

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДЗЮБАЙЛО АННА ВЛАДИМИРОВНА

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

3.1.29. Пульмонология

Диссертация на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Лотков Вячеслав Семенович

Самара – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких – как медико-социальная проблема 21 века	19
1.2. Эпидемиология и токсикологическая характеристика табакокурения, как основного фактора высокой степени риска развития ХОБЛ.....	21
1.3. Фенотипы ХОБЛ.....	37
1.4. Влияние гормонов на формирование вентиляционных нарушений при ХОБЛ 39	
1.5. Никотиновая зависимость и беременность	53
1.6. Изменение гормонального статуса в период гестации	58
1.7. Влияние изменений гормонального статуса на ФВД у курильщиц с ХОБЛ в период гестации.....	62
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	65
2.2. Клиническая характеристика обследованных пациенток.....	68
2.3. Методы исследования. Расчет степени никотиновой зависимости.....	70
2.4. Определение функции внешнего дыхания	73
2.5. Исследование гормонального статуса пациенток.....	75
2.6. Исследование сатурации кислорода.....	76
2.7. Статистические методы.....	78
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ХОБЛ.....	81
3.1. Клиническая характеристика пациенток с ХОБЛ.....	81
3.2. Обзор показателей реологических свойств крови	83
3.3. Оценка оксигенации артериальной крови	86

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ХОБЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА КУРЕНИЯ, СТЕПЕНИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ И КОЛИЧЕСТВА ВЫКУРИВАЕМЫХ СИГАРЕТ.....	90
4.1. Оценка статуса курения.....	90
4.2. Анализ корреляции степени тяжести ХОБЛ и стажа курения	100
4.3. Особенности взаимосвязи степени тяжести ХОБЛ и индекса курильщика ..	103
4.4. Анализ взаимосвязи степени никотиновой зависимости и стажа курения....	106
4.5. Изучение взаимосвязей степени тяжести ХОБЛ, стажа курения и количества выкуриваемых сигарет.....	109
4.6. Исследование взаимосвязей степени никотиновой зависимости, стажа курения и количества выкуриваемых сигарет	113
4.7. Обзор взаимосвязей степени никотиновой зависимости и индекса курильщика	118
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....	122
5.1. Показатели функции внешнего дыхания у пациенток в 1, 2, 3 триместрах и вне гестации	122
5.2. Сравнительный анализ величин ФВД между группами курящих и некурящих женщин фертильного возраста	144
5.3. Обзор взаимосвязи степени никотиновой зависимости и показателей исследуемых гормонов у курящих пациенток	152
5.4. Анализ корреляции степени никотиновой зависимости и величин функции внешнего дыхания у наблюдаемых курильщиц.....	163
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА НАБЛЮДАЕМЫХ ЖЕНЩИН	181
6.1. Уровни гормонов гипофиза, щитовидной железы и надпочечников в исследуемых группах.....	181

6.2. Сравнительный анализ гормонов в группах курящих и некурящих пациенток	183
6.3 Анализ взаимосвязи кортизола с объемом форсированного выдоха в первую секунду, как основных маркеров функциональных и морфологических изменений бронхолегочной системы.....	192
ГЛАВА 7. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ РАЗВИТИЯ ХОБЛ, УЧИТЫВАЮЩАЯ ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА ВЫКУРИВАЕМЫХ ПАЦИЕНТКАМИ СИГАРЕТ.....	200
ГЛАВА 8. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ КУРЯЩИХ ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ ДОГЕСТАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ, А ТАКЖЕ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ С ЦЕЛЬЮ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИИ ХОБЛ	215
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	220
ВЫВОДЫ	246
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ	248
РЕКОМЕНДАЦИИ.....	249
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	252

ВВЕДЕНИЕ

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. Данное заключение опубликовано в журнале, рецензируемом ВАК – VSKM. - 2023. Т. 16., №2, с. 34-38; VSKM. - 2024. 17(2). 58-63 [1, 7, 109, 110, 160, 219]. 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 [201, 249, 292, 293].

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 [73, 107, 128, 149, 158, 160, 211]. Связано это может быть в том числе и с корректной диагностикой заболевания при жизни, диспансерного наблюдения и соответственным установлением причины смерти пациента.

Хроническая обструктивная болезнь легких все еще остается одной из существенных проблем современного здравоохранения. В последнее время отмечается рост заболеваемости, инвалидизации и смертности от ХОБЛ [249]. Согласно прогнозам экспертов, к 2030 г. заболевание может занять третье место среди причин смертности в мире.

Экономический ущерб от ХОБЛ колоссален: только в США затраты, связанные с заболеванием, превышают 50 млрд. долл. в год, большинство из которых приходится на лечение обострений [229].

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. Представленные выводы опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. №10. 68-76 [58, 152, 177]. Существующие сведения о распространенности ХОБЛ демонстрируют значительные расхождения, что обусловлено различиями в методах исследования, диагностических критериях и подходах к анализу данных. По мнению экспертов ВОЗ в мире насчитываются порядка 210 млн. больных с ХОБЛ. 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. [58, 201].

Одним из главных факторов риска развития ХОБЛ является табакокурение [211, 214, 216]. В современном мире курит около 1,3 млрд. человек.

Распространенность употребления табака среди женщин в Российской Федерации в течение многих лет была довольно низкой и ее значительный рост стал отмечаться только в последние 15 лет [73]. Всем известно, что из-за курения возникает ряд заболеваний: страдает сердечно-сосудистая и дыхательная системы, развиваются онкологические заболевания. Доказано, что табакокурение занимает 3-е место в преждевременной смертности населения - около 4 млн. человек в год.

По мнению ВОЗ табакокурение является предотвратимой причиной заболеваемости и смертности [108]. ХОБЛ трудно поддается лечению, а практически единственным методом, улучшающим прогноз больных ХОБЛ, является отказ от курения [348].

В различных регионах, городах и населенных пунктах распространенность курения табака среди женщин варьирует от 10% до 50% [269, 358]. Среди молодых

женщин в возрасте 18-19 лет распространенность курения табака составляет 36%. При этом у 30% из них выявляется высокая степень никотиновой зависимости [73, 143, 144, 188].

Результаты ряда исследований позволяют предположить, что женщины более чувствительны к действию табачного дыма, чем мужчины. R. Carter с соавторами пришли к выводу, что при том же уровне потребления табака, степень бронхиальной обструкции выше у женщин. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. №10. с. 68-76 [58, 59, 248].

По результатам проведенных европейских исследований, посвященных курению и снижению легочной функции E. Prescott и соавторы установили, что уровень избыточного снижения легочной функции у пациента на каждую выкуренную за год пачку сигарет составил, по данным Копенгагенского городского исследования сердца 7,4 мл у женщин и 6,3 мл у мужчин [290]. В результате Национальных исследований «Глострап» тот же показатель оказался несколько выше, но снижение легочной функции происходило интенсивнее у женщин, чем у мужчин: 10,5 и 8,4 мл соответственно. В достаточно значительном количестве проведенных эпидемиологических исследований определено, что начало формирования ХОБЛ не ограничивается возрастом от 40 лет. 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 [246].

Многие факторы табакокурения, влияющие на организм человека, такие как эритроцитоз, повышение рисков тромбоза, хроническое воспаление бронхиального ствола с гиперреактивностью бронхов одинаковы для мужчин и женщин [42, 44, 45].

Однако есть области, которые свойственны только для женщин и содержат контроль за рождаемостью, способность к деторождению и, непосредственно

беременность, что создает предпосылки для изучения влияния табакокурения на прогнозирование и течение вентиляционно-гормональных особенностей развития ХОБЛ у женщин фертильного возраста вне и в период гестации [30, 136, 196].

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 по плану научно-исследовательской работы кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии имени заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора В.В. Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России в рамках темы НИОКТР «Системный подход к ранней диагностике, профилактике и прогнозированию воздействия на состояние здоровья работающих производственных факторов малой интенсивности» (номер государственного учета НИОКТР АААА-А18-118122190069-6). Совместно изучались клинические и профессиональные особенности формирования, течения и исходов ХОБЛ у различных групп населения, с акцентом на раннюю профилактику и проактивное информирование населения о возможных рисках.

Данная диссертационная работа выполнялась как отдельное направление в контексте задач пульмонологической службы региона и является завершением многолетней работы по изучению различных аспектов влияния табакокурения на прогнозирование развития и течения ХОБЛ среди лиц молодого возраста с учетом

гендерных особенностей. Ранее, в кандидатской диссертации «Клинико-функциональные особенности формирования хронической обструктивной болезни легких у курящих пациентов с разной степенью никотиновой зависимости» были решены следующие задачи: 1. Установлены клинические особенности течения ХОБЛ у курильщиков с разной степенью никотиновой зависимости за период с 2002 по 2006 годы. 2. Выявлены особенности формирования никотиновой зависимости у курильщиков обоих полов от 18 до 80 лет. 3. Оценены возможности коррекции никотиновой зависимости на амбулаторном этапе и разработана схема лечения никотиновой зависимости, применяемая в амбулаторных условиях. 4. Внедрен, адаптированный по степени никотиновой зависимости, алгоритм фармакотерапии ХОБЛ на амбулаторном этапе.

Отличие докторской диссертации состоит в том, что впервые проведена работа по изучению возможного формирования ХОБЛ у курящих женщин фертильного возраста (от 18 до 47 лет) в состоянии гестации и вне ее. Нами изучались аспекты влияния активного и/или пассивного курения, как основного фактора риска на прогнозирование формирования и течение ХОБЛ у женщин в период фертильности. Впервые было выявлено влияние никотиновой зависимости на вентиляционные и гормональные показатели у женщин в период гестации и вне ее, а также оценены вентиляционно-гормональные аспекты 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 здоровьесбережению женского населения.

Степень разработанности проблемы

В последнее время, во всем мире, проведено достаточное количество крупных исследований, раскрывших представление о влиянии курения на

беременность [34, 61, 64, 67, 68]. Никотиновая зависимость, особенно во время беременности приводит к аномалиям и порокам развития плода, рождению детей с малым весом, замершей беременности, а у детей, рожденных от курящих родителей, имеется повышенный риск формирования и развития ХОБЛ [57, 64, 103, 316].

В отечественных и зарубежных работах опубликованы многочисленные данные о негативном влиянии курения на беременность и плод [294]. 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 [89]. Однако вопрос о вентиляционных особенностях формирования ХОБЛ, при гормональных изменениях, 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. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]. Отсутствуют комплексные программы для снижения рисков и лечения табачной зависимости женщин фертильного возраста и беременных в первичном звене [22], 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 неинфекционных заболеваний, требующих постоянного диспансерного наблюдения [3, 110], профилактике факторов риска, прогнозированию вероятности развития ХОБЛ в зависимости от

стажа курения и степени никотиновой зависимости, как одних из основных факторов развития ХОБЛ. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]. 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 беременности.
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 беременности 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 клиничко-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. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63; VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [109, 110].

Группу сравнения составили 42 здоровых женщины фертильного возраста, не курящих, не подвергающихся воздействию табачного дыма, не имеющих хронических заболеваний. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63; VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [109, 110].

Все пациентки, наблюдаемые в ходе исследования, были проанкетированы, протестированы, прошли функциональное, клинико-лабораторное обследование, соответствующие требованиям протокола GOLD и Клинических рекомендаций с учетом пересмотра 2024 года.

Для оценки степени тяжести бронхиальной обструкции при формировании ХОБЛ 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 (12 месяцев) пациентки прошли программу, разработанную с учетом программы отказа от курения (Чучалин А.Г., 2024) без никотинзаместительной терапии (далее – НЗТ), при каждом осмотре проводилась оценка демографических показателей, ИК, ИМТ, SpO₂, Hb, спирометрии, пневмотахометрии с определением вязкостного дыхательного сопротивления по Ф. Симм, гормоны - кортизол, прогестерон, АКТГ, ТТГ, Т4 свободный в триместрах беременности и вне беременности. Анкетирование проводилось с помощью теста Фагерстрема и опросника Прохаска, оценочного теста САТ (COPD Assessment Test) и опросника mMRC. 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. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63; VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [109, 110].

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 [110]. Исследование одобрено Комитетом по этике (Протокол №277 от 20.12.2023г.).

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.)[7, 56].

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

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 [56, 61, 109, 110, 205].

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.

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 [60].

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 296 страницах машинописного текста и состоит из: введения, обзора литературы, главы 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хроническая обструктивная болезнь легких – как медико-социальная проблема 21 века

Хроническая обструктивная болезнь легких (далее - ХОБЛ) является одним из самых распространенных социально значимых заболеваний и одна из ведущих причин смерти во всем мире [58]. Оценке распространенности ХОБЛ в течение десятилетий посвящено множество исследований, проведенных в большинстве стран мира [46, 127].

Итоги проведенных исследований позволяют указывать, что распространенность ХОБЛ изменяется в зависимости от воздействия факторов риска, в первую очередь курения и увеличивается с возрастом, чрезвычайно широко варьируя от страны к стране [7, 198, 256, 292, 293].

По результатам стандартизированных международных исследований PLATINO и BOLD, проведенных в 18 странах Европы установлено, что ХОБЛ является значительно более серьезной медицинской проблемой, чем это представлялось ранее [180, 265, 254]. Исследование BOLD подтвердило, что, как курение, так и возраст являются независимыми и существенными факторами риска распространенности ХОБЛ, а также ее тяжести [76, 219, 308]. Установлены общие закономерности распространенности ХОБЛ, касающиеся массы тела, пола, возраста, статуса курения и уровня образования.

Распространенность ХОБЛ в пределах второй стадии выше и с каждым 10-летием почти удваивается, независимо от пола. Если среди лиц 40-49 летнего возраста распространенность ХОБЛ 2й стадии и выше обычно была менее 5%, то с

увеличением возраста до 70 лет и более, этот показатель составляет 19-47% для мужчин и от 6 до 33% для женщин [28, 44].

Распространенность ХОБЛ возрастает с увеличением индекса курильщика, при этом данные, стандартизированные по возрасту, подтверждают статистически значимую высокую взаимосвязь между статусом курильщика и ХОБЛ, что ранее описано в трудах Г.И. Ермакова [73, 357]. Установлено, что показатели заболеваемости зависят от распространения и интенсивности факторов риска. В России по данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» с 2010 – 2019 г. г. табакокурение, в том числе пассивное, остающееся главной предотвратимой причиной преждевременной смерти во всем мире, является основным фактором риска развития ХОБЛ [56, 141, 187, 224, 292, 338].

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что в России распространенность ХОБЛ в общей популяции составляет 15,3%, а среди лиц с респираторными симптомами — 21,8% [257, 258]. Даже в тех случаях, когда курящий (потребляющий табак 15 и более лет) считает себя здоровым, при обследовании выявляются нарушения функции внешнего дыхания, а в 15% случаев определяются выраженные нарушения. Ряд эпидемиологических наблюдений, выполненных в условиях индустриальных производств, обнаружил весомерно разнящуюся заболеваемость ХОБЛ, (8,4-35,1%), обусловленную совмещением курения и профессиональных факторов риска, что также описано в исследованиях Г.И. Ермакова и других авторов [12, 73, 95, 158, 269].

Диагностика ХОБЛ повсеместно является поздней, т.к. пациенты своевременно не посещают специалистов до тех пор, пока не проявятся клинические признаки, проводящие к нарушению трудоспособности и об этом свидетельствуют данные Г.И. Ермакова и других авторов [73, 149, 319, 321]. Таким образом, динамика общей заболеваемости ХОБЛ в субъектах РФ в 2010–2019 г. г., как и в России в целом, характеризуется повышением показателей, правда в разных регионах по-разному [147, 187]. Отмечаемый рост заболеваемости ХОБЛ может

быть связан с улучшением диагностики, существенным повышением уровня знаний врачами первичного звена здравоохранения лечебных учреждений СЗФО и улучшением организации пульмонологической помощи в регионах [141].

Кроме повышения диагностики ХОБЛ, как сформировавшегося заболевания необходимо учитывать рекомендации GOLD 2023 – 2024гг. и обращать внимание на частые респираторные симптомы без функциональных нарушений, с нормальными показателями спирометрии, а также наличие основного фактора риска развития ХОБЛ – курение. Такое состояние пациентов молодого возраста принято обозначать - Пре – ХОБЛ. Кроме того, существуют понятия – ранняя ХОБЛ, легкая ХОБЛ, ХОБЛ у молодых [158]. Хронические болезни органов дыхания представляют глобальную проблему для здравоохранения по всему миру, по данным Всемирной организации здравоохранения, полученным при проведении наблюдений специфических выборок населения на основании данных международной анкеты и исследования ФВД в рамках эпидемиологического исследования GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases), [7, 97].

По мнению экспертов ВОЗ в мире насчитывается около 210 млн. болеющих хронической обструктивной болезнью легких. По данным эпидемиологических исследований распространенность ХОБЛ варьирует от 5 до 20 % и является затратным для общества заболеванием вследствие прямых расходов, связанных с диагностикой и лечением, и не прямых расходов, связанных с временной или стойкой утратой трудоспособности. Затраты при ХОБЛ на прямую связаны с тяжестью течения заболевания [57, 59, 110, 115].

1.2. Эпидемиология и токсикологическая характеристика табакокурения, как основного фактора высокой степени риска развития ХОБЛ

ХОБЛ — это хроническое медленно развивающееся с прогрессией воспалительное заболевание, течение которого проявляется периодически возникающими ухудшениями с осложнениями, возникающее при многих факторах, в том числе под воздействием аэрополлютантов. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [56, 57, 95, 109, 150, 220, 228]. Курение, длительное воздействие профессиональных аэрозольных и пылевых вредностей, генетическая предрасположенность — все это являются основополагающими факторами риска, о чем упомянуто в публикациях С.И. Овчаренко, И.В. Лещенко и др. [212, 269]. Нередко факторы риска могут сочетаться. Однако, уже подтвержденным многими исследованиями фактором риска развития заболеваний органов дыхания является табакокурение [151, 229, 373]. ХОБЛ трудно поддается лечению, почти единственным методом, улучшающим прогноз больных ХОБЛ, является полный отказ от табакокурения [231, 268]. Известно, что в части развитых стран мира около 6-7% населения страдает ХОБЛ. Ее распространенность существенно выше среди курильщиков. Распространенным считается мнение, что раннее выявление заболеваний, в том числе у бессимптомных пациентов, может позволить улучшить качество лечения и выживаемость [348].

По данным глобального опроса населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS с 2009 по 2016 годы число курящих людей статистически стало меньше, среди взрослого населения с 39,4% в 2009 году до 30,9% в 2016 году. [205]. Так же значимо уменьшился уровень пассивного курения в домах и общественных местах: этот показатель снизился с 34,7% в 2009 году до 23,1% в 2016 году.

Согласно результатам опросов среди взрослых людей воздействие вторичного табачного дыма снизилось с 34,9% до 21,9% в помещениях на рабочих местах, с 17,0% до 3,6% в государственных учреждениях, с 24,9% до 10,8% в

общественном транспорте, с 10,2% до 3,4% в медицинских учреждениях, с 78,6% до 19,9% в ресторанах [2].

Около 50 % курящих людей умирают из-за табакокурения, половина из них теряет около 20 лет своей жизни [60, 363]. Это обуславливает потерю 5 млн. лет потенциальной жизни. Экономический ущерб от курения составляет 13,7 млрд. рублей в год, что было ранее опубликовано в учебном пособии «Роль активного и пассивного курения в формировании показателей здоровья общества». Самара., 2015. 48с. [12, 59]. В ряде исследований приводятся данные, подтверждающие вклад уровня низкого образования, семейного положения в эпидемиологии табачной зависимости [10, 11]. При проведении мета-анализа для оценки связи между хроническим необструктивным бронхитом и смертностью Spyridon Fortis с соавторами установили, что необструктивный хронический бронхит был ассоциирован с повышением смертности у курильщиков на 49 % (коэффициент рисков, 1,49. 95% ДИ 1,35-1,64, I²= 0%) (бывшие курильщики и лица, курящие в настоящее время). При этом связь не была статистически значимой у никогда не куривших пациентов (коэффициент рисков, 1,22, 95% ДИ 0,90-1,66) [236, 351].

Табакокурение является важной проблемой общественного здоровья [116, 117, 118]. Оно повсеместно затрагивает более миллиарда людей, все больше вовлекая молодое женское население мира [59, 116]. В связи с тем, что Россия занимает одно из лидирующих мест по темпам роста употребления табачных изделий, в стране крайне актуально назревает вопрос анализа ситуации по ликвидации подросткового курения [31, 59, 82, 162]. В настоящее время число эпидемиологических исследований, проведенных среди детей и подростков, растет, что было ранее опубликовано в учебном пособии «Роль активного и пассивного курения в формировании показателей здоровья общества». Самара., 2015. 48с. [59, 82].

При проведении сравнительного наблюдения по изучению генерализации табакокурения и различных респираторных симптомов среди подростков сельской

местности обоих полов ($n = 2288$) Забайкальского края установлено, что распространённость активного курения составила в целом 44,3 %, пассивного курения - 31,6 % [42].

У подростков, подверженных воздействию табачного дыма, достоверно чаще встречались различные респираторные симптомы, что приводит к формированию бронхита курильщика в раннем возрасте без изменения отношения объемно-скоростных показателей [82]. Выявлена связь курения и его интенсивности с рядом симптомов бронхиальной астмы и хронического бронхита у подростков [47, 82, 123, 350]. У экспонированных к табаку чаще отмечались патологические респираторные симптомы, был повышен уровень СО в выдыхаемом воздухе и никотина в моче [15, 16].

