись через 5,0-5,5 лет после приобщения к регулярному курению.

В то же время во второй группе (рис.8) первые признаки никотиновой зависимости появлялись лишь спустя 17 лет. Вместе с тем 100-процентная вероятность наступления никотиновой зависимости во второй группе развивалась значительно быстрее, чем в первой группе пациенток (соответственно в течение одного года и четырёх лет).

На рисунке 9 представлен график сравнения динамик вероятностей формирования ХОБЛ при средних величинах выкуривания сигарет в сутки (14 штук) при различном стаже курильщика в обеих группах пациенток.

При изучении взаимосвязей степени тяжести ХОБЛ, стажа курения и количества выкуренных сигарет в обеих группах было установлено, что при стаже курения в интервале от одного года до десяти лет во второй группе вероятность ХОБЛ развивалась медленнее по сравнению с таковой в первой группе (рис.9).

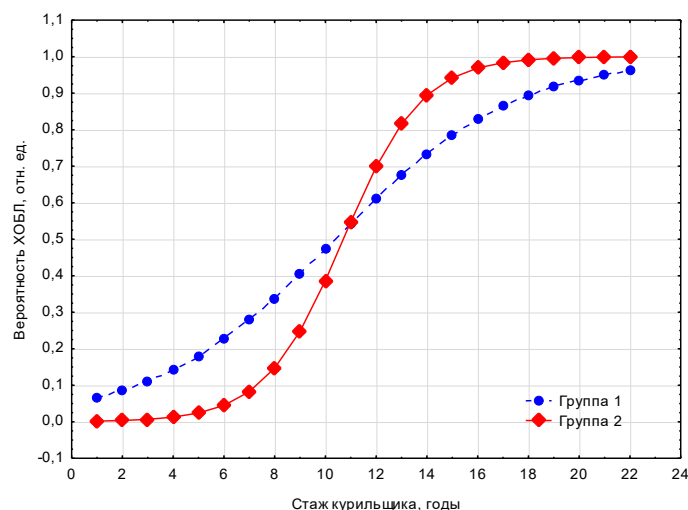


Рисунок 9 — Вероятности формирования ХОБЛ у пациенток первой и второй групп с активностью курения 14 сигарет в сутки (среднее арифметическое значение) в зависимости от стажа курения

При этом данная разница вероятностей из года в год постепенно сокращалась. При стаже курения десять лет вероятности ХОБЛ в обеих группах становились равными, а затем, вопреки ожидаемому, ситуация менялась на противоположную. Теперь уже в первой группе вероятность ХОБЛ начинала развиваться медленнее по сравнению с таковой во второй группе. И снова данная разница вероятностей из года в год постепенно сокращалась, практически сравниваясь при стаже курения двадцать два года.

Аналогичные закономерности наблюдались при выкуривании десять (верхний квартиль) и шестнадцать (нижний квартиль) сигарет в день (рис. 10).

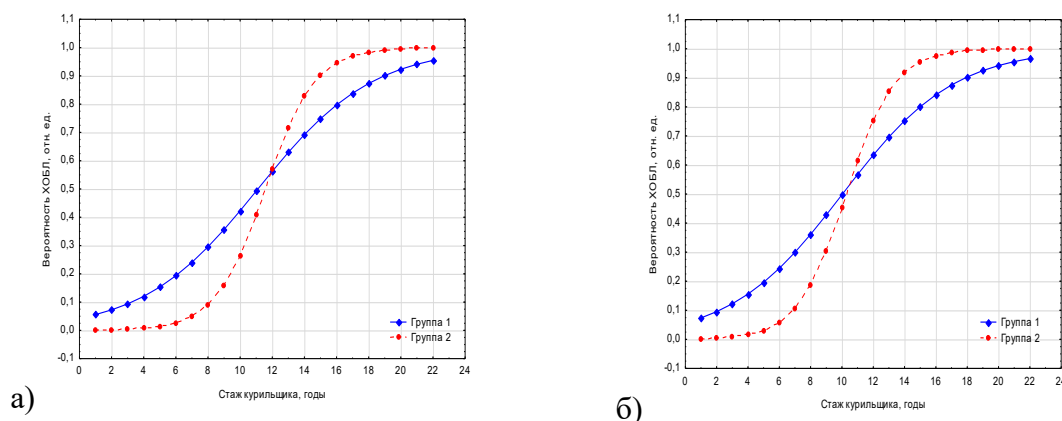


Рисунок 10 – Вероятности формирования ХОБЛ у пациенток первой и второй групп с активностью курения 10 сигарет в сутки (верхний квартиль – а) и 16 сигарет в сутки (нижний квартиль – б) в зависимости от стажа курения

Единственным отличием служило время выравнивания вероятностей формирования ХОБЛ. В верхнем квартиле это произошло при стаже курения в 12 лет, а в нижнем квартиле — в 11,75 лет.

Таким образом, вероятности формирования ХОБЛ у пациенток с различной активностью курения в зависимости от стажа курильщика в первой половине стажа (10 - 11 лет) осуществлялись быстрее в первой группе. При этом градиент вероятностей постепенно уменьшался, полностью исчезая при стаже курильщика в 10 - 11 лет. Затем ситуация зеркально менялась на противоположную, снова выравниваясь при стаже курильщика в 22 года. Устойчивое формирование никотиновой зависимости, как патологического явления в сочетании активного с пассивным курением формировалось во временном промежутке от 4,5 лет и к 8,5 годам становилось постоянным патологическим процессом, требующим внимания медицинского персонала, в отличие от формирования НЗ при активном курении без воздействия «бокового дыма». Данный временной промежуток в проведенном исследовании установлен с 17 лет постоянного употребления табака.

При исследовании взаимосвязей степени никотиновой зависимости, стажа курения и количества выкуриваемых сигарет установлено, что при стаже курения в 13 лет в первой группе возникала незначительная вероятность (2 %) появления никотиновой зависимости. Затем эта вероятность резко увеличивалась, достигая 100 % в течение последующих двух лет (рис. 11).