По итогам проведения наблюдения по употреблению табачных изделий среди молодежи в России в рамках национального обследования, проведенного ВОЗ и CDC среди школьников 13—15 лет городских школ выявлено, что доля школьников, употребляющих табак хотя бы день в течение одного месяца, предшествующего опросу, составила 15,1%: 13,3 среди девочек и 17 среди мальчиков, что подтверждается в данных М.Г. Гамбарян, О.М. Драпкиной [42]. Масштабное наблюдение за употреблением табака среди молодежи проводилось по опросу, который выполнялся по стандартно с учетом возраста, активности курения, понимания школьников о курении, доступности в семье сигарет, а также воздействию вторичного табачного дыма. В 2015г. в опросе приняли участие 6885 школьников в 5 городах РФ (Москва, Псков, Чебоксары, Новосибирск и Хабаровск) [117].

Если у курящего населения совершеннолетнего возраста распространенность употребления табака может варьироваться в разные стороны по возрастным и гендерным признакам в зависимости от местности, урбанизации, социализации территории, то распространенность потребления табака среди школьников обоих полов практически одинакова и данный факт представляет своеобразное опасение

в контексте роста табакокурения среди женского населения на всей территории РФ. Ориентируясь на проведенные исследования, примерно 25% сегодняшних курильщиков употребляют от 6 до 8 сигарет в день, и примерно одна треть юношей и 21% девушек впервые употребили сигареты до 10 лет [42]. Среди учащихся школ города Москва было установлено, что в среднем 68 % имели признаки никотиновой зависимости: как среди юношей (71,2 %), так и среди девушек (70,1 %), о чем свидетельствуют данные исследований М.Г. Гамбарян, О.М. Драпкиной [42].

Множество исследований, проводимых в последние годы подтвердило выдвинутое предположение о раннем формировании патологических изменений бронхов и легких в результате раннего употребления табачных изделий, в том числе пассивного курения, начиная с 11—13 лет [36]. По самым минимальным оценкам, в нашей стране употребляет табак четвертый подросток. Среди учащихся в среднеспециальных образовательных учреждениях подростков у каждого десятого выявлена никотиновая зависимость [16, 59]. Манера курения приобрела масштабное распространение среди женщин не меньше, чем среди мужчин, особо у молодежи. Отсюда вытекает недооцененная потребность в разработке и внедрении антисмокинговых профилактических мероприятий и программ, объединяющих усилия различных специалистов, что было ранее опубликовано в учебном пособии «Роль активного и пассивного курения в формировании показателей здоровья общества». Самара., 2015. 48с. [59, 71].

Основополагающим для выполнения данных мероприятий должен стать Федеральный закон Российской Федерации от 23 февраля 2013 г. № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», который действует на территории РФ с 2013 года. Любой человек, находящийся на территории Российской Федерации имеет право на соблюдение свобод, в том числе от вредных факторов, включая табачные изделия и их продукты горения, воздействующие на организм. «Роль активного и

пассивного курения в формировании показателей здоровья общества». Самара., 2015. 48с. [59].

Распространенность курения табака среди девочек в Российской Федерации является достаточно высокой и продолжает возрастать, что было ранее опубликовано в учебном пособии «Роль активного и пассивного курения в формировании показателей здоровья общества». Самара., 2015. 48с. [59, 164]. Употребление табачных изделий среди женского населения неуклонно растет. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63; VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [109, 110]. По данным ВОЗ из 1 млрд. курильщиков в мире более 200 миллионов составляют женщины. Количество курящих женщин в России за последние 5 лет увеличилось более чем в два раза. В среднеспециальных и в высших учебных заведениях насчитывается наибольшее количество курящих девушек в возрасте от 14 до 19 лет [10]. В настоящее время порядка 50 % употребляющих табак женщин не оставляют данную привычку и на протяжении всего срока гестации. Таким образом, опираясь на ряд исследований, включая эпидемиологические исследования распространенности ХОБЛ с учетом факторов риска С.А. Бабанова, Г.Л. Игнатовой можно утверждать, что возраст пациентов на сегодняшний день уже не ограничен 40 годами и старше. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [10, 56, 61, 94, 109].

В состав табачного дыма входят около 4 000 токсических веществ, оказывающих непосредственное повреждающее воздействие на органы дыхания. К продуктам сгорания табака и высвобождения в виде табачного дыма относятся оксид и диоксид углерода, аммоний, изопрен, ацетальдегид, акролеин, цианистый водород, нитробензол, сероводород, синильная кислота, ацетон, и другие вещества [151, 205, 297, 320]. Температура горячей зоны доходит до 900°C, при этом вдыхается дым, состоящий из газовой фазы и фазы твердых частиц размером около 0,2 мкм. В твердой фазе наиболее токсичными веществами являются бензпирен,

никотин, соли тяжелых металлов. В газообразующей фазе обнаруживаются 10^{15} радикалов в одной затяжке (перекись водорода, радикал гидроксила, супероксидный анион – радикал и др.). Табачный дым помимо местного воздействия оказывает системный эффект на весь организм человека, поскольку токсичные вещества проникают через альвеолярную мембрану в артериальную кровь, доставляются ко всем тканям организма и могут запускать патологические процессы во всех органах человека [40, 353].

Никотин – основной компонент табачного дыма, который приводит к развитию зависимости [83, 104, 375]. В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ВОЗ систематизировала курение табака в разделе «Психические и поведенческие расстройства» как отдельную нозологическую форму «F17» – психические расстройства и расстройства поведения, связанные с потреблением табака [19]. Табачная зависимость может быть определена как совокупность поведенческих, когнитивных и психологических расстройств, которые развиваются после периодического использования табака и включают в себя сильное, сложно контролируемое желание курить, сохраняющее эту привычку, несмотря на вредные последствия, возрастание толерантности к никотину и наличие симптомов отмены [104, 105, 377]. Никотин воздействует на специфические никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (n-AChR), стимулируя высвобождение дофамина. Этот нейромедиатор является одним из химических факторов внутреннего подкрепления и служит важной частью «системы поощрения» мозга, поскольку вызывает чувство удовольствия (или удовлетворения), чем влияет на процессы мотивации и обучения [91].

Формирование никотиновой зависимости в процессе употребления табака, а также, непосредственно, действие никотина, не до конца ясно и находится в процессе изучения. Однако, если основываться на опубликованных данных В.Г. Кукеса, В.Ф. Маринина и других авторов, то в соответствие с ними, никотин, в синергизме с нейрональными никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами,

порождает пул трансформаций в функционировании ацетилхолиновой системы, которая обеспечивает определенный набор закономерных процессов в головном мозге [142]. Приводя в активное состояние и адаптацию никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, сам никотин поддерживает снижение восприимчивость рецепторов к природному активатору ацетилхолину, порождая рост числа действующих рецепторов в ЦНС, синтезируя их в большем размере [244, 259]. Связываясь с различными подсистемами ЦНС, такими как серотониновой, дофаминергической и другими, никотин приводит к большому многообразию действий и ярко выраженных эффектов. [100].

Обобщая вышесказанное необходимо подчеркнуть, что активация никотиновых ацетилхолиновых рецепторов контролирует такие направления как: число и степень энергичности непосредственно рецепторов, синтез крайне важных нейромедиаторов головного мозга – ГАМК, дофамина, серотонина, норадреналина, и др. [142, 259].

В связи с тем, что возникает «подмена» внутренних стимуляторных веществ для нормальной работы ЦНС и их объем снижается, не справляясь с объемом рецепторов, появляется потребность центральной нервной системы в никотине, а в случае его отсутствия появляются вялость, раздражительность, трудность концентрации, плохое настроение, плохой сон и др. [100, 142, 289, 346]. В общем понимании это признано называть симптомами отмены.

В фиксации самой привычки табакокурения, главную роль в ассоциативной памяти человека играет мезокортиколимбическая дофаминовая система мозга. Это префронтальная кора, вентральная покрышечная область, хвостатое ядро и миндалевидное тело (*nucleus accumbens*) [100, 287, 289, 343]. При проникновении никотина в мозг происходит синтез дофамина, который реализует фиксирующий импульс. Выработка дофамина в связи с табакокурением приводит к появлению чувства удовлетворения [343]. Одно из важных мест в регуляции синтеза дофамина играют $\alpha_4\beta_2$ никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, которые дислоцируются в

вентральной покрышечной области. Следуя данным авторов, α_4 субъединицы устанавливают максимальную схожесть рецепторов к никотину [334], а β_2 субъединицы – активность с дофаминовой системой, о чем говорится в публикациях В.Г. Кукеса, В.Ф. Маринина и других авторов [100].

Являясь тромбообразующим фактором, никотин, вызывает изменение эндотелиальных клеток крупных и мелких сосудов, что ранее описано в работе А.Ю. Смирновой [181]. В первую очередь смолы, поражают эндотелий сосудов через механизмы воспаления, свободнорадикального стресса, оказывают влияние на эластические свойства сосудистой стенки и вазорегулирующую активность.

Пациенты, употребляющие табачные изделия, при этом имеющие уже хронические воспалительные заболевания легких, чаще всего имеют снижение парциального давления кислорода в крови и, в результате этого у них может наблюдаться компенсаторная реакция в виде активации эритропоэза, развитие эритроцитоза с ростом показателя гематокрита.

Необходимо отметить, что при курении табака повышается агрегация тромбоцитов с последующим нарушением микроциркуляции. Кроме этого, очень часто встречающаяся особенность - снижение объема циркулирующей крови у курильщиков снижает текучесть, что проявляется микроциркуляторными изменениями в малом круге кровообращения, тромбообразованием, и как следствие - повышение легочно-артериального сопротивления, что уже ранее изучалось М. М. Егоровой, О. А. Овчинниковым и другими авторами [156]. Табакокурение является клинически значимым фактором, повышающим концентрацию фибриногена, а также агрегационную активность тромбоцитов в сочетании со снижением их чувствительности к антиагрегантным препаратам. Помимо этого, курение ведет к повышению прочности сгустка, увеличению вязкости крови, сопровождающейся более высокими значениями напряжения сдвига, и росту сосудистого сопротивления, а также ухудшению деформабельности эритроцитов [78]. Как следствие, у курильщиков фактически в полной мере

реализуются все составляющие триады Вирхова, отражающие усиление локальной и системной тромбогенности [156, 227]. Конечно, большое внимание представляет комплексная оценка реологии крови у пациентов с ХОБЛ [63, 64, 78, 156]. В современной литературе такие данные есть, однако они достаточно фрагментарны. Комбинация, артериальной легочной гипертензии, обструктивной вентиляционной недостаточности и повышенной вязкости крови приводит к недостаточности систолодиастолической функции правого и левого отделов сердца [247, 302, 312, 337]. Само по себе состояние пациентов при ХОБЛ ухудшается, если происходит повышение вязкости крови и резко снижается доставка кислорода в ткани и органы. Курение приводит не только к системному воспалению, снижению функции внешнего дыхания, но и является связующим звеном в механизме взаимосвязи ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний [167].

В исследованиях Муравлевой Л.Е. с соавторами установлены видоизменения самой формы эритроцитов крови больных ХОБЛ [208]. В связи с нарушениями происходит изменение функционального состояния эритроцитов и данное обстоятельство может привести к повышению агрегации, что в свою очередь, ухудшает нарушения кислородтранспортной функции крови и приводит к гипоксии [33, 208].

В процессе употребления табака, непосредственно процесса горения сигареты происходит процесс между никотином и оксидом азота приводит к образованию N-нитрозаминов. Данные соединения имеют канцерогенные свойства при воздействии на ткани. Уретан, бензпирены и хлорид винила тоже являются канцерогенными соединениями. Кадмий и формальдегид являются соединениями, подавляющими формирование клеточного дыхания, о чем свидетельствуют опубликованные данные А.Г. Чучалина, С.А. Кожевникова, А.В. Будневского и других авторов [37, 158].

Установленным фактом также можно отметить изменения, которые происходят при выкуривании 15 и более сигарет в день, что приводит к полному

параличу ресничек выстилающего эпителия бронхов, а в случае длительного воздействия соединений табачного дыма эпителиальные клетки метapлазируются [121].

Цилиастаз в данном случае будет предшествовать всем вышеперечисленным событиям и в последующем происходящая колонизация бактерий приводит к прогрессии бронхообструкции и усилению патологии дыхательной системы, о чем свидетельствуют опубликованные данные А.Г. Чучалина, С.А. Кожевникова, А.В. Будневского и других авторов [25, 37, 181].

Употребление табака приводит к значительному нарушению функционирования респираторной системы [13, 183, 194]. Нарушения в мелких дыхательных путях являются частью патофизиологии ХОБЛ, которые предшествуют принятым критериям диагностики ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0,7$) [351]. У большинства курящих индивидуумов имеют место клинически значимые респираторные симптомы, несмотря на отсутствие бронхообструкции по данным спирометрии [66, 246]. В ходе проведения исследования бывших и нынешних 832 курильщиков с постбронходилататорной $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} \geq 0,7$ из субпопуляций и показателей промежуточных результатов в когорте COPD Study (SPIROMICS) было установлено, отношение ОФВ за 3 секунды к ОФВ за 6 секунд было ниже исходного уровня при обострении состояния (по респираторному опроснику Сент-Джоржа), что говорит о формировании обструкции мелких дыхательных путей у курильщиков без ХОБЛ. ($\text{ОФВ}_3/\text{ОФВ}_6$ - это регулярно доступный и воспроизводимый спирометрический показатель, который может быть полезен при оценке ранней обструкции дыхательных путей у нынешних и бывших курильщиков без ХОБЛ. Снижение $\text{ОФВ}_3/\text{ОФВ}_6$ позволяет выявить лиц, подверженных риску развития ХОБЛ в будущем и обострений респираторных заболеваний) [336, 352].

В процессе табакокурения происходит изменение насыщения гемоглобина кислородом, в виде замещения окисью углерода кислорода, нарушая оксигенацию

крови и транспортировку кислорода тканям [37, 204]. По химическому составу схожесть СО с кислородом вызывает образование связи с гемоглобином и приводит к образованию карбоксигемоглобина. В присутствии карбоксигемоглобина форма клетки изменяется, из сигмовидной формы преобразуется в вид гиперболической [252] и это будет препятствовать выходу кислорода в ткани, о чем свидетельствуют опубликованные данные А.Г. Чучалина, С.А. Кожевникова, А.В. Будневского и других авторов [37, 158].

У курильщиков в плазме крови концентрация карбоксигемоглобина колеблется от двух до десяти процентов, а у некурящих составляет около 1%, о чем свидетельствуют данные А.Ю. Смирновой [181].

Отрицательный эффект курения приводит к изменению кислородного гомеостаза в результате скопления в крови карбоксигемоглобина, который не может транспортировать O_2 тканям. Однако в организме может развиваться ряд компенсаторных механизмов, противостоящих развитию гипоксии, вызванной табакокурением. У некурящих пациентов парциальное давление кислорода крови и кислородное насыщение крови снижается при значительно более низких концентрациях карбоксигемоглобина, чем у курящих. Данные обстоятельства говорят о слабой приспособленческой реакции организма к СО и выраженному снижению резервных механизмов. Люди, не потребляющие табачные изделия, но подвергающиеся воздействию табачного дыма оказываются более подверженными негативному действию табачного дыма, чем сами курящие [62]. Отсюда можно прийти к выводу, что не только активное, но и пассивное курение может служить фактором риска для здоровья, что также ранее описывалось Е. Е. Исаевой, С. Р. Усмановой, В. Г. Шамратовой, а также другими авторами [38, 57, 85, 280, 323].

Табакокурение оказывает влияние на всех этапах процесса дыхания: нарушается функция внешнего дыхания, изменяется процесс оксигенации крови и транспорт кислорода тканям, падает диффузионная способность легких [61, 122, 195].

Достаточно широко известно прогностическое значение единичного измерения диффузионной способности легких для монооксида углерода у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [7]. Однако данных об изменении диффузионной способности, как и о возможных отличиях в значениях этого показателя между мужчинами и женщинами недостаточно [215]. В связи с этим было проведено 5-летнее исследование среди 602 курящих мужчин и женщин с ХОБЛ, для оценки диффузионной способности для монооксида углерода. Женщины имели худшие значения диффузионной способности легких на старте исследования, а также характеризовались более яркой отрицательной динамикой этого показателя на протяжении всего периода исследования ($p=0.039$). При этом объем форсированного выдоха за первую секунду у них оказывался статистически значимо больше, чем у мужчин. Таким образом, пациенты с ХОБЛ характеризовались более быстрым снижением диффузионной способности легких, причем женщины при лучшем ОФВ1 имели как исходно худшие значения диффузионной способности легких, так и характеризовались более выраженным ее снижением на протяжении наблюдения [299, 330].

Состоящие из большого количества химических веществ, а также свободных радикалов, которые присутствуют в табачном дыме, проявляют не только внешнее, но и местное воздействие на легкие, подвергая к формированию системных и функциональных нарушений [73]. Свободные радикалы сами вступают в окислительные реакции, проникая в легкие [31, 86, 173, 183]. В связи с этим, в виде защитного механизма вступают в силу вещества, которые поглощая радикалы, нейтрализуют их и тем самым предупреждают старт воспалительного процесса, о чем свидетельствуют данные О.Ю. Ильиной и других авторов [80, 86]. Оксиданты продуцируются гранулоцитами и макрофагами для разрушения микроорганизмов, поступивших в организм [183]. Оксидативному поражению подвергаются так же окружающие ткани [130]. Респираторный тракт имеет эффективную систему антиоксидантов, которые нейтрализуют оксидативные реакции. Это происходит в

случае сбалансированного соотношения оксидантов и антиоксидантов. При преобладании оксидантов над антиоксидантами развивается «оксидативный стресс», при котором респираторный тракт подвергается структурным и функциональным нарушениям [130, 200].

Одним из ведущих элементов патогенетического воздействия нейтрофилов является «оксидативный стресс» [130]. Нейтрофилёз бронхоальвеолярного лаважа и приводит к развитию обструкции дыхательных путей вследствие повышения активности нейтрофильной эластазы [234, 284, 367].

Основной причиной «оксидативного стресса» в легких является сигаретный дым. Основными оксидантами сигаретного дыма являются HOCl , O_2 , O_3 , OH , H_2O_2 [284]. У курящего человека полиморфно-ядерные лейкоциты начинают выбрасывать больше «оксидантов» по сравнению с лейкоцитами некурящего человека. Альвеолярные макрофаги курильщика содержат большее количество железа и освобождают больше свободного железа, чем макрофаги некурящих [325]. «Свободное железо» способствует образованию очень токсичных гидроксильных радикалов. Важным моментом в данной цепи происходит проявление оксидантов как повреждающих элементов на альвеолярный аппарат. Происходит снижение активности сурфактанта, повреждаются фибробласты, усиливая эндотелиальную проходимость [29, 48, 77, 88]. Закономерный процесс снижения выработки эластина и коллагена будет увеличиваться при повышении содержания оксидантов, при этом разрушается структура внеклеточного матрикса [311, 373]. Перекисное окисление липидов приводит к высвобождению арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов, что в свою очередь, приводит к высвобождению простагландинов и лейкотриенов. Увеличивается выработка интерлейкина-1 (IL-1) и IL-8, о чем представлены данные в исследованиях В.А. Невзоровой и многих других авторов [121, 303].

В присутствие компонентов табачного дыма, окислительный стресс может привести к стойкому нарушению цепи антипротеаз, а именно - ингибитор альфа-1-

протеиназы - ингибитор лейкопротеазы. Все нарушения, которые были описаны ранее в эпителиальном слое альвеол являются последствием прямого воздействия вдыхаемых окислителей [240, 311, 322, 335, 376].

Под воздействием табачного дыма происходит выключение из циркуляции нейтрофилов в системе микроциркуляции легких в результате снижения жидкостного компонента крови, сосудистого тонуса, в результате снижения линейной скорости кровотока [364]. При постоянно поддержании в процентном соотношении количества и длительности существования этих клеток, происходит локальное увеличение выброса свободных радикалов и появлению еще большего количества новых воспалительных клеток. Снижению количественного соотношения антиоксидантов к оксидантам приводит выраженное повреждающее действие табачного дыма [239, 360, 366]. В конечном счете, «окислительный стресс» приводит к фактору транскрипции $k\text{-}\beta$, который, переключая гены на выработку фактора некроза опухоли α (TNF – α) IL-8 и других воспалительных белков, тем самым приводит к масштабному усилению воспалительного процесса, о чем представлены данные в исследованиях В.А. Невзоровой и многих других авторов [121, 240].

В части исследований было обнаружено, что у больных ХОБЛ курильщиков выявлена высокая плотность Т-лимфоцитов CD8+ бронхиальной стенки, тогда как у здоровых курящих людей она меньше. При этом плотность Т-лимфоцитов CD4+, а также нейтрофилов и макрофагов не была установлена [359].

Напротив, Vachier с соавторами выявили качественные различия бронхиального воспаления в зависимости от наличия ХОБЛ у курящего [307].

Представленные данные могут лишь свидетельствовать о том, что у больных ХОБЛ воспаление тканей будет сохраняться даже после прекращения курения, что подтверждается в исследовании Е. Гембла с соавторами [232].

При снижении легочной функции и повышении степени тяжести заболевания, при изучении изменений мелких бронхов и бронхиол, John R. Hurst

наблюдал выраженное утолщение стенки бронха, вызванное скоплением клеток воспаления, а также аккумуляцию избытка слизи в просветах бронхов [369]. Показатель факторов воспаления выше у пациентов с более низкими показателями бактериального заселения и зависит как от состава патогенной флоры, так и от ее количества, о чем свидетельствуют данные John R. Hurst [235, 369]. Таким образом, наиболее действенным методом профилактики прогрессирования ХОБЛ является устранение факторов риска развития заболевания, в первую очередь отказ от курения, что было ранее опубликовано в журнале, рецензируемом ВАК –VSKM - 2024. 17(2). 58-63 (уровень доказательности I) [5, 109, 215, 232].

Курение является основной причиной хронических неинфекционных заболеваний, смертность от которых в России составляет 75-80 % от общей смертности. В то же время среди предотвратимых причин смертности курение занимает 1-е место [57]. Курение не только повышает риск развития формирования и утяжеления и течения ХОБЛ, частых обострений, присоединения инфекции [84], но и злокачественных опухолей, болезней системы кровообращения и прочих патологических состояний, но и влияет на выживаемость больных. Наиболее эффективным методом профилактики ассоциированных с курением заболеваний является полный отказ от этой привычки. Конечно, в долгосрочной будущности курение должно быть полностью устранено. Кроме того, в краткосрочной же будущности, для курильщиков с высокой степенью никотиновой зависимости не неприемлемо рассматривать переход на электронные системы доставки никотина (ЭСДН) даже в условиях лечения НЗ [282]. Только полный отказ от курения может остановить патологический процесс формирования и развития ХОБЛ [361]. Профилактика, основанная на научных данных, является наиболее эффективным методом сокращения смертности населения от причин, вызванных хроническими неинфекционными заболеваниями.

1.3. Фенотипы ХОБЛ

В связи с тем, что природа ХОБЛ гетерогенна, принято выделять несколько фенотипов, различающихся клиническими данными, данными рентгенодиагностики, патоморфологии [201, 252, 253, 266, 342].

По опубликованным данным Burrow В., Han М.К., с соавторами, среди принято разделять больных ХОБЛ на несколько категорий: первая категория – это худощавые пациенты с бочкообразной грудной клеткой, выраженной гипертрофией вспомогательной дыхательной мускулатуры, в том числе межреберной, делающих выдох через сжатые губы в трубочку [255, 365]. Эта категория пациентов в большей степени имеет выраженную одышку. Необходимо отметить, что у данных больных практически отсутствует персистирующий кашель с гнойной мокротой, газы же артериальной крови свидетельствуют об неярко выраженной гипоксии в покое, а также нормальном и/или несколько повышенном содержании CO_2 , что ранее описывалось в публикациях Massimo Pistolesi, Francesca Bigazzi, Lucia Cestelli и других авторов [339].

У вышеописанной категории пациентов практически отсутствуют гравитационные отеки вследствие того, что Прогрессирование дыхательной недостаточности у них не приводит к нарушениям функции правых камер сердца вплоть до последней стадии заболевания. У второй группы пациентов с ХОБЛ отмечаются очень частые рецидивы с образованием гнойной мокроты, выраженной гипоксемией с сопровождением цианоза и более высоким содержанием CO_2 , что уже описано ранее Massimo Pistolesi, Francesca Bigazzi, Lucia Cestelli и другими авторами [305, 339]. В данной группе происходит формирование легочной гипертензии и хронического легочного сердца, как правило без ярко проявленных отклонений статических дыхательных объемов и диффузионной способности [367]. Термины «Тип А» и «Тип В» были предложены Burrows В. с соавторами для

различия пациентов с хронической дыхательной обструкцией с превалирующей эмфиземой и с преобладающим хроническим бронхитом. Зачастую возможно определить у одного и того же пациента наличие хронического бронхиолита и деструкции легочной паренхимы, что ранее описывалось в публикациях Massimo Pistolesi, Francesca Bigazzi, Lucia Cestelli и других авторов [339].

Совокупность механизмов патогенеза ХОБЛ принято обозначать как снижением бронхолегочной вентиляции [339]. В зависимости от механизма формирования и развития бронхиальной обструкции пациенты по – разному откликаются на терапию, что ранее описывалось в публикациях Massimo Pistolesi, Francesca Bigazzi, Lucia Cestelli и других авторов [286, 339]. Многими авторами описаны новые подходы к критерийобразующему определению типов больных ХОБЛ с характерным для каждой подгруппы фенотипом заболевания [253, 264, 270, 286, 304, 341]. Модели, предложенные авторами, дают возможность отнести пациента к тому или иному фенотипу ХОБЛ: обструкции дыхательных путей или деструкции паренхимы [304]. Моделеориентированный подход значительно влияет на толкование итогов клинических исследований, логики клинического ведения больных и ценность понимания ХОБЛ, что ранее описывалось в публикациях Massimo Pistolesi, Francesca Bigazzi, Lucia Cestelli и других авторов [304, 339].

Тактика терапии ХОБЛ должна заключаться исходя из клинической формы ХОБЛ, а не из значений показателей ФВД, в частности ОФВ1 и соотношения ОФВ1 и ФЖЕЛ.

Согласно рекомендаций GOLD, бронхолитики назначаются всем пациентам с ХОБЛ, однако больным с бронхитическим фенотипом также рекомендованы ИГКС несмотря на то, что показатели ФВД, в частности ОФВ1 у них не снижается до значений, при которых предусмотрено начало ингаляционной стероидной терапии. В случаях с эмфизематозным типом ингаляционные кортикостероиды могут быть противопоказаны больным.

Несмотря на рекомендации GOLD, клинические рекомендации по лечению ХОБЛ необходимо выбирать тактику ведения пациента, основываясь на индивидуальные особенности формирования и течения заболевания, при которых у каждого конкретного индивидуума происходит развитие своей собственной широкой непрерывной программы патологических трансформаций, приводящих к нарушению вентиляции, однако, каждого пациента все таки необходимо относить к одному из двух фенотипов заболевания, при котором расставляется акцент на преобладание поражения дыхательных путей, либо рестриктивных изменений паренхимы, что ранее описывалось в публикациях Massimo Pistolesi, Francesca Bigazzi, Lucia Cestelli и других авторов [339]. Отсюда можно сделать вывод, что для характеристики данного мультифакторного заболевания более информативна и необходима не спирометрия, а установление превалирующего фенотипа ХОБЛ по клиническим и функциональным данным, а также данным стандартизированного описания рутинных рентгенологических снимков, что ранее описывалось в публикациях Massimo Pistolesi, Francesca Bigazzi, Lucia Cestelli и других авторов [339].

1.4. Влияние гормонов на формирование вентиляционных нарушений при ХОБЛ

Необычную роль в формировании ХОБЛ играют половые гормоны. Стимуляция эстрогеновых рецепторов в легочной ткани приводит к усиленному метаболизму сигаретного дыма за счет выработки определенных ферментов (цитохром Р-450), в ходе чего синтезируются оксиданты и окислители. Оксидативный стресс, приводящий к повреждениям легочной ткани, больше

выражен у курящих женщин, чем у курящих мужчин, что ранее описывалось С.И. Овчаренко, В.А. Капустиной [128, 129, 285].

Кроме того, риск развития гиперреактивности бронхов выше у женщин во время репродуктивного периода, когда отмечаются циклические изменения со стороны респираторного тракта, что позволяет говорить об особой роли гормонального фона женщин в развитии предрасположенности к заболеваниям системы органов дыхания [58, 128, 129, 216, 272, 273, 274, 275, 281, 317]. Предполагается, что эстрадиол опосредует свое влияние через изменение концентрации ацетилхолина, характера секретируемой бронхиальной слизи, продукции простагландинов и плотности β_1 и β_2 адренергических рецепторов в легочной ткани [251]. В настоящее время не вызывает сомнений роль половых и гонадотропных гормонов в регуляции хронического воспалительного процесса в легких при хронических неинфекционных заболеваниях легких. Было показано, что нарушения взаимоотношений половых и гонадотропных гормонов могут способствовать обострению хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы [237], однако механизмы действия этих гормонов на воспаление мало описаны. Влияние половых гормонов на воспалительный процесс изучено несколько лучше. Так, известно, что гиперэстрогения увеличивает склонности к сенсibilизации больных бронхиальной астмой и способствует развитию у них аллергического воспаления [281, 327]. Этот эффект эстрогенов связывают со стимуляцией ими антителообразования. Показано, что абсолютная или относительная гиперэстрогения характерна для женщин, страдающих бронхиальной астмой, в фазу обострения болезни, независимо от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла и в различные возрастные периоды жизни: репродуктивном и климактерическом [9, 41, 57].

У женщин, в связи с циклической гормональной активностью исходно определяется более высокая концентрация провоспалительного интерлейкина -8 (ИЛ-8) по сравнению с мужчинами [357]. Данный цитокин притягивает

нейтрофилы в легочную ткань и анализируется в качестве специфического биологического маркера ХОБЛ. Кроме того, курение способствует нарастанию уровня ИЛ-8, что приводит к еще большему увеличению содержания нейтрофилов в дыхательных путях [313]. Поэтому лица женского пола особенно чувствительны к патологическому воздействию табачного дыма, что ранее описывалось С.И. Овчаренко, В.А. Капустиной [128, 129].

Необходимо так же отметить особенности анатомии и физиологии дыхательных путей у женщин. Во время внутриутробного развития созревание легочной ткани, включая образование сурфактант - фосфолипидной системы, начинается на полторы недели раньше и происходит быстрее у девочек, в связи с чем новорожденные женского пола менее подвержены развитию респираторного дистресс-синдрома и преходящего тахипноэ по сравнению с новорожденными мужского пола, что изучено и описано Джей Эс. Тордей, Эйч Си. Нильсен, М. М. Фенкл, М. Э. Эйвери [145, 371, 374].

Легкие девочек при рождении, в среднем меньше и шире, чем у мальчиков и могут содержать меньшее количество респираторных бронхиол [101, 263]. На протяжении жизни у мужчин рост легочной паренхимы опережает рост дыхательных путей, тогда как у женщин отмечается пропорциональный рост респираторного тракта и легочной паренхимы, в то время как, что ранее описано М. R. Becklake, F. Kauffmann [242].

Однако, несмотря на меньшие размеры легких, абсолютные и соответствующие диаметру значения форсированных экспираторных потоков, а также соотношение ОФВ1 к ФЖЕЛ определяется выше у женщин, чем у мужчин, на протяжении всей жизни, что подтверждается в исследованиях Clausen, J. L. [262, 263]. Различия в анатомическом строении и функциональностью легких между мальчиками и девочками выражены в раннем детском возрасте, а с возрастом могут уменьшаться, однако отношение остаточного объема легких к общей ЖЕЛ будет нарастать у девочек, но не у мальчиков. Процессы возрастного изменения легких,

такие: как уменьшение эластичности, снижение максимальных экспираторных потоков, нарастание остаточных объемов происходит уже после 30 лет. Вышеперечисленные изменения у женщин происходят несколько позже и прогрессируют несколько медленнее, чем у мужчин. Основной причиной различий в анатомии и физиологии респираторного тракта принято считать действие половых и стероидных гормонов. Известно, что эстрогены и пролактин стимулируют развитие легких, а тестостерон замедляет его, что ранее описывалось С.И. Овчаренко, В.А. Капустиной [128].

Аспекты прямого или косвенного влияния желез внутренней секреции на множество механизмов начала хронического неинфекционного воспаления респираторной системы описываются многими авторами [214, 278, 281]. Половые гормоны, в частности эстрогены и прогестерон, оказывают существенное влияние на функционирование органов дыхания, причём обладают разнонаправленным характером действия на бронхи. Изменение баланса половых гормонов в репродуктивном возрасте и во время беременности может являться одним из значимых предрасполагающих факторов развития воспаления бронхов у женщин. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 18-22 [66].

Результаты, полученные при проведении исследований Давудовой Д.М. подтверждают, что у женщин фертильного возраста, страдающих бронхиальной астмой (далее - БА), во вторую фазу менструального цикла отмечается снижение показателей бронхиальной проходимости, что связано с выраженностью нарушений гормональной функции яичников (гипопрогестеронемии в сочетании с гиперэстрогенемией) [53].

Включение дюфастона (дидрогестерона) в комплексную терапию БА способствует уменьшению проявлений предменструального синдрома, снижению реактивности бронхов, подтверждением чего является уменьшение клинических симптомов. Кроме того, проводя анализ течения беременности у пациенток,

страдающих БА, было отмечено, что максимальный период обострения астмы приходится на второй триместр беременности. На сроках 26-40 недель у подавляющего большинства беременных наблюдалось улучшение течения БА на фоне гиперпрогестеронемии. В настоящее время хорошо известно, что у многих женщин резко ухудшается течение бронхиальной астмы (возобновляются и ухудшаются приступы удушья) перед или во время менструации, иногда в последние дни менструации.

Улучшение состояния респираторной системы во время беременности вызвано прогестероном или другими гормонами, индуцирующими уменьшение сократительной способности гладких мышц дыхательной системы, увеличением свободного кортизола, а также продолжительным действием стероидов. [61, 361, 363].

В обзоре Ричарда Г. Барра и Карлоса А. Камарго мл. описываются данные о роли женских репродуктивных гормонов в развитии астмы и ХОБЛ и, в частности, влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на эти нарушения. репродуктивных гормонов в развитии астмы и ХОБЛ и, в частности, влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) на эти нарушения [241]. Эстроген и прогестерон оказывают протеиновое воздействие на клеточном уровне, что согласуется с потенциально вредным и полезным воздействием при заболеваниях легких. Крупные эпидемиологические исследования показывают повышенный риск развития бронхиальной астмы при применении ЗГТ, но не оказывают постоянного воздействия на ХОБЛ. Клинические и эпидемиологические исследования обострений ограничены, но предполагают либо вредное воздействие, либо отсутствие эффекта ЗГТ при обострениях астмы и ХОБЛ. ЗГТ, по-видимому, увеличивает риск развития астмы, но не связана с потерей функции легких, характерной для ХОБЛ. Таким образом, эстроген способствует гиперреактивности бронхов, и как ОФВ1, так и выдыхаемый оксид азота (NO) имеют циклически зависимый характер течения [146].

С повышением эстрогенов связывают гиперемию и отек слизистой, гиперсекрецию слизи в верхних отделах дыхательных путей. Так, в настоящее время основной причиной постменопаузальной обструкции бронхов считается динамика или колебания, а не абсолютные уровни женских половых гормонов, особенно эстрогена [238, 295].

Установлено влияние прогестерона и эстрогенов на тонус бронхов и состояние бронхиальной проходимости:

- прогестерон стимулирует β_2 -адренорецепторы бронхов и синтез простагландина E, что обуславливает бронходилатирующий эффект;
- эстрогены ингибируют активность ацетилхолинэстеразы, соответственно повышают уровень ацетилхолина, что стимулирует ацетилхолиновые рецепторы бронхов и вызывают бронхоспазм;
- эстрогены стимулируют активность бокаловидных клеток, слизистой оболочки бронхов и вызывают их гипертрофию, что приводит к гиперпродукции слизи и ухудшению бронхиальной проходимости;
- эстрогены усиливают высвобождение гистамина и других биологических веществ из эозинофилов и базофилов, что обуславливает появление бронхоспазма;
- эстрогены усиливают синтез PgF_{2a} , оказывающего бронхоконстрикторный эффект;
- эстрогены увеличивают связь с транскортином плазмы кортизола и прогестерона, что приводит к уменьшению свободной фракции этих гормонов в крови и, следовательно, снижению их бронходилатирующего эффекта;
- эстрогены снижают активность β_2 -адренорецепторов бронхов.

Таким образом, эстрогены способствуют бронхоконстрикции, прогестерон — бронходилатации.

Особое место отводится противовоспалительным гормонам надпочечниковых желез. Глюкокортикостероиды (ГКС) снижают содержание ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИНФ- γ , ФНО α и других провоспалительных цитокинов в легких, тормозят их активацию. Такое действие кортизола и аналогичных ему гормонов объясняется тем, что они уменьшают число тканевых базофилов, снижают активность гистидин – декарбоксилазы и одновременно усиливают активность фермента, разрушающего гистрамин [37, 91]. Под воздействием ГКС уменьшается образование серотонина, вызванное подавлением кортизолом 5 окситрип-таминдекарбоксилазы. Таким образом, под воздействием кортизола уровень основных медиаторов воспаления в респираторной системе снижается.

Противовоспалительное действие ГКС объясняется также стабилизирующим влиянием на лизосомы и инактивацией содержащейся в них кислой фосфатазы, рибонуклеазы и других ферментов. Ингибирующее действие на ферменты проявляется также снижением энергетического потенциала клеток, ограничением их деления и подвижности. Также необходимо отметить, что ГКС обладают антиоксидантным действием. В 70-е годы прошлого века сформировалось представление о классической двухэтапной модели противовоспалительной активности ГКС. Согласно этой концепции, стероиды, путем диффузии, проникают в цитоплазму клетки и взаимодействуют с цитозольными (α -) рецепторами, которые в неактивном состоянии образуют комплексы с молекулами белков теплового шока (hps 90, hps 70, hps 23). Конечные необходимы для поддержания лучшей конформации рецепторного домена, связывающего гормон. Они также обеспечивают нахождение свободного рецептора в цитоплазме клетки, о чем свидетельствуют данные исследований А.В. Емельянова [83].

Образовавшаяся совокупность "гормон-рецептор" передвигается в виде димера в ядро, где связывается с ко-активирующими молекулами (белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент (СВР), ко-активатор стероидного

рецептора (SRC-1)) и чувствительным элементом генов (геномный эффект). СВР обладает активностью ацетилтрансферазы, которая активирует ацетилирование гистонов, приводящее к уменьшению плотности хроматина и увеличению доступа к ДНК фермента РНК-полимеразы. Последняя катализирует синтез матричных РНК, о чем свидетельствуют данные исследований А.В. Емельянова [83]. Таким образом, в клетках активируются процессы транскрипции генов и образование цитокинов, обладающих противовоспалительным эффектом:

- липокортина-1, тормозящего фосфолипазу А₂ и продукцию арахидоновой кислоты в некоторых клетках. Однако топические глюкокортикоиды не увеличивают синтез этого протеина в легких и не оказывают существенного влияния на секрецию липидных медиаторов;
- секреторного ингибитора протеаз лейкоцитов эпителиальными клетками легких;
- ингибитора ядерного фактора карра В (NF-κB), который активирует экспрессию "воспалительных" генов в клетках и играет ключевую роль в развитии воспаления дыхательных путей;
- интерлейкина (ИЛ) 10, который уменьшает транскрипцию провоспалительных цитокинов и хемокинов;
- антагониста рецепторов ИЛ-1;
- нейтральной эндопептидазы, разрушающей брадикинин и тахикинины;
- β₂-адренорецепторов клеток легких; стероиды увеличивают их количество и чувствительность к агонистам.

В последние годы установлено, что гормон-рецепторные комплексы (в виде мономера) непосредственно и через молекулы СВР взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий протеин 1 (AP-1), NF-κB), которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект). Итогом этого является торможение транскрипции "воспалительных"

генов (транспрессия). Последнее в свою очередь уменьшает образование в клетках следующих белков и пептидов, что подтверждается в данных исследований А.В. Емельянова [83]:

- провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 13, 16, 17, 18, фактора некроза опухоли α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, RANTES, эотаксина, воспалительного белка макрофагов, хемотаксического белка моноцитов);
- индуцибельной синтетазы оксида азота (NO); известно, что NO стимулирует пролиферацию Т-хелперов 2-го типа и повышает проницаемость сосудистой стенки;
- индуцибельной циклооксигеназы (ЦО-2), которая участвует в образовании простагландинов;
- индуцибельной фосфолипазы А₂, катализирующей синтез арахидоновой кислоты;
- эндотелина-1, обладающего бронхо-констрикторным и провоспалительным эффектом, а также участвующим в развитии субэпителиального фиброза;
- молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина) лейкоцитов;
- рецепторов субстанции Р (NK1-рецепторов), брадикинина (β 2-рецепторов).

Одним из молекулярных механизмов торможения стероидами подавления "воспалительных" генов является активация фермента деацетилазы. Это вызывает деацетилирование гистонов хромосом, приводящее к уплотнению структуры хроматина и ограничению доступа к ДНК факторов транскрипции.

Помимо непосредственного влияния на транскрипцию генов в клетке, глюкокортикоиды, могут снижать стабильность матричной РНК (посттранскрипционный уровень) и оказывать действие на продукцию

воспалительных белков в рибосомах (т.е. процессы трансляции), что является одним из механизмов снижения синтеза циклооксигеназы, индуцибельной синтетазы NO, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли α . Вышеперечисленные данные представлены во множестве публикаций и руководств под редакцией академика А.Г. Чучалина [83, 149, 150, 157, 160].

Описанный выше молекулярный механизм действия глюкокортикоидов лежит в основе их действия на различные клетки. Вышеперечисленные данные представлены во множестве публикаций и руководств под редакцией академика А.Г. Чучалина [83, 149, 150, 157, 160].

Коморбидная патология достаточно хорошо освещается в литературе и особенно большое внимание отводится взаимовлиянию бронхолегочной и эндокринной систем. Данные опубликованы в исследованиях О.Ю. Ильиной [80]. Однако вопросы развития и течения бронхообструктивного синдрома у лиц с патологией щитовидной железы характеризуются изученностью не в полной мере. Исследование особенностей взаимовлияния нескольких патологий становится особенно актуальным при системном подходе к лечению пациентов с ХОБЛ, что соответствует результатам исследований О.Ю. Ильиной [80].

Данные об особенностях течения ХОБЛ и бронхиальной астмы с заболеваниями щитовидной железы немногочисленны. Несмотря на относительно небольшое количество таких пациентов, клинический опыт показывает, что существуют определенные проблемы в лечении этой группы больных [80, 309, 361].

Тиреоидные гормоны влияют на многие механизмы, участвующие в патогенезе бронхообструктивного синдрома. Так, по данным ряда авторов, на фоне тиреотоксикоза отмечено усиление иммунного ответа, проявляющееся увеличением продукции антител, в том числе IgE [233, 324], ряда провоспалительных цитокинов [341, 350] и наоборот, гипотиреоз сопровождается

угнетением иммунитета, преимущественно неспецифического [90, 287, 288, 331]. В то же время при гипопункции щитовидной железы наблюдается усиление неспецифической реактивности бронхов [279, 328], отек бронхиальной стенки [21, 93, 226, 347], что может приводить к увеличению выраженности бронхообструктивного синдрома. Вышеописанные заключения опубликованы в результатах исследований О.Ю. Ильиной, а также других авторов [80, 90].