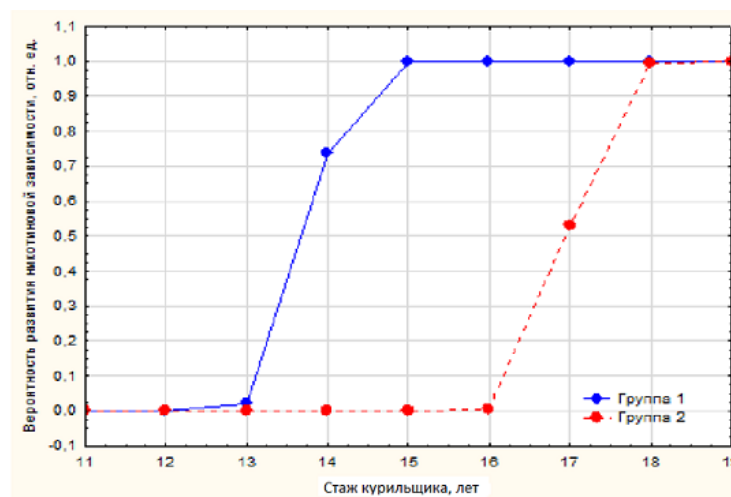


Рисунок 11 – Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток первой и второй групп с активностью курения 14 сигарет в сутки (среднее арифметическое значение) в зависимости от стажа курения

Во второй группе курящих никотиновая зависимость начинала проявляться значительно позднее — по истечении 16 лет. И так же, как и в первой группе, в течение последующих двух лет достигала 100 %. Таким образом, при средней активности курения (14 сигарет в сутки) никотиновая зависимость в первой группе (сочетание активного и пассивного курения) начинала проявляться при стаже курения в 12 лет, достигая максимальной вероятности при стаже 15 лет. Во второй группе никотиновая зависимость появлялась и достигает максимума (100 %) позднее на четыре года по сравнению с таковой в первой группе.

Аналогичные закономерности наблюдались при выкуривании 16 сигарет в день (рис. 12а) (нижний квартиль) (рис. 12б).

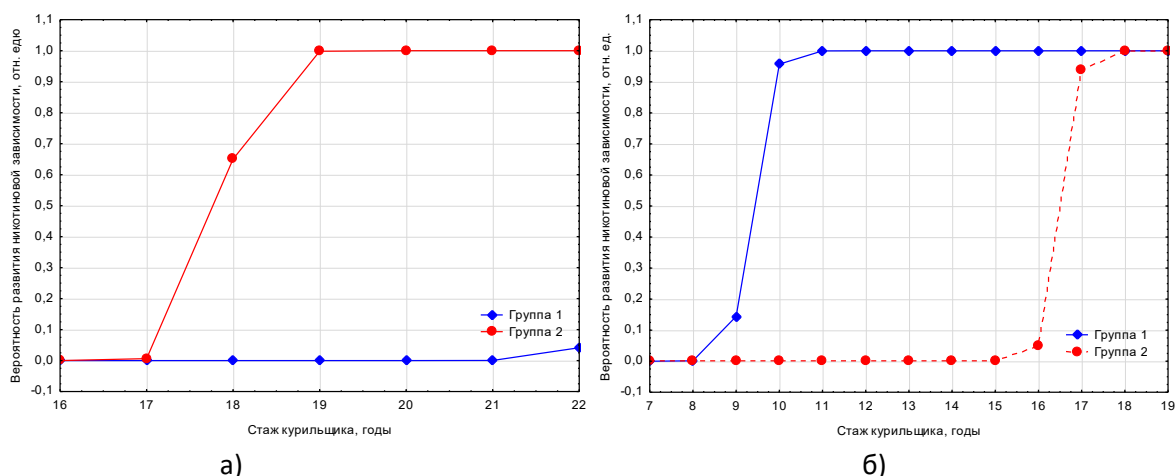


Рисунок 12 – Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток первой и второй групп с активностью курения 10 сигарет в сутки (верхний квартиль, рисунок а) и 16 сигарет в сутки (нижний квартиль, рисунок б) в зависимости от стажа курения.

При выкуривании 16 сигарет (рисунок б) отличием являлось более быстрое наступление никотиновой зависимости в первой группе (при стаже 9 лет — 14 %), достигая 100% в течение последующих двух лет. Никотиновая зависимость достигла спустя 7 лет по сравнению с первой группой максимума, как и в случае средних значений выкуривания сигарет в сутки при стаже курения 18 лет. Таким образом, при увеличении количества выкуриваемых сигарет до уровня нижнего квартиля (16 сигарет в сутки) абсолютная никотиновая зависимость в первой группе достигалась на 5 лет раньше, чем при среднем уровне (14 сигарет в сутки). Во второй группе динамика никотиновой зависимости была сопоставимой с таковой при среднем уровне суточной активности курения. При активности курения на уровне верхнего квартиля (10 сигарет в сутки) наблюдалась совершенно иная ситуация (рисунок а). Вопреки ожидаемому, в первой группе никотиновая зависимость на протяжении всего изучаемого отрезка времени практически не наступала. Лишь при стаже курильщика 22 года вероятность никотиновой зависимости составила 4%. В тоже время, во второй группе никотиновая зависимость с вероятностью 65 % наступала при стаже 18 лет, достигая 100-процентной вероятности спустя два года при стаже курения 20 лет.

При изучении взаимосвязи СНЗ и индекса курильщика установлено, что градиент вероятности появления никотиновой зависимости высокой степени тяжести увеличивался от 0,0% при индексе курения 4,6 отн.ед. до 50,0%, при индексе курения 5,65 отн.ед. и до 100% при индексе курения 7,0 отн.ед. (рис.13).