Изменения, происходящие в период гестации для формирования плода и вынашивания, дают возможность обеспечить полноценную работу щитовидной железы женщины и плода [140, 221, 222, 315]. Максимальная стимуляция щитовидной железы хорионическим гонадотропином (ХГ), происходящая с наступлением и развитием беременности, приводит к продукции ХГ плацентой, необычно проявленная при многоплодной беременности. Стимуляция гормонов ЩЖ хорионическим гонадотропином, равнозначным по структуре -субъединице ТТГ, проявляя ТТГ-подобные эффекты, приводит к повышению их уровня и у 2 % с неким развитием транзиторного гестационного гипертиреоза [69]. Наиболее низкие показатели тиреотропного гормона регистрируются на десятой - двенадцатой неделях беременности. Необходимо отметить, что случается повышение выработки тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что указано в работе Н. Е. Бацазовой, Я. В. Гирш «Взаимосвязь гипофизарно-тиреоидной системы матери и плода во время беременности» [17].

Образование тироксинсвязывающего глобулина печенью во время гестации происходит в результате повышения гестагенов. Для сохранения нормальной функции щитовидной железы тироксинсвязывающий глобулин образует дополнительное количество свободных фракций тиреоидных гормонов и за счет переходного (транзиторного) уменьшения их уровня вызывает стимуляцию ТТГ [17]. При этом уровень общих фракций тиреоидных гормонов стабильно будет оставаться повышенным, что описывается в работе Н. Е. Бацазовой, Я. В. Гирш «Взаимосвязь гипофизарно-тиреоидной системы матери и плода во время

беременности» [17]. Высокие риски для внутриутробного развития плода, происходящие в период гестации и влияющие на течение беременности могут происходить в результате сбоя в каком-либо из звеньев. Снижение уровня гестагенов приводит к недостаточной концентрации ТСГ, общего и свободных Т3и Т4, что может привести к прогностическим признакам угрозы прерывания беременности. При малой концентрации В-ХГЧ тиреотропногормоно-подобный эффект на щитовидную железу оказывается незначительно, не происходит ее стимуляции, и соответственно, повышения уровня тироксина, необходимого для полноценного развития плода. В случае снижения образования В-ХГЧ первой половине гестации, мы можем ожидать высокие риски прерывания беременности. При снижении почечного кровотока и паренхиматозной гломерулярной фильтрации не происходит увеличения и нормализации в полном объеме почечного клиренса йода. Через плаценту к плоду проходит недостаток йода [373]. Поступивший йод в необходимом количестве не может переноситься к плоду и использоваться для синтеза его собственных тиреоидных гормонов в результате снижения активности ферментов в ходе дейодирования в плаценте. Данные описаны в работе Н. Е. Бацазовой, Я. В. Гирш «Взаимосвязь гипотизарно-тиреоидной системы матери и плода во время беременности» [17].

Исследования, проведенные Лю Тао, Чжао Цзин и Эдвардом Янгом, показали, что у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких было обнаружено в сыворотке крови достоверное снижение уровня общего Т3 и Т4, отмечено сниженное количество ТТГ [7]. При употреблении пациентами 20-40 мг тироксина ежедневно отмечено достоверное ($p < 0,05$) улучшение газового состава крови, повышение функции щитовидной железы, увеличение скоростных и объемных показателей ФВД, уменьшение дыхательной недостаточности, снижение частоты обострений ХОБЛ [111, 345].

Упомянутые сведения свидетельствуют о том, что формирование нарушений функции щитовидной железы (как гипотиреоз, так и гипертиреоз) может

сопутствоваться модификацией в течении заболевания легких, однако особенности влияния этих нарушений на бронхолегочную патологию остаются малоизученными, что подтверждается данными исследований О.Ю. Ильиной [80].

Среди пациентов, у которых влияние гормонального статуса на состояние бронхолегочной системы играет особо важную роль с заболеваниями щитовидной железы, преобладают женщины, о чем свидетельствуют результаты проведенных исследований О.Ю. Ильиной [80]. Для женщин важное значение в развитии патологии как бронхолегочной системы, так и патологии щитовидной железы имеет гормональная перестройка, происходящая в период пери- и постменопаузы. В отношении развития или ухудшения течения патологии бронхолегочной системы именно период пери- и постменопаузы является прогностически неблагоприятным для также развития патологии щитовидной железы, что подтверждается данными проведенных исследований О.Ю. Ильиной и другими авторами [14, 54, 80, 93, 133].

В исследовании, проведенном Ильиной О.Ю. в 2006 г., установлено, что гормоны щитовидной железы играют модулирующую роль в развитии обструкции в бронхиальном дереве. Развитие тиреотоксикоза у больных с бронхиальной астмой сопровождается активацией аллергического воспаления, нарастанием значения психоэмоциональных факторов в обострении бронхиальной астмы [80, 332]. Дефицит гормонов щитовидной железы при гипотиреозе способствует изменению иммунных реакций с возрастанием роли нейтрофильного воспаления, увеличению роли бронхоспастического компонента, повышению реактивности бронхов и, как следствие, более тяжелому течению заболевания, о чем свидетельствуют результаты проведенных исследований О.Ю. Ильиной [80, 86, 332].

Гормоны щитовидной железы принимают непосредственное участие в образовании и развитии альвеолярных структур, дифференцировке и формировании функции альвеол II – го типа у плода, формировании легочной ткани. В настоящее время мало значения придается эффектам, обнаруживаемым в

связи с влиянием тиреоидных гормонов на органы дыхания, а именно: влияние на развитие легких плода и новорожденного; влияние на систему внешнего дыхания взрослого, как систему активации клеточного дыхания, что свидетельствует данным исследований А.В. Гостимского [49]. В результате проводимых исследований, при введении новорожденным крысам пропилтиоурацила происходило снижение показателей развития дыхательной функции легких: уменьшается общая площадь поверхности газообмена, величина отношения дыхательная поверхность/объем, что подтверждается данными исследований в работе А.В. Гостимского [49]. Введение экзогенного тироксина повышает процентное содержание в смывах легких общих фосфолипидов, фосфатидилхолина и величину отношения фосфатидил - холин/сфингомиелин. В результате работы тиреоидных гормонов увеличиваются размеры альвеолоцитов II-го типа, диаметр и число ламиллярных телец, а также содержание сурфактанта.

Важно отметить, что в механизме развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных и, в особенности, у недоношенных играет большую роль недостаток тиреоидных гормонов. В исследованиях О.Ю. Ильиной отмечено, что у рожденных недоношенными до 33 недель с дистресс-синдромом, концентрация общих тироксина, Т3 и свободного Т3 значительно ниже, чем у родившихся недоношенными того же срока, появившихся без дистресс-синдрома [80].

Выравнивание уровня тиреотропного гормона у родившихся недоношенными с дистресс- синдромом было медленнее, чем у родившихся в нормальный срок. При использовании экзогенного Т4 в дозе 200 мкг для введения в амниотическую жидкость женщинам, у которых имелся риск рождения детей с респираторным дистресс-синдромом, совершенствовало показатели развития легких. При выполнении данных манипуляций чаще всего предупреждалось развитие дистресс-синдрома.

Стимулирующий эффект на функцию гипофиза плода оказывает и внутривенное введение женщине тиротропин-рилизинг гормона в дозе 200 мкг, что также влечет за собой к повышению уровней ТТГ и общего Т4 в крови.

Если беременным женщинам, у которых имелись факторы риска преждевременных родов и развития респираторного дистресс-синдрома, вводили ТРГ и глюкокортикоиды, то происходило снижение рисков смерти от респираторных осложнений у детей, родившихся недоношенными.

На сегодняшний день не до конца изучено влияние тиреоидных гормонов на процессы формирования легких и их функцию у плода и новорожденных. Могут ли они давать результат собственного влияния или получаемые эффекты опосредованы участием тиреоидных гормонов в других звеньях патогенеза. Работой А.В. Гостимского подтверждается, что формирование сурфактанта альвеолоцитами II-го типа ускоряется под действием глюкокортикоидов [49]. В результате совмещенного действия стероидных и тиреоидных гормонов был получен аддитивный эффект на образование сурфактанта, его секрецию, на рост и дифференцировку эпителия легких.

Подводя итоги вышесказанному необходимо отметить, что в физиологических условиях гормоны щитовидной железы оказывают свое влияние на рост и развитие легких, реализуют их функцию с поддержкой различных механизмов, осуществляя роль пермиссивного фактора в адренергических механизмах, усиливая действие глюкокортикоидов, что подтверждается данными исследований в работе А.В. Гостимского [49].

1.5. Никотиновая зависимость и беременность

В настоящее время в Российской Федерации уменьшается распространенность потребления табака, в т. ч. среди женщин, с 21,4% в 2009 г. до 14,5% в 2016 г. (GAST, 2016) [163], однако продолжает курить почти половина женщин в самой экономически и демографически активной возрастной группе — от 19 до 44 лет, несмотря на понимание вреда, причиняемого табакокурением здоровью. Данные исследований О.А. Суховской. РМЖ. 2019. [43, 134, 192, 199].

В рекомендациях Всемирной Организации Здравоохранения по «профилактике и контролю потребления табака», а также пассивного курения при беременности, изданных в 2013 г., дается всеобъемлющая оценка состояния этой проблемы [30, 52, 155, 333, 354, 356, 378], дополняемая исследованиями последних лет, что свидетельствуется в публикациях О.А. Суховской и многих других авторов [191, 192].

В Российских и зарубежных источниках отмечается широкий диапазон сведений о частоте отказа от табакокурения в период беременности. Что также свидетельствуется в публикациях О.А. Суховской [75, 192, 354].

В ходе проведенного мета - анализа более 200 научных публикаций выявлено, что у курящих матерей: на 22 % повышен риск неонатальной смерти; на 46 % повышен риск мертворождения, на 33% повышен риск перинатальной смерти и эти риски увеличиваются с увеличением числа выкуриваемых матерью в день сигарет [306, 358]. Представленные данные О.А. Суховской в статье «Табакокурение во время беременности: оценка рисков и их минимизация» подтверждают тератогенный эффект табакокурения матери в период гестации для сердечно-сосудистой системы плода с вероятным ростом рисков врожденных пороков сердца в среднем на десять процентов [192, 309].

По результатам общенационального исследования, проведенного во Франции среди куривших до беременности женщин - 46% удалось бросить курить

во время беременности, 45% сократили потребление табака, но у 9% женщин потребление табака осталось таким же, как до беременности [35, 191, 192].

Согласно данным отчета Всемирной организации здравоохранения о глобальной табачной эпидемии за 2021 г., уровень курения табака в РФ сохраняется высоким – 41 % среди мужчин и 15 % среди женщин, при этом среди 15-летних подростков курят сигареты 12 % мальчиков и 8 % девочек. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака показал, что в России 4 из 10 курящих женщин находятся в репродуктивном возрасте [7]. Особенно высокая распространенность курения табака отмечается среди женщин, проживающих в мегаполисах и крупных городах – в Москве курят 28,7 % женщин, в Архангельске – 23,2 %, в Мурманске – 29,6 %, однако необходимо отметить достаточно высокую распространённость курения женщин и в отдаленных территориях, что соответствует изучаемым эпидемиологическим данным М.Г. Гамбарян и О.М. Драпкиной [42, 196]. Курение табака беременной женщиной является значимым модифицируемым фактором риска не только неблагоприятных исходов родов, но и нарушений состояния новорожденного, его развития и здоровья в последующем [102]. Так, в экспериментальных и клинических исследованиях было установлено неблагоприятное влияние курения табака матерью на изменения у плода и различные метаболические нарушения у детей.

Ранняя постановка на учет по беременности в женской консультации или перинатальном центре дает возможность медицинскому персоналу своевременно начать проводить коррекцию и лечение по отказу от табакокурения. При своевременности и четком грамотном системном подходе высока вероятность полного отказа от курения, что подтверждается в исследованиях О.А. Суховской [192]. Эпидемиологическими исследованиями установлено снижение вероятности курения ребенка почти на 50% при отсутствии курения мамы в течение гестации и после рождения ребенка. В семьях, где оба родителя употребляли табачные изделия, курили более 60 % подростков, только мама — курили 50 % мальчиков и

25 % девочек, только отец — курили 20 % и 9 % соответственно, данные результаты исследований О.А. Суховской [191, 192].

Существует полное понимание того, что при диагностировании высокой степени никотиновой зависимости женщинам даже в период гестации чаще всего не удастся отказаться курения, но подавляющее большинство снижает число выкуриваемых в день сигарет [131]. Сокращение числа выкуриваемых сигарет во время беременности не приводит к ожидаемому улучшению перинатальных исходов [125, 135, 245, 296]. В связи с этим, необходимо твердо придерживаться концепции полного отказа от курения с возможным использованием всех программ поддержки, включая медицинских психологов. Тем не менее, потенциальные положительные эффекты от сокращения употребления табака не следует недооценивать, что соответствует данным публикаций О.А. Суховской [192]. Не следует забывать о том, что важную роль в формировании привычки курения играют социальные факторы и условия. Данные выводы подтверждаются результатами исследований И.С. Овчаренко и других авторов [128, 129, 209]. Наличие курящих родителей и курящих родственников, а также другого курящего окружения, проживающих совместно, будут основными триггерами при формировании статуса курения [36]. Женщины, относящиеся к социальной категории - рабочие (разнорабочие, уборщицы и т.д.), в большей степени курят во время гестации, в больших количествах, редко бросают курить накануне беременности [8, 184]. Для беременных, не находящихся в браке, данные будут схожи. Упомянутые выводы, подтверждаются результатами исследований И.С. Овчаренко и других авторов [128, 129, 330].

Большое количество осложнений, таких как: высокая частота спонтанных абортов, неонатальной смертности, замедленное развитие новорожденных у курящих матерей, связано с преждевременной отслойкой плаценты и крупными инфарктами плаценты, с последующей гипоксией плода [65, 68]. Случаи отрыва плаценты, предлежание плаценты, обширных инфарктов плаценты являются

наиболее частыми причинами смертности плода и неонатальной смертности матерей, куривших во время беременности. Данные выводы подтверждаются результатами исследований И.С. Овчаренко и других авторов [128, 129], а также результаты изложены в публикациях журнала Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. 2023 [273, 273, 274, 275].

Дым табака, независимо от содержания никотина, приводит к выраженной гипоксии плода, обусловленной оксидом углерода, который свободно через плаценту матери проникает в кровь плода [200], связывает гемоглобин и образует карбоксигемоглобин. Концентрация карбоксигемоглобина в крови плода обычно на 10-15 % превышает его содержание в крови матери, что соответствует данным Г.С. Ястребова [230]. Снижение массы тела плода может быть связано так же с хронической гипоксией тканей плода, вызванной карбоксигемоглобином, что также соответствует данным Г.С. Ястребова [35, 230, 267].

Нередко в литературе упоминаются отдаленные последствия влияния курения на здоровье ребенка – развитие никотиновой зависимости у плода во время беременности повышает вероятность начала курения ребенка, задержка в физическом развитии, умственном и интеллектуальном развитии ребенка в течение длительного времени, а также проблемы поведения ребенка [35, 51, 239].

Курение детей, подростков и молодежи является особым аспектом проблемы табакокурения как эпидемиологическим, так и в медико – социальном отношении [73, 79, 113, 143, 144, 186]. Детский и подростковый возраст – это, как правило, период приобщения к курению [73].

На курение детей и подростков большое влияние оказывает наличие и число курильщиков в семье [197]: известно, что курение родителей увеличивает риск начала курения детей в 1,5 раза, а курение братьев и сестер в 2,5 раза, что соответствует выводам в публикациях Г.И. Ермакова [36, 73].

Курение будущих матерей способствует рождению детей с низкой массой тела, что в последующем может сказаться на патологии бронхолегочной системы и ранней смертности [344]. Употребление табака вызывает нарушение билирубинового обмена, что является следствием воздействия никотина на билирубиносвязывающую способность плазмы. Дети от курящих матерей имеют фоновые состояния, такие как дисбиоз кишечника, железодефицитная анемия, ранний перевод на искусственное вскармливание, аномалии конституции, перинатальная патология ЦНС. В течение первого года жизни детей от курящих женщин чаще болеют острыми респираторными вирусными инфекциями [4, 190, 239]. Курение напрямую связано с высоким риском развития артериальной гипертензии, которая может осложниться эклампсией [112]. Среди пациенток, имеющих в анамнезе неразвивающуюся беременность, курение встречается значительно чаще, чем в группе женщин, родивших здоровых детей, а сочетание активного и пассивного курения – чаще, что еще раз доказывает негативное влияние всех форм курения на гестацию [103, 119, 124]. На сегодняшний день необходимо активное проведение антитабачной пропаганды среди пациенток репродуктивного возраста, особенно среди пациенток, имеющих в анамнезе неразвивающейся беременности, и отказ от курения на этапе прегравидарной подготовки [23].

1.6. Изменение гормонального статуса в период гестации

Актуальной задачей современного акушерства является профилактика осложнений периода гестации и снижения перинатальной патологии. Одной из причин акушерских осложнений беременных является экстрагенитальная патология, вызванная патологией эндокринной системы. Среди различных

продуктов фето-плацентарного комплекса, активно участвующих в гестационном процессе, особое место занимают стероидные гормоны. В этой многочисленной группе производных циклопентанпергидрофенантрена ведущая роль с точки зрения контроля репродуктивной функции принадлежит эстрогенам, прогестерону и ГКС. Обладая выраженными эффектами при действии на многие органы – мишени, ткани, клетки, ферментативные реакции, эти гормоны не только могут оказывать взаимное влияние на процессы биосинтеза внутри стероидной группы, но также способны регулировать биологическую активность друг друга. Основными местами их синтеза на ранних этапах беременности являются яичники и надпочечники, а позднее – плацента, надпочечники плода и матери [225].

Известно, что тиреоидные гормоны щитовидной железы оказывают определенное влияние на водный, белковый, жировой, углеводный и другие обмены, на функции ЦНС. Так же известно, что тиреоидные гормоны имеют большое значение для развития плода, процессов роста и дифференцировки тканей [178, 283]. Щитовидная железа у эмбриона закладывается уже на 3-4 неделе эмбриогенеза, но способность захватывать йод получает лишь к 10-12 недели беременности. Уже с 15 недели эмбрионального развития щитовидная железа плода способна синтезировать эти гормоны, однако в течение беременности основной пул Т4 и Т3, которые так необходимы эмбриону, поступают от матери. На 16-17 недели щитовидная железа гиперстимулирована за счет активного формирования и функционирования фетоплацентарного комплекса, но уже к 18-24 неделе беременности высокодифференцированный орган снижает свою функцию вплоть до рождения ребенка. Во время родов организмы матери и ребенка находятся в состоянии физиологического стресса, что вызывает повышение уровня ТТГ и следующее за ним повышение уровня Т3 и Т4 [217]. Усиление функции щитовидной железы в период беременности может привести к прерыванию беременности, нарушению процессов имплантации и эмбриогенеза, нарушению нормального процесса созревания плода, развитию гестоза и железodefицитной

анемии [138, 372]. Прилуцкий А.С. и Глушич С.Ю., изучая функциональную активность щитовидной железы во время беременности, выявили значимое повышение содержания гормонов, особенно во втором триместре беременности [110, 148].

В связи с выраженной работой фетоплацентарного комплекса гиперпродукция хорионического гонадотропина (ХГ), эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) [217] происходит увеличение почечного клиренса йода и изменение метаболизма тиреоидных гормонов. В физиологических условиях происходит увеличение синтеза тиреоидных гормонов во время беременности на 30–50 %. В первом триместре беременности плацента активно продуцирует хорионический гонадотропин (ХГ). Рост показателя ХГ приводит к повышению работы щитовидной железы, увеличению уровня СТ4 и по принципу отрицательной обратной связи — снижению уровня ТТГ [217]. Снижение продукции ХГ приводит к нормализации ТТГ во втором триместре. В то же время увеличение продукции (тироксинсвязывающего глобулина) ТСГ печенью приводит к дополнительному связыванию СТ4 и повышению уровня общего Т4, при этом уровень СТ4 несколько снижается или сохраняется не увеличенным, а ТТГ повышается. Под действием плацентарных дейодиназ, активное дейодирование тиреоидных гормонов, снижает уровень СТ4 и стимулирует выработку ТТГ [55]. Уровень общего тироксина и общего Т3 повышается в течение первой половины беременности и достигает плато к 20 неделе, оставаясь таким в дальнейшем до конца беременности. Это состояние называют «гипертиреоз без тиреотоксикоза». Данные результаты представлены в исследовании Н. А. Червонновой, Е. С. Самошкиной [217].

Альдостерон — основной минералокортикостероидный гормон коры надпочечников у человека. Он играет ключевую роль в регуляции функции почек и сердечно-сосудистой системы. Особенно возрастает его роль в адаптации организма женщины во время беременности и заключается в поддержании баланса

электролитов, артериального давления, обеспечении достаточной инвазии трофобласта и адекватной плацентарной перфузии [87]. Рядом авторов беременность рассматривается как один из пусковых механизмов начала развития адренокортицизма [24, 225]. Многочисленные исследования содержания ГКС в крови, экскреции гормонов и их метаболитов с мочой у беременных указывают на возрастание уровня гормонов коры надпочечников в этих средах. О повышении функции коры надпочечников свидетельствуют клинические признаки некоторого гиперкортицизма, наблюдающегося у беременных: стрии, гипертензия, задержка жидкости. Кроме гормонов, вырабатываемых корой надпочечников матери, уже с 9-11 недель начинает функционировать собственная система надпочечников у плода. Беременность сопровождается повышением функциональной активности коры надпочечников, что связано с секрецией плацентой АКТГ и кортизоноподобных гормонов [72]. Надпочечники играют огромную роль в адаптационно – приспособительных реакциях организма и имеют отношение к менструальной функции, оказывают значительную роль в обменных процессах. Кортикостероиды, вырабатываемые в пучковой зоне, оказывают влияние на белковый, жировой и углеводный обмен. Обладают способностью тормозить развитие лимфоидной ткани, повышают резистентность организма к различным раздражителям, оказывая адаптивный эффект. ГКС угнетают образование коллагена, ослабляют развитие рубцовой ткани и фагоцитоз. Таким образом, ГКС свойственен выраженный противовоспалительный и десенсибилизирующий эффект.

Репродуктивное здоровье женщин во большей степени обеспечивается влиянием половых и стероидных гормонов, изменение концентрации которых приводит к существенному различию в гуморальной регуляции функций организма. Одной из основных медико-социальных проблем является охрана репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста, так как женское население является главным потенциалом страны, ее демографическим ресурсом,

именно такой акцент при разработке государственных программ по развитию материнства и детства и должен расставляться [207].

1.7. Влияние изменений гормонального статуса на ФВД у курильщиц с ХОБЛ в период гестации

Вредное влияние никотина и других компонентов табачного дыма заключается в системном воздействии на человеческий организм [6, 352]. Их непосредственное воздействие на формирующийся плод происходит при участии двух систем – дыхательной и фетоплацентарной. Плацентарная недостаточность (ПН) по-прежнему остается одной из актуальных проблем современного акушерства [185]. ПН сопровождается гипоксией, связанной со снижением маточного и плацентарного кровообращения, снижением парциального давления кислорода в крови матери. Последнее, в свою очередь, может являться следствием нарушений бронхиальной проходимости, возникающих под воздействием никотина и других компонентов табачного дыма. По-видимому, не только сам факт курения, но и состояние дыхательной системы женщины влияют на фетоплацентарную систему и течение беременности [195].

Проведенные исследования 192 беременных курильщиц с 2006 – 2009 г. г. установили, что у курящих во время беременности женщин ПН наблюдалась в 7,6 раза чаще, чем в контрольной группе. Результаты спирографических исследований показали, что у никотинзависимых женщин снижены как объемные, так и скоростные показатели функции легких по сравнению с таковыми у здоровых беременных [135].

При сравнении полученных данных с показателями контрольной группы было выявлено значимое повышение частоты возникновения

бронхообструктивных нарушений на уровне мелких и средних бронхов, что является подтверждением морфологических изменений структуры, а соответственно и функции дыхательных путей под влиянием никотина и других компонентов табачного дыма [135].

У женщин, курящих во время беременности, констатировано значимое снижение ОФВ₁, принятого Европейским респираторным обществом за стандарт, характеризующий бронхиальную обструкцию [135], в то время как среди пациенток, прекративших курение табака, этот показатель значимо не отличался от такового в контрольной группе, что связано с наличием обратимого компонента морфологических изменений бронхолегочной системы (отек, гиперсекреция, бронхоспазм), который исчезает при прекращении пагубного влияния табакокурения.

У пациенток, прекративших курение, отмечалось некоторое улучшение бронхиальной проходимости, однако показатели не достигали величин контрольной группы, вероятно, в связи с небольшим промежутком времени, прошедшим после прекращения неблагоприятного воздействия компонентов табачного дыма. Чувствительность или устойчивость женщины к воздействию табакокурения носит системный характер, и на основании неблагоприятных изменений параметров ФВД можно прогнозировать развитие у женщины плацентарной недостаточности.

• При нормальной беременности происходит увеличение дыхательной функции:

• Минутная вентиляция уже в I триместре возрастает на 40 – 50 % от уровня до беременности (с 7,5 л/мин до 10,5 л/мин), что связано в основном с увеличением объема каждого вдоха, так как частота дыхательных движений не меняется.

• Функциональная остаточная емкость легких при этом снижается на 20 %.

•Возрастание вентиляции приводит к падению парциального напряжения CO_2 в артериальной крови до 27 – 32 мм Hg и к увеличению парциального напряжения O_2 до 95 – 105 мм Hg.

Рост содержания карбоангидразы в эритроцитах под воздействием прогестерона облегчает переход CO_2 и снижает PaCO_2 вне зависимости от уровня вентиляции. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. - 2023. 16(5). 113-119 [57].

Таким образом, для неосложненной беременности характерны:

1. снижение в крови pCO_2 ;
2. повышение в крови pO_2 ;
3. снижение в крови HCO_3 (до 20 мэкв/л);
4. респираторный алкалоз (pH плазмы 7,45);
5. увеличение объема вдоха;
6. постоянство ЖЕЛ.

Несмотря на изменения конфигурации грудной клетки (увеличение окружности до 5 - 7 см, уменьшение вертикальных размеров) и расположения диафрагмы (подъем до 4 см к доношенному сроку), снижение мышечного тонуса брюшной стенки и расслабление связочного аппарата ребер, функция дыхательных мышц не страдает [319, 370]. Показатели пиковой скорости выдоха (PEF) и объем форсированного выдоха за 1 сек (FEV1) не меняются. Для компенсации растущих потребностей у беременной и плода в кислороде происходит увеличение дыхательного объема до 40 % за счет уменьшения резервного объема выдоха и возрастание минутного объема дыхания на больших сроках беременности на 40 - 50 %. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 - лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники за научное обоснование, разработку и внедрение в клиническую практику биотехнологического инновационного продукта для идентификации туберкулезной инфекции у взрослых и детей - препарата "Диаскинтест"; кандидат медицинских наук Израиль Абрамович Полугаевский; 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.

Неоценимый вклад в развитие аллергологии и иммунологии, а также вакцинопрофилактике против респираторных патогенов внес доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист по пульмонологии ПФО РФ - Александр Викторович Жестков. Областью его научных интересов стали иммунологические аспекты заболеваний легких, респираторные заболевания, ХОБЛ, пневмонии. Один из ведущих ученых в области иммунологии и аллергологии, пульмонологии в РФ, Александр Викторович является автором более 600 научных работ, 45 патентов РФ на изобретения и полезные модели, руководитель 53 кандидатских и 11 докторских диссертаций, соавтор 12 национальных руководств и клинических рекомендаций.

Большой вклад в исследования о распространенности, развития и течения бронхиальной астмы, ХОБЛ с учетом коморбидности пациентов внес доктор медицинских наук, профессор Виталий Иванович Купаев. Оказание амбулаторной

помощи беременным женщинам с бронхиальной астмой на всем периоде гестации с учетом разработанных профессором В.И. Купаевым алгоритмов, стало золотым стандартом пульмонологической помощи для беременных женщин.

Еще одним значимым направлением исследований плеяды пульмонологов Самарской научно-педагогической школы стало изучение влияния экологических факторов на заболеваемость респираторными заболеваниями в регионе. В связи с тем, что в области происходил рост промышленных предприятий и производств, возникла необходимость создания кафедры профессиональных болезней, которая была открыта 1 сентября 1972 года и возглавил ее доктор медицинских наук, профессор Василий Алексеевич Данилин. Доктор медицинских наук, профессор Владислав Васильевич Косарев разработал методики оценки воздействия загрязненности воздуха на здоровье населения, что позволило выявить высокие риски развития заболеваний легких у жителей промышленных районов. Эти исследования стали основой для внедрения программ по улучшению профессиональных условий труда и профилактики заболеваний. С 1984 года заведующий кафедрой, профессор, д.м.н. Владислав Васильевич Косарев посвятил свою научно – практическую деятельность исследованию профессиональных пылевых заболеваний легких, влиянию аэрополлютантов окружающей среды на особенности газообмена легких. Будучи заведующим кафедрой В.В. Косарев занимался с учениками исследованиями распространения табакокурения в регионе и его влияние на развитие ХОБЛ, пневмосклероза, эмфиземы легких, дыхательной недостаточности. Изучение распространения табакокурения в течение последних 20 лет проводилось заведующим кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии имени ЗДН РФ профессора, д.м.н. В.В. Косарева, профессором, д.м.н. Сергеем Анатольевичем Бабановым, профессором, д.м.н. В.С. Лотковым. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110].

Представляемое исследование явилось завершением многолетней совместной работы по изучению всех аспектов влияния табакокурения на прогнозирование развития и течение ХОБЛ, в том числе среди лиц молодого возраста, с учетом гендерных особенностей.

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 [57, 110].

2.1. Дизайн исследования и характеристика групп пациентов

Исследование проведено на базе ГБУЗ СО «Самарской городской клинической больницы №8», взрослой поликлиники [58]. 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 (Протокол №277 от 20.12.2023г.).

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



Рисунок 1 – Характеристики групп пациенток

2.2. Клиническая характеристика обследованных 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. Данные результаты опубликованы в

журнале, рецензируемым ВАК: VSKM. - 2024. 17 (2). 40-44; VSKM. - 2023. 16(5). 113-119; VSKM. - 2024, 17(2). 58-63 [56, 57, 109].

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.

Пациентки в количестве 243 человек, вошедшие в исследование, после рандомизации были разделены на 4 группы: по двум основным критериям – активное курение и пассивное курение. Из них 107 женщин курильщицы с различным стажем курения: 1 группа - 53 пациентки активные курильщицы, подвергающиеся пассивному курению в быту, 2 группа - 54 пациентки активные курильщицы без пассивного курения. Данные изложены в публикациях журнала Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing, 2023; в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. - 2024. 17(2). 58-63) [59, 109, 272, 273, 274, 275]. Остальные 136 пациенток разделились на группы 3 - 74 женщины без пассивного курения и группы 4 - 62 пациентки с пассивным курением.

Группу сравнения составили 42 здоровых женщины фертильного возраста, некурящих, не подвергающихся воздействию табачного дыма, не имеющих

хронических заболеваний. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

В течение всего периода исследования пациентки наблюдались по программе, разработанной с учетом программы отказа от курения (Чучалин А.Г., 2011), без никотинзаместительной (далее – НЗТ), в каждом триместре беременности и через три месяца после родов проводилась оценка социологических показателей, ИК, ИМТ, SpO₂, Hb, спирометрии, пневмотахометрии с исследованием вязкостного дыхательного сопротивления по Ф. Симм. Исследовались гормоны - кортизол, прогестерон, АКТГ, ТТГ, Т4 свободный в триместрах беременности и вне гестации.

2.3. Методы исследования. Расчет степени никотиновой зависимости

Все курильщицы прошли «программу, разработанную НИИ пульмонологии РФ для лечения табачной зависимости».

Основными в этой программе являются тест Фагерстрема и опросник Прохаска.

Для оценки табакокурения, как фактора риска развития ХОБЛ, у курящих беременных женщин был определен индекс курильщика (ИПЛ), выраженный в пачко-годах и определяющийся по формуле: количество сигарет, выкуренных в день × стаж курения: 20 (количество сигарет в пачке) [7, 162].

Известно, что ИПЛ более 10 пачко-лет, является достоверным фактором развития ХОБЛ [160].

Оценка степени никотиновой зависимости проводилась с помощью теста Фагерстрема (1998), являющегося на сегодняшний день единственным диагностическим методом для определения СНЗ исключительно при курении обычных сигарет.

Степень никотиновой зависимости оценивалась по десятибалльной шкале (рисунок 2).

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

Рисунок 2 - Тест Фагерстрема

Тест Фагерстрема используется на этапе диагностики пациентов с патологией бронхолегочной системы при наличии курения, для определения тактики ведения пациента по отказу от курения.

Опросник Прохаска рекомендуется использовать для оценки готовности отказа от табакокурения (рисунок 3).

Важно отметить, что даже среди наблюдаемых женщин с высокой мотивацией отказа от табакокурения в результате наступившей, желанной беременности, есть вероятность того, что в течение одного года не будет полного отказа от курения. Связано это с тем, что у пациенток развивается высокая степень

никотиновой зависимости, в результате чего может понадобиться несколько курсов коррекции.

Вопрос	Ответ	Баллы
Бросили бы вы курить, если бы это было легко?	Определенно нет	0
	Вероятно всего, нет	1
	Возможно, да	2
	Вероятнее всего, да	3
	Определенно да	4
Как сильно вы хотите бросить курить	Не хочу вообще	0
	Слабое желание	1
	В средней степени	2
	Сильное желание	3
	Однозначно хочу бросить курить	4
0-3 отсутствие мотивации		
4-6- слабая мотивация		
Больше 6 высокая мотивация к отказу от курения		

Рисунок 3 - Опросник Прохаска

Вдыхание «вторичного табачного дыма» от горящей сигареты или пассивное курение стало опасным для здоровья, поскольку является фактором риска развития рака легкого, а также многих других серьезных респираторных и сердечно-сосудистых болезней у детей и взрослых, которые часто приводят к преждевременной смерти. Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что безвредного уровня концентрации «вторичного табачного дыма» в окружающем воздухе не существует. Ни фильтрационные ни вентиляционные системы не смогут снизить воздействие «вторичного табачного дыма» до требуемых уровней (Чучалин А.Г., 2011).

Оценка пассивного курения осуществлялась в виде опроса пациентов на наличие непосредственно в одном помещении рядом курящих родственников [216].

Оценка влияния ХОБЛ на качество жизни пациенток, связанное со здоровьем, проводилась с помощью оценочного теста по ХОБЛ - САТ (COPD

Assessment Test). Для оценки состояния пациенток с ХОБЛ использовалась шкала mMRC.

2.4. Определение функции внешнего дыхания

Роль исследования функции внешнего дыхания (далее - ФВД) в пульмонологии трудно переоценить, а единственным верным критерием хронических обструктивных заболеваний легких являются дыхательные нарушения, выявленные при спирометрии [59, 299].

Основным спирографическим показателем обструктивного синдрома является замедление форсированного выдоха за счет увеличения сопротивления дыхательных путей и уменьшение ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ [299]. Однако, более надежным признаком бронхообструктивного синдрома является уменьшение индекса Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ) после бронходилатационного теста, в связи с тем, что абсолютная величина ОФВ1 может уменьшаться не только при бронхиальной обструкции, но и при рестриктивных расстройствах за счет пропорционального уменьшения всех легочных объемов и емкостей, в том числе ОФВ1 и ФЖЕЛ. При нормальной функции легких отношение ОФВ1/ФЖЕЛ составляет более 70% [299].

Показатели спирометрии теряют свою ценность при значениях ОФВ1 менее 1 л. Этот метод исследования бронхиальной проходимости не учитывает уменьшения объема форсированного выдоха вследствие экспираторного коллапса бронхов при выдохе с усилием. Существенным недостатком теста является необходимость максимального вдоха, предшествующего форсированному выдоху, что может временно у здоровых лиц предотвратить бронхоспазм [219, 299], а у больного бронхиальной астмой индуцировать бронхоконстрикцию [277]. Метод неприемлем для целей экспертизы, так как целиком и полностью зависит от

пожелания больного [299]. Кроме того, форсированный выдох часто у больных вызывает кашель, из-за чего больные с выраженным кашлем независимо от своей воли не выполняют пробу как положено. По сравнению с описанными ранее тестами, измерение сопротивления воздухоносных путей применяется в клинической практике не так широко. Однако бронхиальное сопротивление является диагностически важным параметром легочной вентиляции. В отличие от других методов исследования ФВД, измерение бронхиального сопротивления не требует кооперации пациента и может применяться у детей, а также с целью экспертизы у пациентов любого возраста [379].

Показатели аэродинамического сопротивления дыхательных путей позволяют дифференцировать истинную обструкцию от функциональных нарушений [299]. Максимальный вдох и форсированный выдох могут вызвать сужение бронхов, вследствие чего иногда при назначении бронходилататоров ОФВ₁ остается прежним или даже снижается. Пневмотахография - это непрерывная регистрация объемной скорости потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха при спокойном и форсированном дыхании [299]. Самостоятельно применяется редко, чаще в сочетании с определением объема вдоха и выдоха (кривые «поток — объем»), альвеолярного и транспульмонального давления.

Наиболее часто в клинической практике используется регистрация кривой «поток — объем форсированного выдоха», регистрирующей скорость воздушного потока на различных этапах форсированного выдоха. При правильном выполнении обследуемым форсированного выдоха кривая «поток — объем» позволяет объективно оценить состояние бронхиальной проходимости, диагностировать бронхиальную обструкцию, в т.ч. ее начальные проявления, что дает возможность выявить бронхолегочные заболевания на доклинической стадии развития.

Существенную роль кривая «поток — объем форсированного выдоха» играет в аутентификации бронхоспазма при проведении фармакологических проб с бронхолитиками, изучении реактивности бронхов методами специфической и

неспецифической бронхопровокации, оценке функциональной эффективности лечения бронхолегочной патологии в стационаре и амбулаторных условиях, определении выраженности и уровня бронхиальной обструкции. Оценку функционального состояния респираторной системы проводили методом пневмотахографии на спирографе "Флоу Скрин" со сменным ультраточным пневмотахографом (Германия) [176]. Пневмотахография (ПТГ) стала общепринятым рутинным методом в первичном звене и наиболее часто применяемым для исследования вентиляционной функции легких [126, 159, 189]. Метод форсированных осцилляций (МФО) выполняется без усилий пациента, поэтому данный метод применим в тех случаях, когда проведение классических легочных тестов неприменимо (к примеру, у детей). Измеряемые показатели не являются аналогами традиционных замеров параметров ФВД, а вносят дополнительные сведения о структурно-функциональных данных дыхательного аппарата. В большом количестве исследований установлено, что применение метода форсированных осцилляций при диагностике ХОБЛ на доклинической стадии имеет большое значение не зависимо от того, имеют ли они нормальную или измененную спирометрию.

2.5. Исследование гормонального статуса пациенток

В связи с тем, что установлено влияние половых гормонов, гормонов щитовидной железы и надпочечников на тонус бронхов и состояние бронхиальной проходимости, нами были проведены исследования гормонального статуса женщин в период гестации и вне его.

Лабораторное исследование гормонов крови беременных 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. Используя цифровые технологии, появляется возможность повысить точность, специфичность и чувствительность анализа.

Референтными интервалами значений были приняты: для Кортизола – 140,0-600,0 нмоль/л.; для Прогестерона - 8-14 недель гестации -15,0-161,4 нмоль/л.; 14-27 недель – 61,7-144,0 нмоль/л.; 27-38 недель – 80,5-330,0 нмоль/л.; после гестации – фолликуллиновая фаза – 0,99-4,8 нмоль/л.; лютеиновая фаза – 4,8-59,0 нмоль/л.; для АКТГ – 7-66 пг/мл., для ТТГ – 0,34-4,00 мМе/мл.; Т4 свободный – 9,0-19,05 пмоль/л.

2.6. Исследование сатурации кислорода

Пульсоксиметрия – основной неинвазивный метод измерения содержания оксигемоглобина в артериальной крови (SpO₂).

В клинической практике амбулаторного врача предлагается использовать термины: "насыщение артериальной крови кислородом" или "оксигенация артериальной крови", а сам параметр SpO₂ обозначается термином "сатурация". В русскоязычной медицинской литературе существует определенный диссонанс из-за использования обозначений SpO₂ и SaO₂. Когда речь заходит о насыщении, аббревиатуру SpO₂ следует использовать именно в том случае, когда измерение проводится неинвазивным методом [26]. Например, SpO₂ в присутствии карбоксигемоглобина в крови будет выше истинного значения насыщения.

Термин SaO₂ необходимо использовать для обозначения насыщения, измеренного лабораторным методом.

Работа пульсоксиметра заключается в способности гемоглобина, связанного (HbO₂) и не связанного с кислородом (Hb), поглощать свет разной длины волны. Гемоглобин, насыщенный кислородом, больше поглощает инфракрасный свет, а

гемоглобин, не содержащий кислорода, больше поглощает красный свет. Пульсоксиметр обеспечен двумя светодиодами, излучающими красный и инфракрасный свет. На противоположной стороне датчика расположен фотоприемник, который определяет интенсивность падающего на него светового потока. Измеряя разницу между количеством света, поглощаемого во время систолы и диастолы, пульсоксиметр устанавливает интенсивность артериальной пульсации.

Сатурация рассчитывается, как соотношение количества HbO_2 к общему количеству гемоглобина, выраженное в процентах:

$$\text{SpO}_2 = (\text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb})) \times 100\%.$$

Значения SpO_2 взаимосвязаны с парциальным давлением кислорода в крови (PaO_2), которое в норме составляет 80 - 100 мм рт. ст. Снижение PaO_2 влечет за собой уменьшение SpO_2 , однако корреляция носит нелинейный характер:

- 80-100 мм рт. ст. PaO_2 соответствует 95 - 100 % SpO_2
- 60 мм рт. ст. PaO_2 соответствует 90 % SpO_2
- 40 мм рт. ст. PaO_2 соответствует 75 % SpO_2

Сегодня на рынке имеются как трансмиссионные пульсоксиметры (работающие на просвет ткани), так и рефракционные (работающие на отражение света от ткани). Последние обладают рядом преимуществ: нет необходимости точно позиционировать изучающие и отражающие датчики друг напротив друга, не возникает проблем с накрашенными или накладными ногтями [26].

Важно отметить, что состояние кожных покровов, возраст, пол, а также гендерные особенности не влияют на работу пульсоксиметра [299].

Исследование оксигенации крови кислородом нашим пациенткам мы проводили с помощью пульсоксиметра модели MD300C1, предназначенного для неинвазивного выборочного измерения функции насыщения кислородом гемоглобина артерий (SpO_2). Его можно использовать для взрослых и детей, как в клиниках, так и в домашних, и в амбулаторных условиях [22].

Характеристики модели:

- Отображение SpO_2 , ЧСС на экране.
- Простое и удобное использование.
- Значение показано по 4 направлениям.
- Легкая компактная конструкция (массой 50 г, включая батареи).
- Низкое энергопотребление, две батарейки типа ААА могут непрерывно работать в течение 20 часов. Индикация низкого энергопотребления.

2.7. Статистические методы

Итоги выполненных наблюдений рассматривались с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики [59].