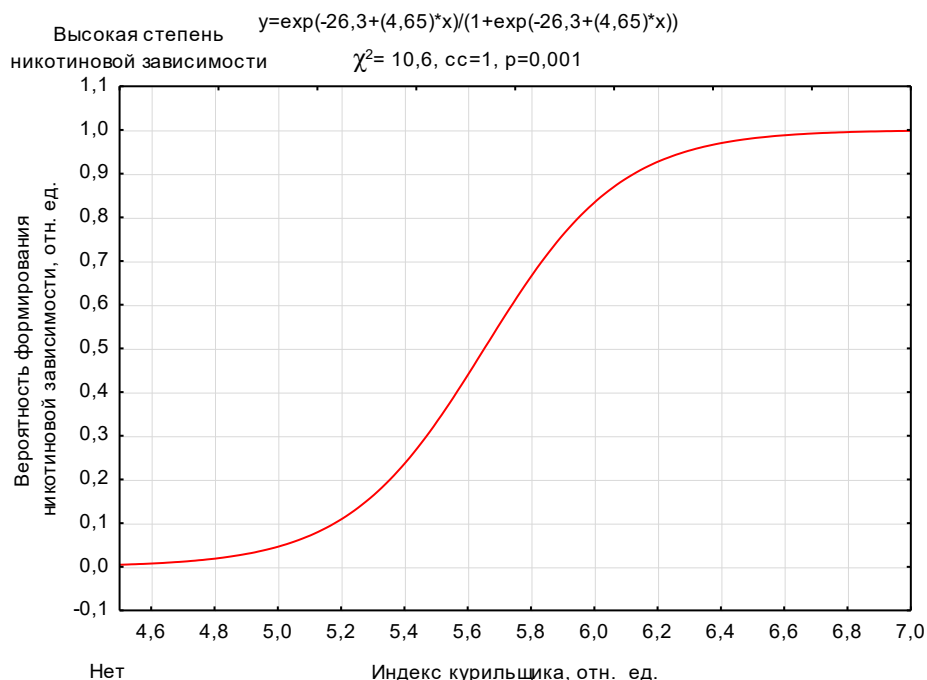


Рисунок 13 – Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток, сочетающих пассивное и активное курение (1 группа) в зависимости от индекса курильщика

Градиент вероятности появления никотиновой зависимости высокой степени увеличивался от 0,0 % при индексе курильщика 9,4 отн. ед. до 50,0 % при индексе курильщика 10,3 отн. ед. и до 100 % при индексе курильщика 11,2 отн. ед. (рис. 14).

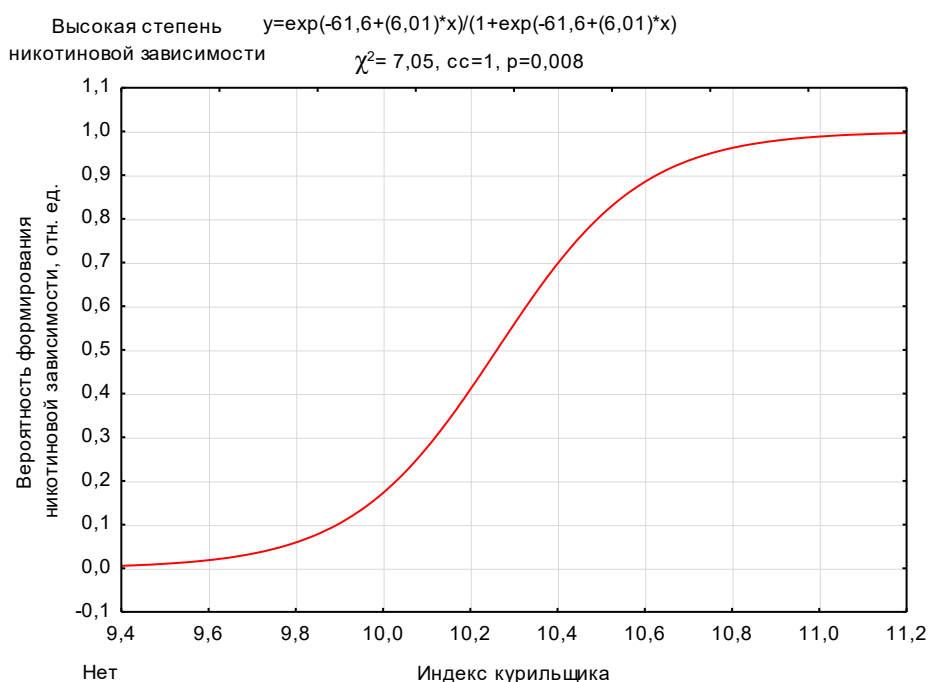


Рисунок 14 – Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток с активным курением (2 группа) в зависимости от индекса курильщика

Сравнение статистических моделей показывает, что НЗ в первой группе развивалась при меньших величинах индекса курильщика по сравнению с таковой во второй группе.

В связи с тем, что на протяжении всего периода беременности эндокринная система «играет» одну из ведущих ролей в благополучном разрешении беременности, была поставлена задача проанализировать взаимосвязь степени никотиновой зависимости и некоторых гормонов.

Несмотря на то, что установлено значимое влияние пассивного курения на формирование степени никотиновой зависимости и ХОБЛ, в целях чистоты анализа было принято решение о необходимости объединения первой и второй групп (N=107) курильщиц для проведения корреляционного анализа.

В ходе оценки результатов корреляционного анализа степени никотиновой зависимости и кортизола установлено, что никотиновая зависимость имела прямую корреляционную взаимосвязь с гормоном надпочечника – кортизолом ($r = 0,60$; $p < 0,05$). Чем выше степень никотиновой зависимости, тем выше уровень кортизола с каждым триместром беременности, и меньше вероятность развития ХОБЛ (таблица 5).

Таблица 5 – Взаимосвязь СНЗ и показателей кортизола во всех триместрах в популяции курящих пациенток

Ранговые корреляции Спирмена					
ПД попарно удалены					
Период	Показатель	Число набл.	Коэффициент Спирмена R	t(N-107)	p-значение
1 триместр	СНЗ и КОРТИЗОЛ	107	0,48	8,31	<0,05
2 триместр	СНЗ и КОРТИЗОЛ	107	0,57	12,11	<0,05
3 триместр	СНЗ и КОРТИЗОЛ	107	0,60	15,63	<0,05
После родов	СНЗ и КОРТИЗОЛ	107	0,42	7,88	<0,05
Группа контр	СНЗ и КОРТИЗОЛ	42	0,00	0,00	1,000

Максимальное значение коэффициента корреляции ($r = 0,60$) отмечено в третьем триместре, где среднее значение кортизола максимально высокое и снижалось после родов. Количество пациенток, у которых показатели кортизола максимально повышаются в третьем триместре беременности имели среднюю и высокую степень никотиновой зависимости. При этом, чем больше СНЗ, тем больше уровень показателей кортизола.

Изучая взаимосвязи СНЗ и прогестерона установлено, что никотиновая зависимость имела обратную корреляционную взаимосвязь с прогестероном (таблица 6).