Перед применением всех методов статистического исследования проверялось, подчиняется ли выборка Гауссовскому (нормальному) закону распределения согласно рекомендациям, изложенным в пособии Ребровой О.Ю. [153]. Закон распределения устанавливался при помощи критериев нормальности Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, одновыборочного теста нормальности W Шапиро-Уилко. Распределения качественных номинальных и бинарных признаков, а также качественных порядковых признаков с малым числом рангов описывались абсолютными (n) и относительными частотами их значений (% от общего числа пациентов в выборке в целом или конкретной исследуемой группе). Для описания количественных данных в случае нормального распределения указывали среднее значение и стандартное отклонение $M(SD)$; в случае отличного от нормального распределения указывают медиану и квартили $Me (Q1; Q3)$. При проверке гипотез пороговым уровнем значимости считался 0,05. Значения $0,05 < p < 0,10$ интерпретировались как свидетельство статистической значимости.

Переменные подвергались анализу с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Если данные не подчинялись Нормальному закону распределения, или закон распределения которых не определялся, переменные изучались с помощью непараметрических статистик - рангового корреляционного анализа Спирмена.

Нелинейные связи бинарных признаков с количественными или качественными признаками оценивались при построении логистических регрессионных моделей.

Статистические гипотезы проверялись при помощи t-теста, F-критерия. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [58]. Статистическая обработка показателей выполнялась при помощи электронной таблицы Excel и программы MedCalc 19.2.6. syatistical software.

Примененный в данном исследовании комплексный подход с созданием математических моделей позволил с новых позиций изучить и объективно оценить аспекты развития ХОБЛ у курящих женщин фертильного возраста. Результаты исследования влияния количества выкуриваемых пациентом сигарет на медицинские показатели развития ХОБЛ анализировались с помощью математической модели, основанной на статистической обработке экспериментальных наблюдений роста уровней гормона кортизола и гормона прогестерона. Отобранные по возрастанию количества выкуриваемых сигарет пациентки были распределены на четыре группы, включающие некурящих пациентов, выкуривающих 5 – 10 сигарет в день, 11 – 15 сигарет в день и 16 – 20 сигарет в день. Для каждой такой группы вычислялись математические ожидания уровней ОФВ1, гормонального фона кортизола, гормонального фона прогестерона и формировались соответствующие матрицы статистических данных.

По этим данным с помощью аппарата обыкновенных дифференциальных уравнений строились аналитические зависимости для теоретических функций уровней ОФВ1, гормонального фона кортизола и гормонального фона

прогестерона, аппроксимирующие соответствующие экспериментальные наблюдения.

Численный анализ полученных решений дифференциальных уравнений показал хорошее соответствие имеющимся статистическим данным. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ХОБЛ

3.1. Клиническая характеристика пациенток с ХОБЛ

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 (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика у курящих (N-107) и некурящих женщин (136)

Клинический признак	Курящие		Не курящие		Контроль		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Кол-во пациентов	107	37	136	48	42	14,7	≤0,05
Одышка* в покое	0	0	0	0	0	0	≤0,05
Одышка в 1 триместре	7	6,5	3	2,2	0	0	≤0,05
Одышка во 2 триместре	6	5,6	4	2,9	0	0	≤0,05
Одышка в 3 триместре	6	5,6	4	2,9	0	0	≤0,05
Одышка вне гестации	7	6,5	0	0	0	0	≤0,05
Сухой кашель	31	28,9	5	3,6	3	0	≤0,05
Кашель с мокротой	24	22,4	7	5,1	2	0	≤0,05
Слизистая мокрота	22	20,5	7	5,1	2	0	≤0,05
Гнойная мокрота	2	1,8	1	0,7	0	0	≤0,05
Ослабленное дыхание	2	1,8	3	2,2	0	0	≤0,05
Жесткое дыхание	3	2,8	2	1,4	0	0	≤0,05
Сухие хрипы	9	8,4	2	1,4	3	0	≤0,05
Инспираторные хрипы	21	19,6	2	1,4	0	0	≤0,05

Количество мокроты чаще было незначительным, и она носила невоспалительный слизистый характер. Во время обострения заболевания у 1,8% (n=2/107) пациенток отмечался гнойный характер и незначительное увеличение количества мокроты. Необходимо отметить, что такие клинические критерии, как жесткое дыхание, хрипы отмечались только в периоды присоединения инфекции. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Врач. – 2024. 35(9). 57-59 [67, 86].

Одышка как третий клинический признак хронической обструктивной болезни легких фиксировалась в редких случаях [157]. Одышка могла ощущаться пациентами в результате существенной интенсивности нагрузки.

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. 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.

Пациентки с легкой и средней степенью тяжести бронхиальной обструкции жалоб фактически не предъявляли, отклонения со стороны бронхо – легочной системы не определялось. У 10,9% (n=9/82) пациенток при аускультации выявлялись рассеянные сухие хрипы.

У 19,6% (n=21/82) курящих пациенток с нарушением бронхиальной проходимости аускультативно определялись инспираторные рассеянные сухие хрипы различного тембра. 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 [57, 67]. В группе контроля клинические симптомы, такие как кашель продуктивный или не продуктивный, хрипы отсутствовали [56].

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

Из проведенного тестирования пациенток установлена средняя оценка - 2,18 балла, что говорит о низком влиянии заболевания на качество жизни (рисунок 4).

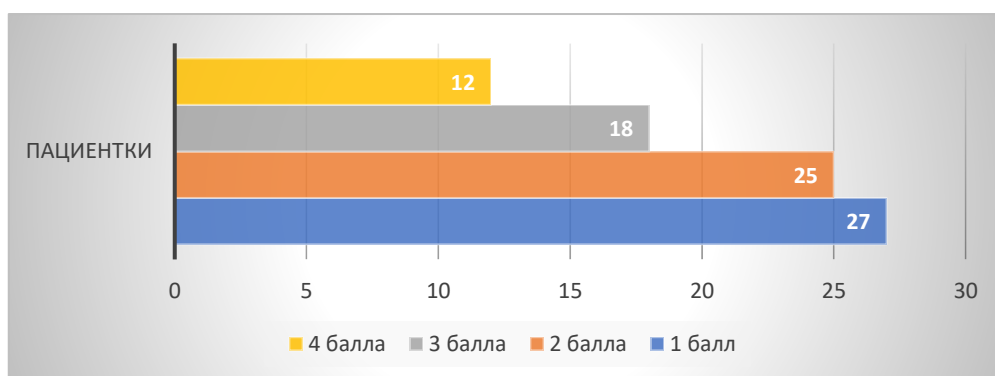


Рисунок 4 - Результаты оценочного теста САТ

При использовании шкалы mMRC для оценки состояния пациенток с бронхообструкцией было установлено, что из 82 пациенток с изменением показателей ФВД только у 7,3% (6/82) человек отмечалась одышка при выраженной физической нагрузке. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Врач. – 2024. 35(9). 57-59 [67].

3.2. Обзор показателей реологических свойств крови

В ходе проведения исследования нами были изучены реологические свойства крови у 107 курящих женщин и 136 некурящих женщин, наблюдавшихся в поликлинике.

Полученные данные методом t-критерия Стьюдента для зависимых выборок имели среднюю прямую и достаточно тесную корреляционную взаимосвязь с курением (таблица 2).

Чем дольше продолжался период употребления табака, тем больше возникала вероятность развития изменений вязкостных качеств крови.

Таблица 2 – Взаимосвязь курения и показателей крови

Переменная	набл.	R	t-критерий	p-значение
1	2	3	4	5
Гемоглобин, г/л	107	0,47	7,64	<0,001
Гематокрит, %	107	0,34	6,12	<0,001
Цветной показатель	107	0,24	2,38	0,018
Эритроциты, $10^{12}/л$	107	0,44	6,99	<0,001
Тромбоциты, $10^9/л$	107	0,38	6,16	0,007
Время свертываемости крови по Сухареву, м	107	0,65	6,54	<0,001
Протромбиновый индекс, %	107	0,44	5,21	0,011
Фибриноген, г/л	107	0,21	2,11	0,023

В ходе исследования было установлено, что у 107 курильщиц было увеличено количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, концентрация тромбоцитов и время свертываемости крови по Сухареву в сравнении с некурящими женщинами (таблица 3). Данная разница статистически значима.

На основании обобщения результатов исследования можно сделать вывод о неблагоприятном влиянии курения на вязкостные показатели крови женщин, что в

свою очередь приводит к серьезным полиорганным нарушениям, проблемам с вынашиванием беременности и развитием хронической патологии у потомства на более ранних этапах развития, что было неоднократно ранее установлено. [63, 65, 122]. Данные результаты изложены в публикациях журнала Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. 2023. [273, 273, 274, 275].

Таблица 3 – Сравнительный анализ показателей крови в группе курящих и некурящих женщин фертильного возраста (M(SD))

Показатель	У курящих женщин (n=107)	У некурящих женщин (n=136)	p-значение
Гемоглобин, г/л	138,2(1,21)	123,4(1,11)	0,005
Гематокрит, %	41,3(0,29)	36,1(0,35)	0,052
Цветной показатель	0,99(2,32)	0,85(1,98)	0,050
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3(0,33)	3,9(0,27)	0,051
Тромбоциты, $10^9/л$	313,2(4,36)	265,2(5,33)	0,004
Время свертываемости крови по Сухареву, мин.	4,9(0,56)	3,6(0,48)	0,045
Протромбиновый индекс, %	94,2(6,25)	78,9(4,87)	0,002
Фибриноген, г/л	3,8(0,54)	3,1(0,41)	0,005

У курящих женщин фертильного возраста увеличивается вероятность аномалии течения беременности, ее осложнений, осложнений родов и рождения ребенка с наличием патологии, что было подтверждено во многих исследованиях [4, 18, 20, 30, 32, 34].

Именно на амбулаторном этапе работа с факторами риска, а именно курением, уменьшит риски развития данных осложнений в период беременности. Данные результаты изложены в публикациях журнала Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. 2023. [273, 273, 274, 275].

3.3. Оценка оксигенации артериальной крови

Уровень насыщения артериальной крови кислородом (сатурация) - важнейший параметр жизнедеятельности организма. Даже малейшие нарушения в работе легких и сердца постепенно приводят к развитию хронической гипоксии, которая отрицательно сказывается практически на всех органах и системах организма [26, 27].

Распространенность нарушений дыхания во сне (синдром обструктивного апноэ сна, синдром центрального апноэ сна [дыхание Чейна-Стокса]), хроническая альвеолярная гиповентиляция во время сна составляет около 5-7% среди взрослого населения в целом и достигает 15% у пациентов терапевтического профиля, находящихся в стационаре.

Насыщение артериальной крови кислородом является настолько важным параметром, что измерение этого параметра должно быть неотъемлемой частью клинического обследования пациента наряду с измерением частоты дыхания, артериального давления и пульса, а у врача, помимо стетоскопа и тонометра, должен быть пульсоксиметр [26].

В практике врача с использованием клинических рекомендаций предлагается употреблять термины «насыщение артериальной крови кислородом» или «оксигенация артериальной крови», а сам параметр SpO_2 обозначать термином «сатурация».

Анализируя показатели пульсоксиметрии, полученные в результате проведения амбулаторного исследования, было установлено, что в группе курящих женщин как с пассивным курением, так и без пассивного курения отмечалась статистически значимая разница показателей SpO_2 с величинами некурящих пациенток во всех трех триместрах, а также вне гестации (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ показателей SpO₂ крови курящих и некурящих женщин и группы контроля (M(SD))

	SpO ₂ (%) курящие с пассивным курением N =53	SpO ₂ (%) курящие без пассивного курения N=54	SpO ₂ (%) некурящие без пассивного курения N=74	SpO ₂ (%) некурящие с пассивным курением N=62	Группа контроля N = 42
1 триместр	96,89(1,17)*	97,18(0,89)*	98,89(0,61)*	98,16(0,57)*	98,76(0,46)
2 триместр	97,02(1,12)*	97,24(0,98)*	98,96(0,63)*	98,44(0,66)*	
3 триместр	97,57(1,01)*	97,74(0,97)*	98,96(0,61)*	98,71(0,55)*	
Вне гестац.	97,75(0,96)*	97,74(1,04)*	98,98(0,42)*	98,76(0,53)*	

* - достоверность различий показателей с группой контроля ($p < 0,05$).

Параметры сатурации с каждым триместром у курильщиц возрастали, однако даже после родов имели статистически значимую разницу с показателями группы контроля. Таким образом, SpO₂ крови у курящих пациенток ниже за счет присутствия повышенного содержания карбоксигемоглобина, образующегося от CO₂, содержащегося в табачном дыме.

Подводя итоги вышесказанному, необходимо отметить, что кашель является самым первым критерием болезни. У 67,2% курящих пациенток ($n=72/107$) кашель наблюдался на протяжении дня, у 7,4% ($n=8/107$) – исключительно в ночное время.

Клиническая симптоматика курящих беременных достаточно скудна, из чего следует, что беременные женщины находились на стадии легкой и средней степени тяжести ХОБЛ, что также подтвердилось и инструментальными исследованиями. В контрольной группе клинические симптомы со стороны бронхолегочной системы (продуктивный кашель или непродуктивный, хрипы) наблюдались в крайне редких случаях.

При изучении влияния курения на реологические свойства крови было установлено, что параметры крови имели среднюю прямую и достаточно тесную корреляционную взаимосвязь с курением.

Чем дольше продолжался период употребления табака, тем больше возникала вероятность развития изменений коагуляционных качеств крови, ведущих к ее сгущению, рискам тромбообразования, что в свою очередь, в последующем, приводит к серьезным полиорганным нарушениям, проблемам с вынашиванием беременности и развитием хронической патологии у потомства на более ранних этапах развития. Данные результаты изложены в публикациях журнала *Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. 2023. [273, 274, 275].*

У курящих женщин возрастает вероятность аномалии течения беременности, ее осложнений, осложнений родов и рождения ребенка с наличием патологии [17, 106, 137, 345].

Анализируя показатели пульсоксиметрии, полученные в результате проведения исследования, выявлено, что в группе курящих беременных как с пассивным курением, так и без пассивного курения отмечается статистически значимая разница показателей SpO_2 с показателями некурящих беременных пациенток во всех трех триместрах и после родов.

Величины сатурации с каждым триместром у курильщиц возрастали, однако даже после родов имели статистически значимую разницу с показателями группы контроля. Это подтверждает результаты исследования Davies D., 1998г., что у курящих пациенток SpO_2 крови ниже за счет присутствия повышенного содержания карбоксигемоглобина, содержащегося в табачном дыме [267].

Течение заболевания сопровождается появлением симптомов поражения сердечно-сосудистой системы, а также потерей мышечной массы, что связано с нарушением газового баланса, повышением концентрации ФНО- α , а также лептина в крови [314, 368].

Обобщая вышесказанное можно уверенно говорить о влиянии табакокурения на изменение реологии крови, связанное с повышением концентрации ИЛ-6, стимулирующего синтез прокоагулянтов в печени, а также по причине вторичного

гипоксемического эритроцитоза [202]. Пациенты с ХОБЛ со стажем курения более 20 лет отличаются вторичным эритроцитозом, повышением вязкости крови, причиной которому является гипоксическая стимуляция секреции эритропоэтина в почках [86]. Вторичный эритроцитоз оказывает значительное влияние на гемодинамику малого круга кровообращения и усугубляет дыхательную недостаточность, что подтверждается в монографии А. В. Туева и В. Ю. Мишланова [202].

ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ХОБЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА КУРЕНИЯ, СТЕПЕНИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ И КОЛИЧЕСТВА ВЫКУРИВАЕМЫХ СИГАРЕТ

4.1. Оценка статуса курения

При оценке статуса курения нами определялись степень никотиновой зависимости, мотивация курения и степень мотивации отказа от курения. Определение степени никотиновой зависимости крайне важно при оценке рисков развития хронических неинфекционных заболеваний их обострений [178]. Распределение обследуемых лиц по возрасту и курению активному или пассивному представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациенток по активному, пассивному курению и возрасту (M(SD))

Пассивное курение	Активное курение		
	Нет	Да	Вся выборка (N - 107)
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 (N - 115)	24,8(2,2) лет	28,5(3,1) лет	26,6(2,3) лет

Средний возраст курящих пациенток старше некурящих и составил 29,9 лет ($p < 0,05$) [57]. При обследовании больных хронической обструктивной болезнью легких обязательным является точное определение интенсивности курения. Статус курения должен учитывать стаж курения, как фактора риска развития ХОБЛ. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [57]. Средний индекс у курильщиц составил 6,59 пачка/лет. Средний

индекс курильщиц превысил середину показателя, способствующего формированию ХОБЛ (10 пачка/лет), что говорит о молодом возрасте и небольшом стаже курения. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM 2023. 16(2). 34-38; VSKM. 2024. 17(2). 58-63) [57, 109]. В ходе наблюдения, на всем протяжении гестации, курильщицам предлагались программы по отказу от курения. Никотинзаместительная терапия пациенткам не предлагалась в виду того, что НЗТ следует применять у беременных только с крайне высокой степенью никотиновой зависимости [242].

Распространенность курения в группах 1 и 2 и стадии ХОБЛ представлена в таблице 6.

Таблица 6 – 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 бронхиальной обструкции при формировании ХОБЛ определялась согласно классификации степени тяжести ограничения скорости воздушного потока при ХОБЛ (основанная на постбронходилатационном ОФВ1/ФЖЕЛ) (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) [56, 109].

В первой группе курильщиц 28% (15/53) имели соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7, а показатель ОФВ1≥80%, тогда как у 47% (25/53) пациенток имели

соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ $<0,7$, а показатель ОФВ1 находился в интервале $50\% < \text{ОФВ1} < 80\%$. 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 $50\% < \text{ОФВ1} < 80\%$. Представленные данные свидетельствуют о молодом возрасте курильщиц и относительно небольшом стаже курения [56, 109]. 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 форсированных осцилляций и измерении показателей вязкостного дыхательного сопротивления (RFO) у пациенток устанавливалась трансформация данных показателей (RFO= 0,48-0,50), при норме $0,1 - 0,13 \pm 0,02$ kPa/L/s, что свидетельствует об изменении механики дыхания, повышении эндобронхиального сопротивления и снижении растяжимости легочной ткани [7]. Согласно вышеописанным диагностическим критериям, данная категория пациенток подпадает под определение Пре-ХОБЛ [158]. При анализе декомпозиции степени мотивации отказа от курения, был выявлен ряд специфических моментов (таблица 7).

Таблица 7 – Декомпозиция степени мотивации отказа от курения по возрасту у исследуемых курильщиц

Степень мотивации	Группа 1(активные курильщицы +пассивное курение) n = 53		Группа 2(активные курильщицы без пассивного курения) n = 54	
	18-32 (лет)	33-53 (лет)	18-32 (лет)	33-47 (лет)
Высокая степень, чел.	21	4	22	3
Средняя степень, чел.	16	3	14	5
Низкая степень, чел	7	2	6	4

В первой и второй группах курящих женщин преобладали пациентки с возрастом от 18 до 32 лет (разделение групп по возрасту выбрано с интервалом в 14 лет). В данных возрастных подгруппах прослеживалась тенденция к высокой степени мотивации отказа от курения. В подгруппах более старшего возраста количество замотивированных отказаться от курения зарегистрировано значительно меньше [57]. Это связано с более длительным периодом употребления табака и наличием сформировавшейся стойкой табачной зависимости [56, 57, 109]. Кроме того, пациентки более молодого возраста при наличии первой и желанной беременности были склонны к отказу от курения на период беременности, либо на полный отказ от курения [57]. Анализируя взаимосвязи степени никотиновой зависимости и степени тяжести ХОБЛ (по GOLD) у курильщиц, установлено, что степень никотиновой зависимости взаимосвязана со степенью бронхиальной обструкции при хронической обструктивной болезни легких (таблица 8). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 40-44; VSKM. – 2024. 17(2). 58-63 [56, 109]. Корреляция степени никотиновой зависимости и степени тяжести ХОБЛ анализировалась в двух группах курильщиц.

Таблица 8 – Взаимосвязь СНЗ и степени тяжести ХОБЛ (по GOLD) у курящих женщин (N=107)

Степень тяжести ХОБЛ по GOLD			
Никотиновая зависимость	Отсутствует	Легкая	Средняя
1	2	3	4
Абсолютные значения, человек			
Нет	2	9	0
Очень слабая	10	5	17
Слабая	4	9	8
Средняя	4	6	5
Высокая	5	6	17

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
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, $p < 0,001$

Рост степени никотиновой зависимости прямо пропорционален повышению степени тяжести бронхиальной обструкции при формировании ХОБЛ ($p \leq 0,0010$). При этом, в когорте курильщиц с отсутствием степени никотиновой зависимости 8 % ($n=2/25$) не имели бронхиальной обструкции, но имели изменения уровней вязкостного дыхательного сопротивления (RIN, REX, RFO), что свидетельствовало о начале изменения механики дыхания в виде увеличения эндобронхиального сопротивления и снижения эластичности легочной ткани и 25,7 % ($n=9/35$) имели легкую степень тяжести ХОБЛ по GOLD. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 40-44; VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [56, 57].

У курильщиц с очень слабой СНЗ 40 % ($n=10/25$) не имели хроническую обструктивную болезнь легких, имели состояние только клинических проявлений и имели изменения показателей вязкостного дыхательного сопротивления - 14,2 % ($n=5/35$) имели легкую степень тяжести бронхообструкции и 36,1 % ($n=17/47$) имели среднюю степень тяжести (рисунок 5).