Таблица 6 – Взаимосвязь СНЗ и показателей половых гормонов в популяции курящих пациенток

Ранговые корреляции Спирмена					
ПД попарно удалены					
Период	Показатель	Число набл.	Коэффициент Спирмена R	t(N-107)	p-значение
1 триместр	СНЗ и прогестерон	107	-0,54	-9,93	<0,05
2 триместр	СНЗ и прогестерон	107	-0,62	-12,25	<0,05
3 триместр	СНЗ и прогестерон	107	-0,68	-15,02	<0,05
После родов	СНЗ и прогестерон	107	-0,23	-2,53	<0,05
Группа контр	СНЗ и прогестерон	42	0,00	0,00	1,000

Максимально высокие цифры показателя ранговой корреляции Спирмена зарегистрированы в третьем триместре беременности ($r = -0,68$; $p = <0,05$). Таким образом, с увеличением уровня прогестерона происходило снижение степени никотиновой зависимости, а, следовательно, снижение вероятности развития и прогрессии ХОБЛ. Рассматривая взаимосвязь СНЗ и адренокортикотропного гормона во время гестации и после родов установлено, что АКТГ и СНЗ имели среднюю обратную корреляционную взаимосвязь. Максимальные цифры уровня ранговой корреляции Спирмена отмечались в третьем триместре ($r = -0,55$; $p = <0,05$) (таблица 7).

Таблица 7 – Взаимосвязь СНЗ и показателей АКТГ в популяции курящих пациенток

Ранговые корреляции Спирмена					
Период	Показатель	Число набл.	Коэффициент Спирмена R	t(N-107)	p-значение
1 триместр	СНЗ и АКТГ_	107	-0,30	-4,89	<0,05
2 триместр	СНЗ и АКТГ_	107	-0,47	-8,37	<0,05
3 триместр	СНЗ и АКТГ_	107	-0,55	-10,26	<0,05
После родов	СНЗ и АКТГ_	107	-0,30	-4,81	<0,05
Группа контр	СНЗ и АКТГ_	42	0,00	0,00	1,000

Анализируя взаимосвязь СНЗ и гормонов гипофиза (ТТГ) в период гестации и вне ее установлено, что гормоны гипофиза и СНЗ имели среднюю обратную корреляционную взаимосвязь (таблица 8).

Таблица 8 – Взаимосвязь СНЗ и показателей гормонов гипофиза и щитовидной железы в популяции курящих пациенток

Ранговые корреляции Спирмена					
ПД попарно удалены					
Период	Показатель	Число набл.	Коэффициент Спирмена R	t(N-107)	p-значение
1 триместр	СНЗ и ТТГ	107	-0,36	-5,96	<0,05
2 триместр	СНЗ и ТТГ	107	-0,38	-6,28	<0,05
3 триместр	СНЗ и ТТГ	107	-0,50	-8,93	<0,05
После род	СНЗ и ТТГ	107	-0,16	-2,51	<0,05
Группа контроля	СНЗ и ТТГ	42	0,00	0,00	1,000
1 триместр	СНЗ и Т4_свободный	107	0,57	10,76	<0,05
2 триместр	СНЗ и Т4_свободный	107	0,63	12,65	<0,05
3 триместр	СНЗ и Т4_свободный	107	0,68	14,24	<0,05
После род	СНЗ и Т4_свободный	107	0,58	11,11	<0,05
Группа контр	СНЗ и Т4_свободный	42	0,00	0,00	1,000

Максимально высокие цифры уровня ранговой корреляции Спирмена ТТГ зарегистрированы в третьем триместре беременности ($r = -0,50$; $p < 0,05$).

Таким образом, с увеличением уровня тиреотропного гормона происходило снижение СНЗ, а, следовательно, снижение риска развития хронической обструктивной болезни легких. Рассматривая взаимосвязь свободного тироксина и СНЗ необходимо отметить, что с каждым триместром происходит увеличение уровня ранговой корреляции Спирмена с максимальными значениями в третьем триместре беременности ($r = 0,50$; $p < 0,05$) (таблица 8).

Таким образом, представленные данные предполагают о наличии у курильщиц статистически значимой и весьма плотной связи СНЗ с показателями исследуемых гормонов во всех триместрах беременности и в части гормонов после родов, однако максимальные значения показателя ранговой корреляции Спирмена у каждого гормона были выявлены именно в третьем триместре с положительными или отрицательными значениями. Связано это с тем, что именно в третьем триместре беременности происходил максимальный прирост показателей изучаемых гормонов, являющихся физиологической реакцией на беременность, даже если на начальном этапе беременности показатель мог быть меньше нижней границы референтного интервала, как в случае с тиреотропным гормоном. Курящие пациентки достаточно активно работали со специалистами консультации по уменьшению количества выкуриваемых сигарет или полному отказу от курения. Это подтверждает снижение степени никотиновой зависимости в каждом триместре. Несмотря на то, что установлено существенное влияние пассивного курения на формирование СНЗ и ХОБЛ, было принято решение о необходимости объединения первой и второй групп (N=107) курильщиц фертильного возраста для проведения корреляционного анализа. Нами оценивалась взаимосвязь степени никотиновой зависимости и специфика изменений показателей функции внешнего дыхания.

Анализируя взаимосвязь степени никотиновой зависимости и ОФВ1, установлено, что степень никотиновой зависимости имела достаточно тесную корреляционную взаимосвязь с ОФВ1. Данная связь отрицательная, при этом цифры показателя ранговой корреляции Спирмена зарегистрированы во всех триместрах беременности ($r = -0,59$; $p \leq 0,05$). Выявленные изменения свидетельствовали о том, что при снижении никотиновой зависимости происходило увеличение ОФВ1 (таблица 9).

Таблица 9 – Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и объема форсированного выдоха в первую секунду у курящих пациенток

Ранговые корреляции Спирмена					
ПД попарно удалены					
Период	Показатель	Число набл.	Коэффициент Спирмена R	t(N-107)	p-значение
1 триместр	СНЗ и ОФВ1	107	-0,59	-10,76	<0,05
2 триместр	СНЗ и ОФВ1	107	-0,57	-12,65	<0,05
3 триместр	СНЗ и ОФВ1	107	-0,52	-14,24	<0,05
После род	СНЗ и ОФВ1	107	-0,47	-11,11	<0,05

Степень никотиновой зависимости имела достаточно тесную корреляционную взаимосвязь с объемным показателем - ФЖЕЛ. Эта связь также отрицательная, при этом максимально высокие цифры показателя ранговой корреляции Спирмена

зарегистрированы в третьем триместре беременности ($r = -0,55$; $p < 0,05$) - при снижении никотиновой зависимости происходило увеличение показателя ФЖЕЛ.

Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ имел достаточно высокую обратную корреляционную взаимосвязь со степенью никотиновой зависимости, причем максимально высокие цифры показателя ранговой корреляции Спирмена зарегистрированы практически в каждом триместре беременности ($r = -0,67 - 0,68$; $p < 0,05$), и вне гестации, что соответствует увеличению данного показателя при снижении степени никотиновой зависимости. В связи с установленной ранее у курящих пациенток взаимосвязью никотиновой зависимости с кортизолом и скоростным показателем ОФВ1, была выдвинута гипотеза о взаимосвязи показателей кортизола с ОФВ1 в общей популяции наблюдаемых пациенток в разные временные периоды, а также в разных группах с учетом основного статуса – активное и/или пассивное курение.

Таблица 10 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в общей популяции

N – 243	Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в общей популяции ($p < 0,050$)			
Показатель	ОФВ1 8-14 недель	ОФВ1 14-27 недель	ОФВ1 27-38 недель	ОФВ1 после родов
Кортизол 8-14 нед.	-0,491833	-0,505975	-0,466299	-0,447620
Кортизол 14-27 нед.	-0,589428	-0,588911	-0,545507	-0,506785
Кортизол 27-38 нед.	-0,632421	-0,622386	-0,574713	-0,510732
Кортизол после род.	-0,516721	-0,532124	-0,510675	-0,477137

В связи с полученными убедительными данными наличия взаимосвязи кортизола и ОФВ1, было принято решение проанализировать данные связи в каждой наблюдаемой группе. В группе курящих женщин с пассивным курением (N – 53) во всех триместрах и после родов отмечается отрицательная, статистически значимая корреляционная взаимосвязь кортизола с ОФВ1 (таблица 11). При чем, максимально высокие цифры ранговой корреляции Спирмена выявлены во 2, 3 триместре и после родов.

Таблица 11 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в группе курильщиц с пассивным курением

N – 53	Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в первой группе ($p < 0,050$)			
Показатель	ОФВ1 8-14 недель	ОФВ1 14-27 недель	ОФВ1 27-38 недель	ОФВ1 после родов
Кортизол 8-14 нед.	-0,369384	-0,403263	-0,390498	-0,246412
Кортизол 14-27 нед.	-0,415288	-0,400966	-0,381383	-0,207853
Кортизол 27-38 нед.	-0,457553	-0,417330	-0,396297	-0,196978
Кортизол после род.	-0,601509	-0,616180	-0,586366	-0,450103

Во второй группе во всех триместрах и после родов отмечается отрицательная, статистически значимая корреляционная взаимосвязь кортизола с ОФВ1 (таблица 12).

Максимально высокие цифры ранговой корреляции Спирмена выявлены во 2, 3 триместре и после родов.

Таблица 12 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в группе курящих без пассивного курения

N – 54	Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 во второй группе (p<0,050)			
Показатель	ОФВ1 8-14 недель	ОФВ1 14-27 недель	ОФВ1 27-38 недель	ОФВ1 после родов
Кортизол 8-14 нед.	-0,504201	-0,532771	-0,452650	-0,520763
Кортизол 14-27 нед.	-0,540389	-0,567188	-0,503457	-0,533212
Кортизол 27-38 нед.	-0,527634	-0,560804	-0,508341	-0,437335
Кортизол после род.	-0,535763	-0,578284	-0,556063	-0,568402

При поиске взаимосвязи кортизола и объема форсированного выдоха в первую секунду в группе некурящих женщин с пассивным курением корреляции не определяется (таблица 13).

Таблица 13 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 некурящих пациенток с пассивным курением

N – 62	Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в третьей группе (p<0,050)			
Показатель кортизола	ОФВ1 8-14 недель	ОФВ1 14-27 недель	ОФВ1 27-38 недель	ОФВ1 после родов
Кортизол 8-14 нед.	0,098814	0,119964	0,174916	0,128449
Кортизол 14-27 нед.	0,152833	0,151567	0,185549	0,164633
Кортизол 27-38 нед.	0,176759	0,178367	0,212914	0,194745
Кортизол после род.	0,053764	0,088139	0,141239	0,116948

Схожие данные получены при поиске взаимосвязи кортизола и ОФВ1 в группе некурящих женщин без воздействия бокового дыма. Корреляция между кортизолом и объемом форсированного выдоха в первую секунду не установлена (таблица 14).

Таблица 14 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 некурящих пациенток без пассивного курения

N – 74	Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в четвертой группе (p<0,050)			
Показатель Кортизола	ОФВ1 8-14 недель	ОФВ1 14-27 недель	ОФВ1 27-38 недель	ОФВ1 после родов
Кортизол 8-14 нед.	-0,026226	-0,026425	-0,041704	-0,054768
Кортизол 14-27 нед.	0,008566	0,010175	-0,006496	-0,016171
Кортизол 27-38 нед.	-0,018541	-0,014179	-0,038401	-0,038782
Кортизол после род.	-0,050820	-0,049302	-0,050792	-0,058799

При изучении влияния количества выкуриваемых пациентом сигарет на клинические характеристики развития ХОБЛ с помощью математической модели, основанной на статистической обработке экспериментальных наблюдений роста уровней кортизола и прогестерона установлено, что в группе некурящих на всем протяжении беременности уровень кортизола повышается, однако не превышает показателя 2,0. В группах курящих пациенток с увеличением количества выкуриваемых сигарет происходил рост уровня кортизола, причем разница статистически значима. Начиная со второго триместра и перемещаясь в третий, уровень прогестерона приближался к 3,0 при этом отрезки сливались в третьей точке, что говорит о том, что данный гормон не растет с увеличением количества выкуриваемых сигарет.

В отличие от гормонального фона, при анализе объема форсированного выдоха в первую секунду, прослеживалась четкая зависимость – чем больше количество выкуриваемых сигарет, тем меньше показатель объема форсированного выдоха в первую секунду.

С помощью проведенных расчетов дифференциальных уравнений нами создана модель, где показано сравнение показателей гормонов кортизола, прогестерона и объема форсированного выдоха в первую секунду в группах курильщиц с разным количеством выкуриваемых сигарет (Рисунок 12).

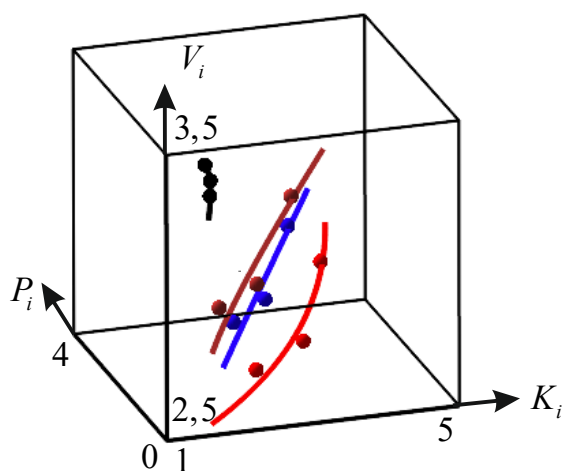


Рисунок 15. Сравнение пространственных теоретических кривых зависимости уровня ОФВ1 V_i от уровней гормонов кортизола K_i и прогестерона P_i , построенных для по формулам с экспериментальными точками соответствующими данным средних значений.

С увеличением уровней кортизола и прогестерона объем форсированного выдоха в первую секунду возрастает, что говорит об увеличении эластичности легочной ткани

и повышению скорости воздушного потока в первую секунду под воздействием гормонов, имеющих выраженный противовоспалительный эффект.

Подводя итог, следует отметить, что в ходе проведенного исследования нами установлены закономерности в виде физиологического изменения гормонального статуса женщин, имеющих статистически значимую разницу с группой контроля ($p < 0,05$), более выраженного у курящих пациенток на фоне гестации ($p < 0,05$), снижение активности курения до полного отказа в процессе наблюдения, снижение степени никотиновой зависимости в наблюдаемой популяции и, как следствие совокупности данных факторов, улучшение показателей функции внешнего дыхания.

На основании полученных в ходе исследования результатов был разработан и внедрен в практическую деятельность алгоритм: «Алгоритм ведения курящих женщин на этапе догестационной подготовки с целью снижения риска развития и прогрессии ХОБЛ» (рисунок 16).



Рисунок 16. Алгоритм ведения курящих женщин на этапе догестационной подготовки с целью снижения риска развития и прогрессии ХОБЛ

Итог проведенного исследования заключался в установлении особенностей вентиляционно-гормональных изменений формирования ХОБЛ у женщин с различной степенью никотиновой зависимости на фоне активного и/или пассивного курения с разработкой и внедрением адаптированного по степени никотиновой зависимости эффективного алгоритма ведения курящих женщин на догестационном этапе с целью снижения риска развития и прогрессирования ХОБЛ.

На основании выполненного исследования и его статистического анализа сформулированы выводы и практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. При формировании хронической обструктивной болезни легких у курящих женщин фертильного возраста установлена взаимообусловленная закономерность изменений функциональных вентиляционных показателей в виде обратной высокой корреляции НЗ и ОФВ1 ($r = -0,69$; $p < 0,05$), обратной средней корреляции НЗ и ФЖЕЛ ($r = -0,60$; $p < 0,05$) и обратной высокой корреляции ОФВ1/ФЖЕЛ ($r = -0,68$; $p < 0,05$).

2. На этапе формирования ХОБЛ у курящих женщин фертильного возраста установлена закономерность изменений гормональных показателей в виде прямой средней корреляции НЗ и кортизола ($r = 0,60$; $p < 0,05$), обратной высокой корреляции НЗ и прогестерона ($r = -0,68$; $p < 0,05$), прямой высокой корреляции НЗ и Т4 свободного гормона ($r = 0,68$; $p < 0,05$) и обратной средней корреляции НЗ и ТТГ ($r = -0,50$; $p < 0,05$).

3. Формирование ХОБЛ средней степени тяжести у пациенток с различной активностью курения осуществляется быстрее в группе курящих женщин с пассивным курением. Никотиновая зависимость до высокой степени формируется на 9,7 лет быстрее с наличием пассивного курения ($p < 0,05$).

4. При увеличении активности курения от 10 до 16 сигарет в сутки в среднем НЗ формируется на 5 лет раньше, чем при курении 14 сигарет ($p < 0,05$). Пассивное курение способствует более быстрому развитию никотиновой зависимости, прямо коррелирующей с нарушением показателей ФВД ($p < 0,05$).

5. При сравнении показателей гормонов прогестерона, кортизола и гормонов щитовидной железы в группах курящих и некурящих пациенток определены статистически значимые различия во все периоды наблюдения ($p < 0,05$).

6. Вентиляционно - гормональные аспекты течения ХОБЛ у курящих женщин фертильного возраста заключаются в снижении СНЗ и приросте показателей ОФВ1, ФЖЕЛ и их соотношения ($p < 0,05$) и изменении уровней кортизола, прогестерона и гормонов щитовидной железы на фоне гестации.

7. Разработанные методы расчета прогнозирования и течения ХОБЛ у женщин фертильного возраста, приводят к полному отказу от курения 31% пациенток, отказу от курения на период беременности 12,1% женщин и снижению количества