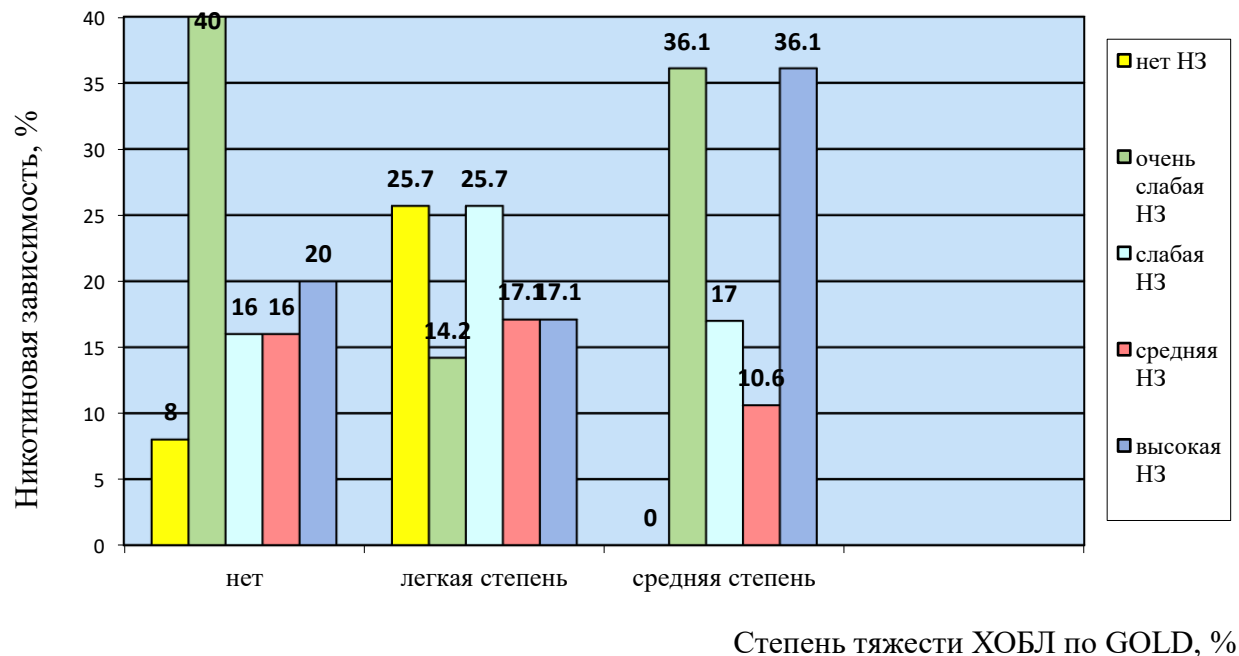


Рисунок 5 – Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и степени тяжести ХОБЛ по GOLD в общей популяции курильщиц

Анализ корреляции степени никотиновой зависимости и степени бронхиальной обструкции при ХОБЛ у курящих пациенток в интервале от слабой СНЗ до высокой, охарактеризовал стремление к увеличению степени тяжести ХОБЛ в каждой последующей подгруппе [109].

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. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

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 9) [56, 109, 110].

Таблица 9 – Средний стаж курения и индекс курильщиц в группах курильщиц № 1 и № 2

	Группа 1 (N-53) (активные курильщицы с пассивным курением)	Группа 2 (N-54) (активные курильщицы без пассивного курения)	Свод (N-107)
Стаж курения, (лет)	8,87	8,31	8,59
Индекс Курильщика, (пачка/лет)	6,57	6,19	6,38

Средний индекс курильщика также в первой группе был незначительно выше, чем в группе курильщиц, не имеющих пассивного курения.

Анализ взаимосвязи степени никотиновой зависимости и степени тяжести бронхиальной обструкции в первой группе курящих пациенток с наличием пассивного курения (таблица 10) установил, что в подгруппе курильщиц, у которых отсутствует никотиновая зависимость (далее - НЗ), максимальное количество пациенток имели легкую степень тяжести ХОБЛ – 13,3% (n=2/15).

В следующей подгруппе, с очень слабой степенью никотиновой зависимости (далее - СНЗ) максимальное количество пациентов приходилось на среднюю степень тяжести бронхиальной обструкции - 10% (n=8/25).

В подгруппе со слабой СНЗ 66,6 % (n=5/15) и 20 % (n=5/25) курильщиц соответственно имели легкую и среднюю степень тяжести ХОБЛ.

При высокой СНЗ степень бронхиальной обструкции при ХОБЛ увеличивалась и максимальное количество пациенток было зафиксировано со средней степенью тяжести - 36 % (n=9/25). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 40-44 [56].

На рисунке 6 отображена корреляция роста СНЗ и степени тяжести ХОБЛ по GOLD в первой группе [109]. Самое большое количество наблюдаемых пациенток с отсутствием степени никотиновой зависимости отмечались в пуле пациенток с легкой степенью тяжести бронхообструкции. По мере того, как происходил рост с

очень слабой СНЗ до высокой, отмечался постепенный рост количества курильщиц в группах с легкой до средней степени тяжести бронхообструкции [109].

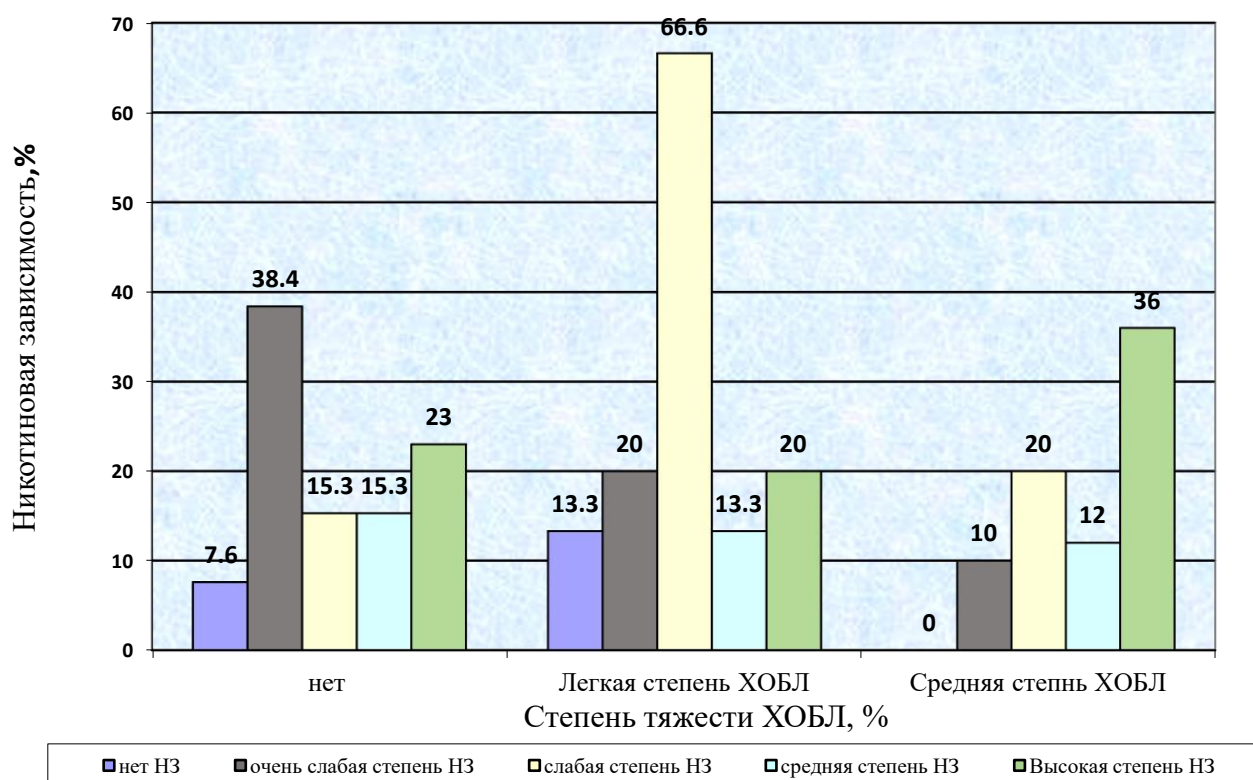


Рисунок 6 – Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и степени тяжести ХОБЛ по GOLD в первой группе курильщиц

В 24,5 % случаях ($n=13/53$) от общего количества курильщиц 1 группы не была диагностирована нарушение бронхиальной проходимости. Нами было установлено состояние клинических проявлений без нарушения бронхиальной проходимости у данных пациенток и имелись изменения показателей RFO, что свидетельствовало о патологическом изменении механики дыхания у курильщиц и являлось начальным этапом развития ХОБЛ с низким количеством проявления клинических симптомов (таблица 10).

При исследовании взаимосвязи степени никотиновой зависимости и степени тяжести ХОБЛ по GOLD во второй группе (таблица 11), было выявлено сходство с показателями первой группы.

Таблица 10 – Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и степени тяжести ХОБЛ по GOLD у курильщиц в первой группе (N=53) [57]

Группа 1				
Степень Ник. Зав.	Степень ХОБЛ	Степень ХОБЛ	Степень ХОБЛ	Всего по стр.
	отсутствует	Легкая	Средняя	
Абсолютные значения, человек				
Нет	1	2	0	3
Очень слабая	5	3	8	16
Слабая	2	5	5	12
Средняя	2	2	3	7
Высокая	3	3	9	15
Всего	13	15	25	53
Относительные значения (%)				
Нет	7,6	13,3	0,00	5,6
Очень слабая	38,4	20,0	10,0	30,18
Слабая	15,3	66,6	20,0	22,64
Средняя	15,3	13,3	12,0	13,20
Высокая	23,0	20,0	36,0	28,30
Всего	24,53	28,30	47,17	100,00
хи-квадрат Пирсона: 37,9021, p<0,001				

Необходимо отметить, что в подгруппе курильщиц, с отсутствием никотиновой зависимости максимальное количество пациенток имело легкую степень бронхообструкции - 35 % (n=7/20).

В следующей подгруппе, с очень слабой СНЗ, максимальное количество пациенток приходилось на среднюю степень бронхообструкции при ХОБЛ – 40,9 % (n=9/22). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 40-44 [56].

В подгруппе со слабой степенью никотиновой зависимости максимальное количество курильщиц имели легкую степень бронхообструкции - 20 % (n=4/20).

При высокой степени никотиновой зависимости степень тяжести бронхообструкции увеличивалась и максимальное количество пациенток было зарегистрировано со средней степенью тяжести – 36,3 % (n=8/22) Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 40-44; VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [56, 109].

Таблица 11 – Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и степени тяжести ХОБЛ по GOLD у курильщиц во второй группе (N=54) [57]

Группа 2				
Степень Ник. Зав.	Степень ХОБЛ	Степень ХОБЛ	Степень ХОБЛ	Всего по стр.
	отсутствует	Легкая	Средняя	
Абсолютные значения, человек				
Нет	1	7	0	8
Очень слабая	5	2	9	16
Слабая	2	4	3	9
Средняя	2	4	2	8
Высокая	2	3	8	13
Всего	12	20	22	54
Относительные значения (%)				
Нет	8,3	35,0	0,00	14,81
Очень слабая	41,6	10,0	40,9	29,96
Слабая	16,6	20,0	13,6	16,66
Средняя	16,6	20,0	9,09	14,81
Высокая	16,6	15,0	36,3	24,07
Всего	22,22	37,04	40,74	100,00
хи-квадрат Пирсона: 48,6368, p<0,001				

Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 40-44; VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [56, 109].

В отличие от первой группы, во второй группе больше пациенток имели легкую степень ХОБЛ (37,04%) (рисунок 7).

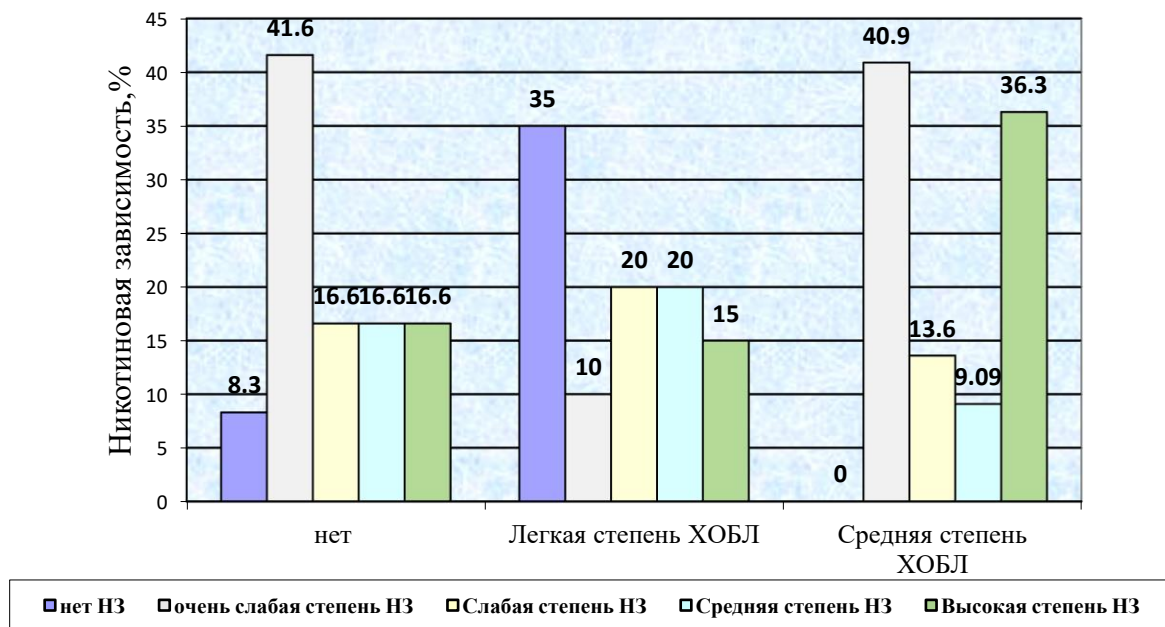


Рисунок 7 – Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и степени тяжести ХОБЛ по GOLD во второй группе курильщиц

В результате проводимых мероприятий по снижению и полному отказу от табакокурения, в рамках проводимого исследования, за полный период наблюдения из 107 курящих пациенток в период гестации и после него отказались от курения полностью 34 женщины - 31,8% (34/107), отказались от курения на период беременности полностью 13 пациенток - 12,1% (13/107) и 54 пациентки 50,4% (54/107) снизили количество выкуриваемых сигарет в среднем до 5 в сутки ($p < 0,05$) [57, 59].

4.2. Анализ корреляции степени тяжести ХОБЛ и стажа курения

При поиске алгоритмов прогнозирования формирования ХОБЛ различной степени тяжести в зависимости от стажа курения в первой и второй группах пациенток применялись линейные и нелинейные методы регрессионного анализа.

В итоге, наиболее приемлемыми задачами исследования оказались логит-регрессионные модели взаимосвязи ХОБЛ со стажем курения.

На рисунке 8 представлена логистическая регрессионная модель взаимосвязи стажа курения с формированием ХОБЛ в первой группе пациенток.

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

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

где: $P^{ХОБЛ}$ – вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести (отн. ед), CK – стаж курения (годы). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110].

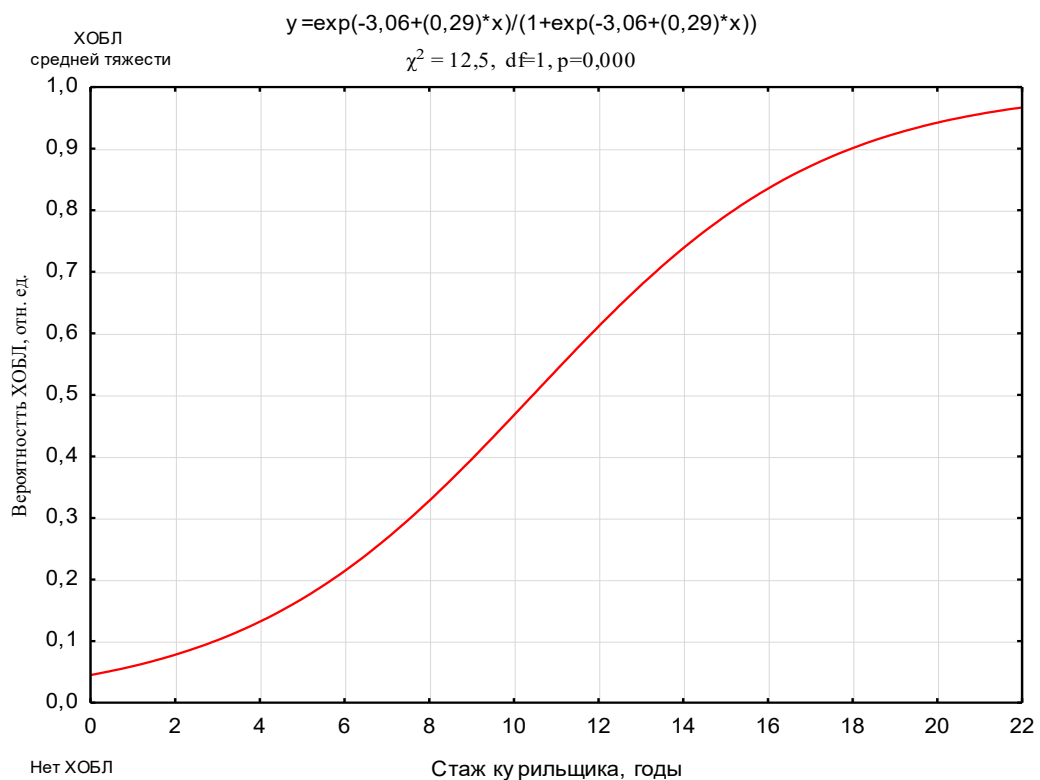


Рисунок 8 – Вероятности формирования ХОБЛ у пациентов, сочетающих пассивное и активное курение (1 группа) в зависимости от стажа курильщика. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]

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. Данные результаты были опубликованы ранее [110, 165].

На рисунке 9 представлена логит-регрессионная модель взаимосвязи стажа курильщика с формированием ХОБЛ во второй группе обследуемых.

Эта взаимосвязь статистически значимо ($\chi^2=26,9$, $p<0,001$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

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

где: $P^{ХОБЛ}$ – вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести (отн. ед), CK – стаж курения (годы). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110].

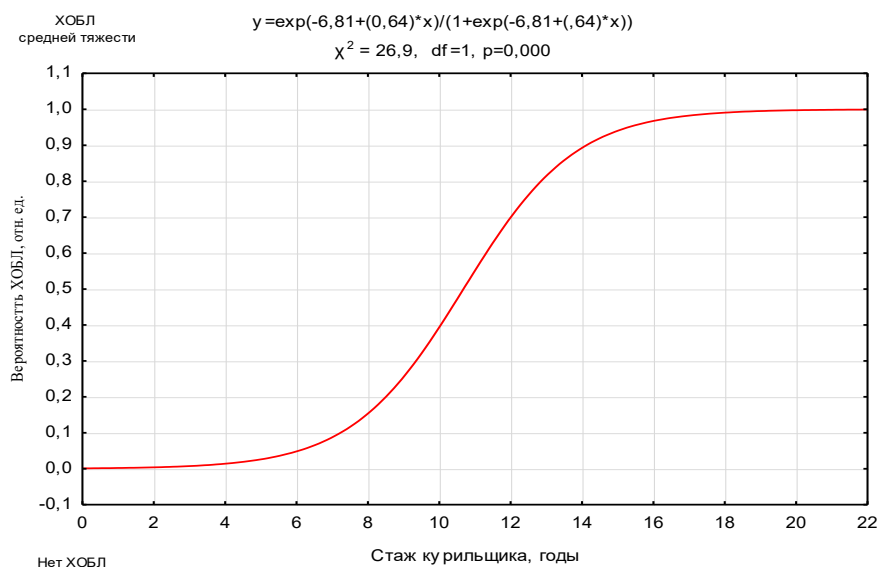


Рисунок 9 – Вероятности формирования ХОБЛ у курящих пациентов с активным курением (2 группа) в зависимости от стажа курильщика. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]

В данном случае, вероятность формирования ХОБЛ средней тяжести или степени бронхиальной обструкции по данным спирометрии 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. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. – 2023. 16(2). 34-38 [110].

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 %.

4.3. Особенности взаимосвязи степени тяжести ХОБЛ и индекса курильщика

На рисунке 10 представлена логистическая 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):

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

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

Данная закономерность, показывает, что вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести в зависимости от индекса курильщика в первой группе пациенток развивалась в интервале $0,04 < P < 1,0$ относительных единиц. Градиент

вероятности появления ХОБЛ средней степени тяжести увеличивался от 0,8 % при индексе курения 1,0 отн.ед. до 50,0 % при индексе курения 8,0 отн.ед. и до 100 % при индексе курения 22,0 отн.ед. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. – 2023. 16(2). 34-38 [110, 166].

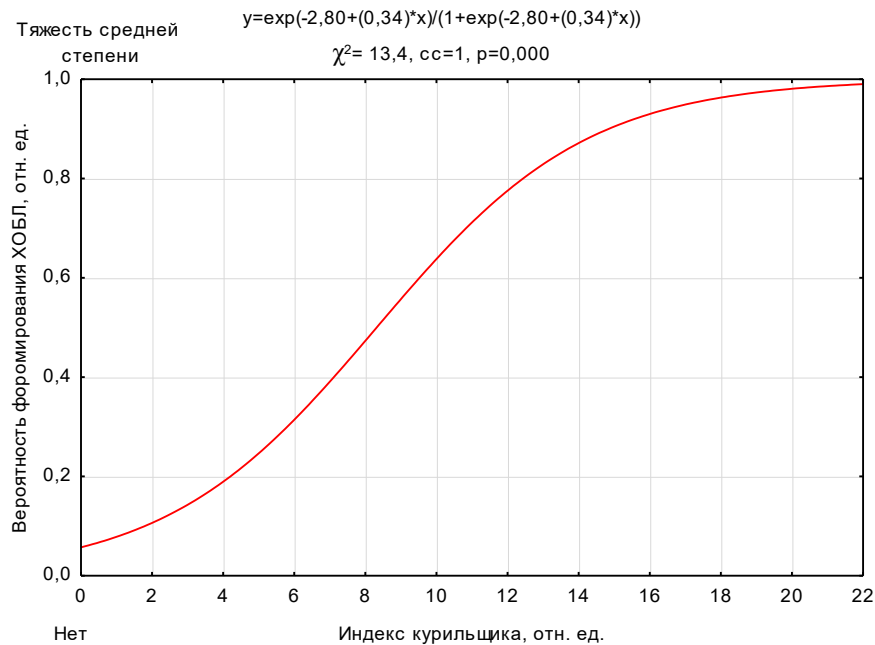


Рисунок 10 – Вероятности формирования ХОБЛ у пациентов, сочетающих пассивное и активное курение (1 группа) в зависимости индекса курильщика. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]

На рисунке 11 представлена логистическая 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):

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

где: $P_{нз}$ —вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести (отн. ед), $ИК$ –индекс курильщика (отн. ед.).