выкуриваемых сигарет в среднем до 5 в сутки у 50,4% пациенток ($p<0,05$), что свидетельствует об эффективности применения в первичном звене.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования в этом направлении могут быть продолжены. Изучение изменений показателей ФВД у детей, рожденных от наблюдаемых нами курильщиц, их статус курильщика, а также прогнозы вероятности развития хронических неинфекционных заболеваний легких будет крайне необходимы для возможного прогноза и дальнейшей разработки профилактических мер по борьбе с курением не только табака, но и других средств, содержащих никотин.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанные логит - регрессионные модели взаимосвязи ХОБЛ со стажем курения, индексом курильщика, количеством выкуриваемых сигарет рекомендуется применять в клинической практике для оценки прогнозирования и исходов лечения ХОБЛ у женщин фертильного возраста.
2. Математическая модель оценки развития ХОБЛ у курящих женщин необходима для своевременной оценки и бронхиальной проходимости в гестационный период.
3. Разработанные программы ЭВМ для расчета вероятности формирования никотиновой зависимости и нарушения бронхиальной проходимости у пациенток, сочетающих пассивное и активное курение рекомендуется применять для снижения НЗ, повышения мотивации отказа от курения и профилактике развития ХОБЛ.
4. Алгоритм системного подхода к лечению никотиновой зависимости на фоне формирования ХОБЛ эффективен в реализации лечения различных степеней табачной зависимости у женщин фертильного возраста в амбулаторных условиях и рекомендуется использовать на первоначальных скринингах и последующем контроле состояния здоровья женщин.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Дзюбайло, А.В. Прогнозирование хронической обструктивной болезни легких с помощью показателей внешнего дыхания / А.В. Дзюбайло // «Казанский медицинский журнал». – Казань, 2010 – Т. 91, № 5. – С. 609-610.**
- 2. Дзюбайло, А.В. Индивидуальная реакция функции внешнего дыхания на курение и ее роль в формировании хронической обструктивной болезни легких у женщин / А.В. Дзюбайло // «Казанский медицинский журнал». – Казань, 2010 – Т. 91, № 6. – С. 735-737.**
3. Дзюбайло, А.В. Влияние курения на реализацию репродуктивной функции женщин / А.В. Дзюбайло // «Вестник Самарского государственного университета. Естественная серия». – 2010. – № 6(80). – С. 187-191.
4. Дзюбайло, А.В. Роль врача общей практики в профилактике табакокурения как основного фактора риска развития хронической обструктивной болезни легких / А.В. Дзюбайло // «Вестник Самарского государственного университета. Естественная серия». – 2010. – № 4(78). – С. 160-164.
5. Дзюбайло, А.В. Влияние курения на реологические свойства крови у женщин фертильного возраста / А.В. Дзюбайло // «Управление качеством медицинской помощи». – 2014. – № 2. – С. 97-100.
6. Дзюбайло, А.В. Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и тяжести ХОБЛ у курильщиц фертильного возраста / А.В. Дзюбайло // «Управление качеством медицинской помощи». – 2014. – № 2. – С. 92-96.
- 7. Фатенков, О.В. Взгляд врача общей практики на особенности развития хронической обструктивной болезни легких у курящих пациентов и тактику ведения в условиях первичного звена / О.В. Фатенков, А.В. Дзюбайло, Т.М. Кузьмина, О.А. Рубаненко // «Сибирский медицинский журнал (Иркутск)». – Иркутск, 2015 – Т. 132, № 1. – С. 54-58.**
8. Дзюбайло, А.В. Статистические аспекты развития табачной зависимости у курящих пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Дзюбайло // «Вестник Самарского государственного университета. Серия: Экономика и управление». – 2015. – № 9-1(131). – С. 252-257.
9. Дзюбайло, А.В. Особенности влияния употребления табака на акушерский анамнез женщин в период беременности / А.В. Дзюбайло // «Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сборник научных работ научно-практической конференции». - Самара, 2017. – Самара: «Самарский государственный медицинский университет», 2017. – С. 89-92.
10. Дзюбайло, А.В. Влияние употребления табака на изменение реологических свойств крови у женщин / А.В. Дзюбайло // «Вопросы управления в развитии

- системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сборник научных работ научно-практической конференции». - Самара, 2017. – Самара: «Самарский государственный медицинский университет», 2017. – С. 86-89.
11. Дзюбайло, А.В. Влияние изменений гормонального статуса на показатели функции внешнего дыхания у беременных курильщиц с ХОБЛ / А.В. Дзюбайло / «ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая поликлиника № 15» г.о. Самара: 70 лет созидания и развития - к новым достижениям»: Сборник научных работ научно-практической конференции, Самара, 2018. / Самара: «Самарский государственный медицинский университет». 2018. – С. 110-113.
 12. Дзюбайло, А.В. Аспекты взаимосвязи степени никотиновой зависимости и показателей функции внешнего дыхания среди курящих беременных / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Санитарный врач. – 2019. – № 8. – С. 70-75.
 13. Дзюбайло, А.В. Вентиляционная функция легких курильщиков с ХОБЛ при разной степени никотиновой зависимости // Санитарный врач. – 2019. – № 2. – С. 38-42.
 14. Дзюбайло, А.В. Влияние табакокурения на изменение показателей функции внешнего дыхания у курящих беременных женщин / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Санитарный врач. – 2019. – № 10. – С. 68-76.
 15. Дзюбайло, А.В. Оценка взаимосвязи степени никотиновой зависимости и стажа курения / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Санитарный врач. – 2019. – № 1. – С. 57-63.
 16. Дзюбайло, А.В. Состояние вентиляционной функции легких на фоне никотиновой зависимости, ассоциированной с табакокурением и разной степени тяжести хронической обструктивной болезнью легких / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков, Н.В. Дудинцева, С.А. Бабанов // Терапевт. – 2019. – № 8. – С. 49-57.
 17. Дзюбайло, А.В. Изменения реологических свойств крови у курящих женщин фертильного возраста / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков / Санитарный врач. – 2020. – № 3. – С. 63-67. – DOI 10.33920/med-08-2003-07.
 18. Дзюбайло, А.В. Влияние табакокурения на акушерский анамнез женщин в период беременности / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков / Санитарный врач. – 2020. – № 2. – С. 73-77. – DOI 10.33920/med-08-2002-09.
 19. Лотков, В.С. Состояние легочной вентиляции при различной степени тяжести хронической обструктивной болезни легких, обусловленной табачной зависимостью / В.С. Лотков, А.В. Дзюбайло // Терапевт. – 2021. – № 2. – С. 76-85. – DOI 10.33920/MED-12-2102-09.
 20. **Дзюбайло, А.В. Никотиновая зависимость и гормональный дисбаланс у беременных курильщиц с разной степенью тяжести ХОБЛ / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Вестник современной клинической медицины. –2023 – Т. 16, № 2. – С. 18-22. – DOI 10.20969/VSKM.2023.16(2).18-22.**

21. Лотков, В.С. Прогнозирование вероятности развития ХОБЛ в зависимости от стажа курения женщин фертильного возраста / В.С. Лотков, А.В. Дзюбайло // Вестник современной клинической медицины. – 2023 – Т. 16, № 2. – С. 34-38. – DOI 10.20969/VSKM.2023.16(2).34-38.
22. Дзюбайло, А.В. Вероятность изменения показателей функции внешнего дыхания при развитии ХОБЛ в зависимости от количества выкуриваемых сигарет на фоне гормональных изменений при беременности / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Вестник современной клинической медицины. – 2023 – Т. 16, № 5. – С. 113-119. - DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).113-119.
23. Лотков, В.С. Изучение взаимосвязи степени никотиновой зависимости и стажа табакокурения при хронической обструктивной болезни легких / В.С. Лотков, А.В. Дзюбайло, Н.В. Дудинцева, С.А. Бабанов // Терапевт. – 2023. – № 6. – С. 55-63. – DOI 10.33920/MED-12-2306-07.
24. Лотков, В.С. Состояние функции внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с никотиновой зависимостью / В.С. Лотков, А.В. Дзюбайло, Н.В. Дудинцева, С.А. Бабанов // Терапевт. – 2023. – № 7. – С. 17-23. – DOI 10.33920/MED-12-2307-02.
25. Лотков В.С. Вероятность формирования никотиновой зависимости у курящих пациенток с ХОБЛ с учетом стажа курения и количества выкуриваемых сигарет / В.С. Лотков, А.В. Дзюбайло // Вестник современной клинической медицины. – 2024 – Т. 16, № 2. – С. 58-63. - DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).58-63.
26. Дзюбайло, А.В. Анализ взаимосвязи степени никотиновой зависимости и пассивного курения со степенью тяжести хронической обструктивной болезни легких у курящих женщин репродуктивного возраста / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Вестник современной клинической медицины. – Казань, 2024 – Т. 16, № 2. – С. 40-44. - DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).40-44.
27. Дзюбайло, А.В. Состояние реологических свойств крови у курящих беременных женщин с хроническим неспецифичным воспалением бронхов / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Consilium Medicum. – 2024 – Т. 26, № 7. – С. 411 – 414. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202846.
28. Дзюбайло, А.В. Никотиновая зависимость – основной фактор риска формирования и развития хронической обструктивной болезни легких / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Consilium Medicum. – 2024 – Т. 26, № 9. – С. 628 – 632. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202910.
29. Дзюбайло, А.В. Клиническая оценка состояния респираторной системы у беременных на фоне никотиновой зависимости / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Врач. – 2024 – Т. 35, № 9. – С. 57-59. - DOI: 10.29296/25877305-2024-09-11.
30. Дзюбайло, А.В. Изучение особенностей формирования никотиновой зависимости у курящих женщин фертильного возраста, как основного фактора

риска развития ХОБЛ на амбулаторном этапе / А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков // Врач. – 2024 – № 10.

31. Дзюбайло, А.В. Аспекты формирования хронической обструктивной болезни легких у курящих пациентов с разной степенью никотиновой зависимости : монография / А.В. Дзюбайло // М-во здравоохранения и социального развития Самарской обл., ГОУ ВПО «Самарский гос. мед. ун-т» Росздрава. – Самара: Универс групп, 2010. – 123 с. – ISBN 978-5-467-00220-0.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020660475 «Программа для расчета вероятности формирования никотиновой зависимости и ХОБЛ у пациенток, сочетающих пассивное и активное курение в зависимости от стажа курения». Авторы и правообладатели: Дзюбайло А.В. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 04.09.2020.
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020660104 Российская Федерация. «Программа для расчета вероятности формирования никотиновой зависимости и ХОБЛ у пациенток, сочетающих пассивное и активное курение в зависимости от индекса курильщика». Авторы и правообладатели: Дзюбайло А.В. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 27.08.2020.
3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020660103 Российская Федерация. «Программа для расчета вероятности формирования никотиновой зависимости и ХОБЛ у пациенток, сочетающих пассивное и активное курение в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет». Авторы и правообладатели: Дзюбайло А.В. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 27.08.2020.
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021617642 Российская Федерация. «Программа для расчета вероятности формирования ХОБЛ у курящих женщин в зависимости от изменения показателей функции внешнего дыхания». Авторы и правообладатели: Дзюбайло А.В. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 18.05.2021.
5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021617640 Российская Федерация. «Программа для расчета вероятности формирования ХОБЛ у курящих женщин в зависимости от изменения показателей вязкостного дыхательного сопротивления». Авторы и правообладатели: Дзюбайло А.В. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 18.05.2021.
6. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024615579 Российская Федерация. «Программа для расчета вероятности формирования никотиновой зависимости высокой степени у курящих женщин с пассивным курением в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки». Авторы и правообладатели: Дзюбайло А.В. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 11.03.2024.
7. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024615928 Российская Федерация. «Программа для расчета вероятности

- формирования никотиновой зависимости высокой степени у курящих женщин без пассивного курения в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки». Авторы и правообладатели: Дзюбайло А.В. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 14.03.2024.
8. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024661015 Российская Федерация. «Программа для расчета вариантов развития хронической обструктивной болезни легких в зависимости от количества выкуриваемых сигарет на фоне гормональных изменений при беременности». Авторы и правообладатели: Дзюбайло А.В. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 15.05.2024.
9. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024682092 Российская Федерация. «Программа для расчета прогноза формирования и исходов лечения ХОБЛ у курящих женщин фертильного возраста». Авторы и правообладатели: Дзюбайло А.В. Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 18.09.2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АКТГ –адренокортикотропный гормон
ИК – индекс курильщика
ИМТ – индекс массы тела
НЗ – никотиновая зависимость
НЗТ – никотинзаместительная терапия
ОАК – общий анализ крови
ОФВ1 -объем форсированного выдоха в 1 секунду
СНЗ – степень никотиновая зависимость
СТ4 – свободный тироксин
ТТГ - тиреотропный гормон
ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких
ФВД – функция внешнего дыхания
ЧД -частота дыхания, ед
ЧСС – частота сердечных сокращений, ед
ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
МОС 25 – 75 – максимальная скорость выдоха на уровне крупных – мелких бронхов
GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Hb- гемоглобин
RIN – максимальное Rfo на конце вдоха
REX – максимальное Rfo на конце выдоха
RFO – вязкостное дыхательное сопротивление
RHI – фазовый угол
Sa - Сатурация
SpO2- насыщение гемоглобина кислородом, определяемое при пульсоксиметрии, %