Данная закономерность, показывает, что вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести в зависимости от индекса курильщика во второй группе развивалась в интервале $0,0 < P < 1,00$ относительных единиц. Градиент вероятности появления ХОБЛ средней степени тяжести увеличивался от 0,0 % при индексе курения 1,0 отн.ед до 50,0 % при индексе курения 7,0 отн.ед. и до 100 % при индексе курения 16,0 отн.ед. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемым ВАК: VSKM. – 2023. 16(2). 34-38 [110].

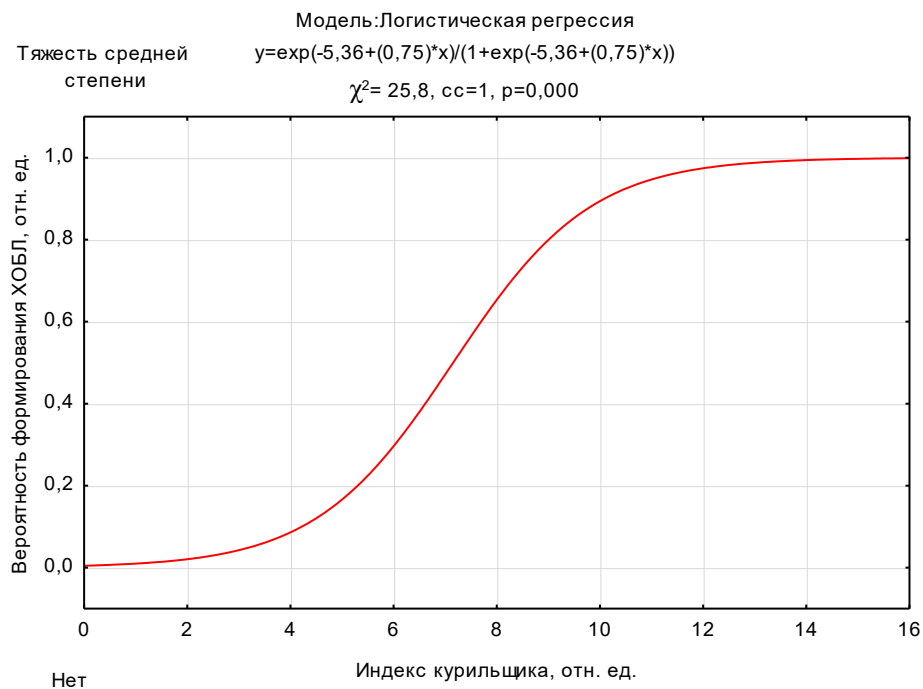


Рисунок 11 – Вероятности формирования ХОБЛ у пациентов с активным курением (2 группа) в зависимости от индекса курильщика. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. – 2023. 16(2). 34-38 [110]

Сравнение данных статистических моделей показывает, что до вероятности 50 % ХОБЛ в первой группе развивалась несколько быстрее по сравнению с таковой во второй группе. Однако к стопроцентной вероятности формирования

ХОБЛ пациентки второй группы подходили на четыре года раньше пациенток первой группы [59].

4.4. Анализ взаимосвязи степени никотиновой зависимости и стажа курения

Несколько иные закономерности наблюдались при анализе взаимосвязей стажа курильщика с развитием никотиновой зависимости (рисунки 12 и 13).

На рисунке 12 представлена логистическая регрессионная модель взаимосвязи стажа курения с формированием никотиновой зависимости в первой группе пациенток, сочетающих активное курение с пассивным. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. – 2023. 16(2). 34-38 [110]. Эта взаимосвязь статистически значимо ($\chi^2=9,75$, $p=0,002$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{нз} = \frac{e^{-20.03+3.19 \times СК}}{1 + e^{-20.03+3.19 \times СК}},$$

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

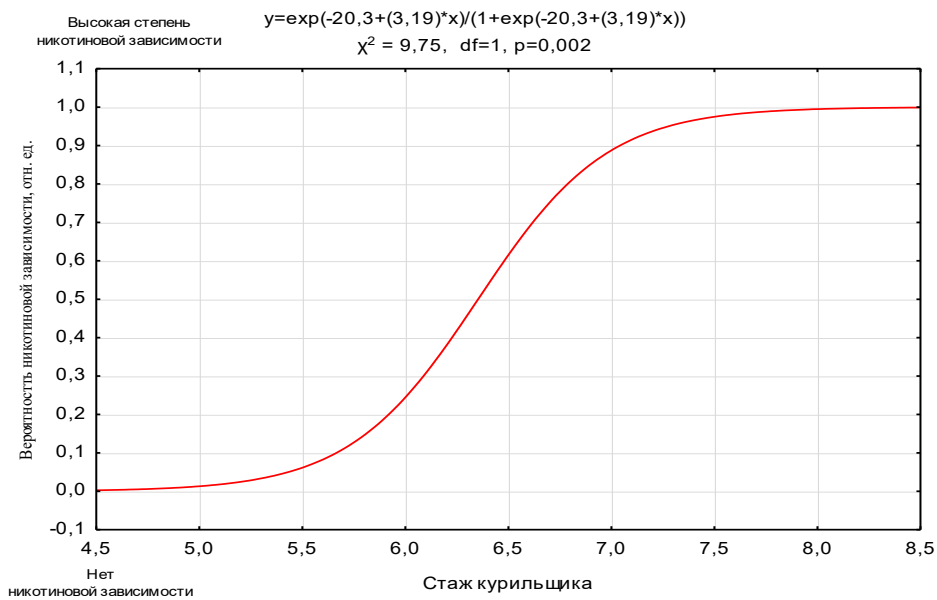


Рисунок 12 — Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациентов, сочетающих пассивное и активное курение (1 группа) в зависимости от стажа курильщика (годы). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]

На рисунке 13 представлена логистическая регрессионная модель взаимосвязи стажа курения с формированием никотиновой зависимости во второй группе пациенток.

Эта взаимосвязь статистически значима ($\chi^2=7,05$, $p=0,008$) и описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{нз} = \frac{e^{-142,7+8,13 \times CK}}{1 + e^{-142,7+8,13 \times CK}},$$

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

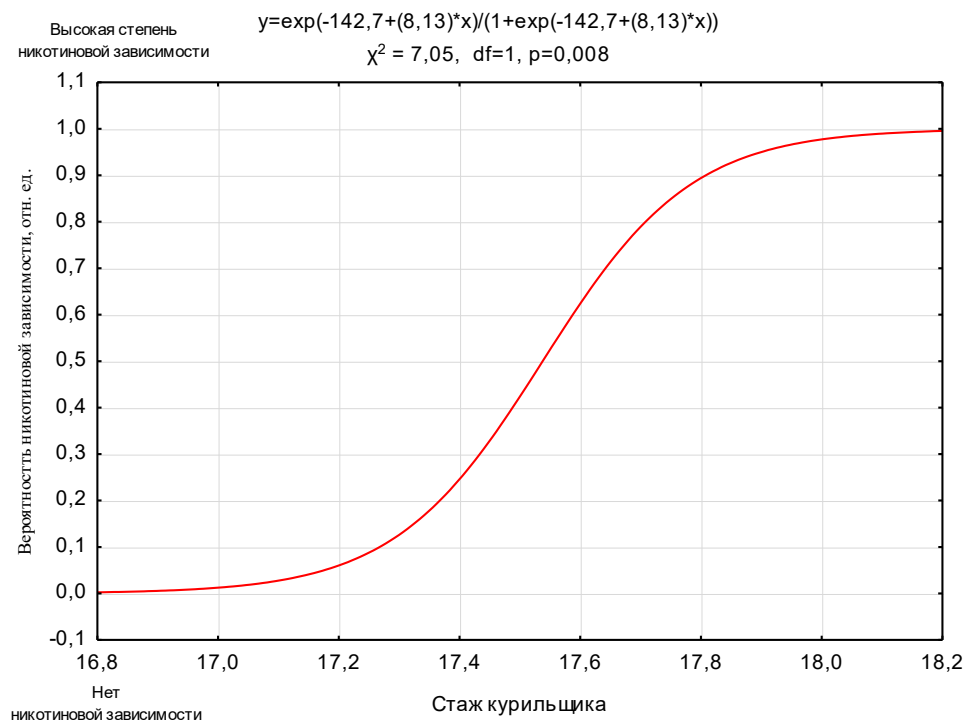


Рисунок 13 — Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациентов второй группы в зависимости от стажа курильщика (годы). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. - 2023. 16(2). 34-38 [110]

Как следует из представленной на рисунке математической модели, вероятность формирования никотиновой зависимости высокой степени во второй группе вырабатывалась в интервале $0,0 < P < 1,0$. При этом градиент вероятности появления НЗ увеличивался от 0% при стаже курения 17 лет до 100 % со стажем курения 18 лет. Другими словами, никотиновая зависимость в этом случае развивалась лавинообразно в течение одного года при наличии большого стажа курения. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. – 2023. 16(2). 34-38 [110].

При сравнении описанных в данном разделе исследования вероятностей наступления никотиновой зависимости между группами пациенток можно сделать следующие заключения.

1. 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 первые признаки никотиновой зависимости появлялись лишь спустя 17 лет. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

2. 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).

Таким образом, никотиновая зависимость тесно взаимосвязана со стажем курения и сочетанием активного употребления табака с пассивным курением.

Сочетание активного курения с пассивным способствует более быстрому наступлению никотиновой зависимости по сравнению с курением без постоянного воздействия так называемого «бокового дыма» [42].

4.5. Изучение взаимосвязей степени тяжести ХОБЛ, стажа курения и количества выкуриваемых сигарет

На рисунке 14 представлены трёхмерные логистические регрессионные модели взаимосвязи развития ХОБЛ в зависимости от двух детерминант: «стажа курильщика» и «количества выкуриваемых сигарет в сутки», в обеих группах пациенток [109].

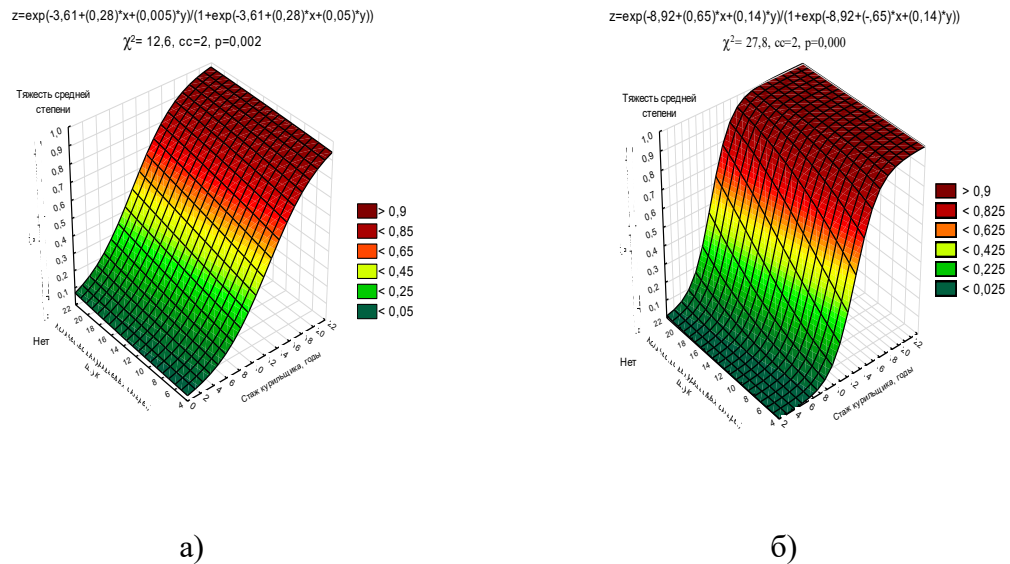


Рисунок 14 - Вероятности формирования ХОБЛ у пациентов первой (а) и второй (б) групп в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]

Эти взаимосвязи с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2 = 12,6$, $ss=2$, $p=0,002$ в первой группе и $\chi^2 = 27,8$, $ss=2$, $p=<0,001$ во второй группе) описываются следующими уравнениями:

Для первой группы:

$$P^{ХОБЛ} = \frac{e^{-3.61+0.28 \times CK + 0.05 \times KC}}{1 + e^{-3.61+0.28 \times CK + 0.05 \times KC}}.$$

Для второй группы:

$$P^{ХОБЛ} = \frac{e^{-8.92+0.65 \times CK + 0.14 \times KC}}{1 + e^{-8.92+0.65 \times CK + 0.14 \times KC}},$$

где: $P^{ХОБЛ}$ —вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести (отн. ед), CK —стаж курения (годы), KC — количество выкуриваемых сигарет в сутки (штук).

Следует отметить, что визуальный анализ подобных графиков крайне затруднителен, поскольку имеет очень большое количество решений. Поэтому

было принято решение провести такой анализ на двухмерных моделях. Для этого по выше представленным формулам рассчитали вероятности ХОБЛ по трём параметрам: среднеарифметическому значению, верхнему и нижнему квартилям. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. – 2023. 16(2). 34-38 [110].

На рисунке 15 представлен график сравнения динамик вероятностей формирования ХОБЛ при средних величинах выкуривания сигарет в сутки (14 штук) при различном стаже курильщика в обеих группах пациенток.

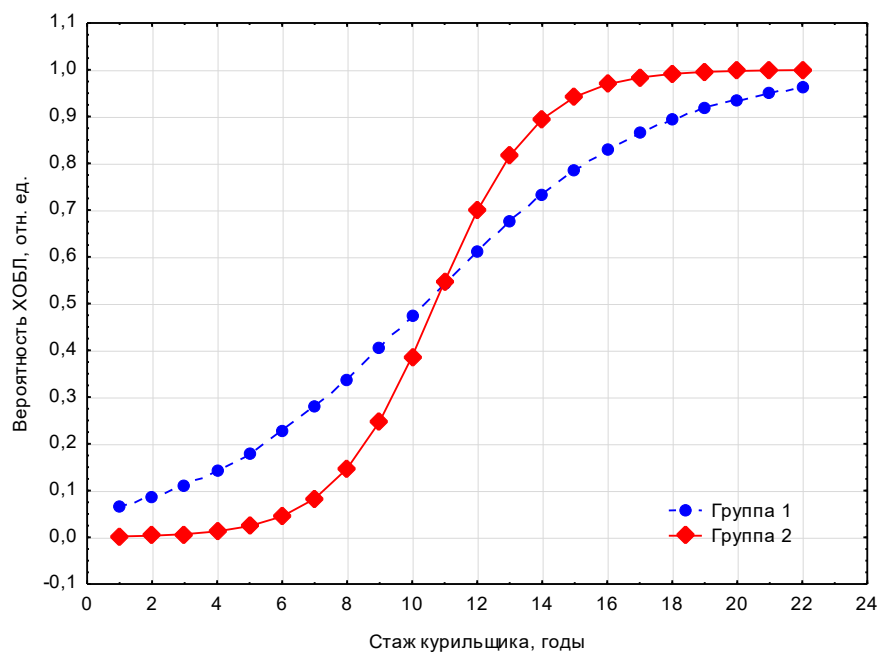


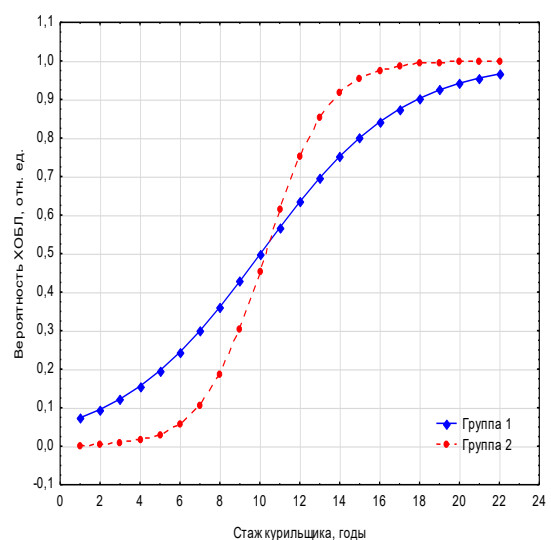
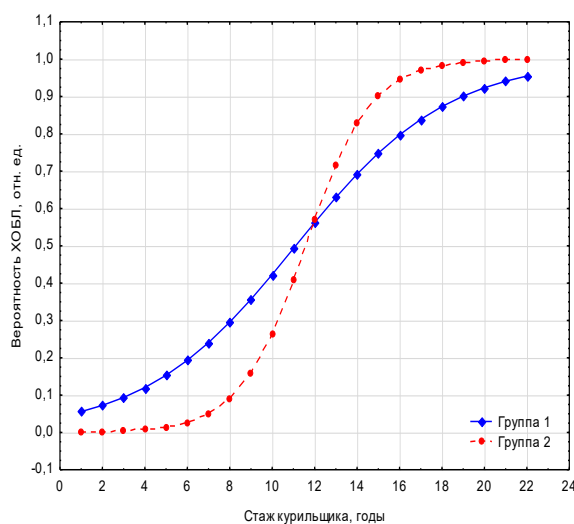
Рисунок 15 - Вероятности формирования ХОБЛ у пациенток первой и второй групп с активностью курения 14 сигарет в сутки (среднее арифметическое значение) в зависимости от стажа курения. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]

Как следует из представленных данных, 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.

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. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]. 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 [59].

Аналогичные закономерности наблюдались при выкуривании десять (верхний квартиль) и шестнадцать (нижний квартиль) сигарет в день (рисунок 16).



а)

б)

Рисунок 16 – 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. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]

Единственным отличием являлось время выравнивания вероятностей формирования ХОБЛ. В верхнем квартиле это произошло при стаже курения в 12 лет, а в нижнем квартиле — в 11,75 лет. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110].

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 [57].

Подводя краткий итог вышесказанному, необходимо отметить, что пассивное курение в дополнение к активному употреблению табака ускоряло процессы формирования ХОБЛ во временном промежутке 8 - 10 лет [57]. В дальнейшем, данный процесс замедлялся, но полное формирование происходило к 20 годам постоянного курения.

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.

4.6. Исследование взаимосвязей степени никотиновой зависимости, стажа курения и количества выкуриваемых сигарет

На рисунке 17 представлены трёхмерные логистические регрессионные модели взаимосвязи развития никотиновой зависимости, детерминированной двумя переменными: «стаж курильщика» и «количество выкуриваемых сигарет в сутки», в обеих группах пациенток. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

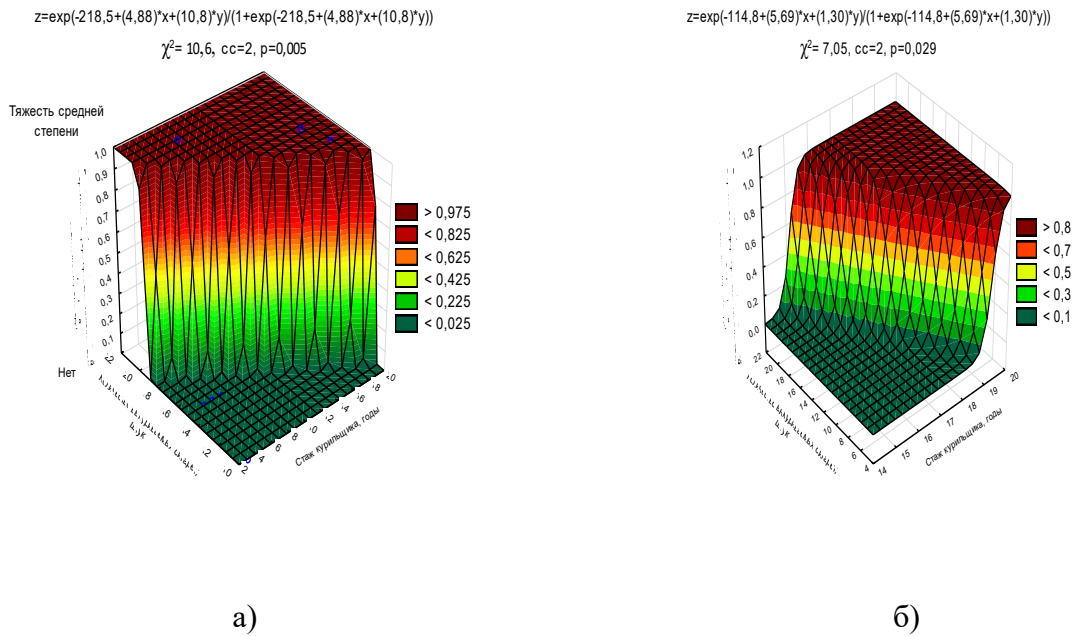


Рисунок 17 – Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациентов первой (а) и второй (б) групп в зависимости от стажа курения и количества выкуриваемых сигарет в сутки. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109]

Эти взаимосвязи статистически значимо ($\chi^2 = 10,6$, $cc=2$, $p=0,005$ в первой группе и $\chi^2 = 7,08$, $cc=2$, $p=0,029$ во второй группе) описываются следующими уравнениями [57]:

Для первой группы:

$$P^{HЗ} = \frac{e^{-218.5 + 4.88 \times CK + 10.8 \times KC}}{1 + e^{-218.5 + 4.88 \times CK + 10.8 \times KC}}.$$

Для второй группы:

$$P^{HЗ} = \frac{e^{-114.8 + 5.69 \times CK + 1.30 \times KC}}{1 + e^{-114.8 + 5.69 \times CK + 1.30 \times KC}},$$

где: $P^{HЗ}$ — вероятность формирования никотиновой зависимости высокой степени тяжести (отн. ед), CK — стаж курения (годы), KC — количество выкуриваемых сигарет в сутки (штук). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

Также, как и в предыдущем разделе работы, визуальный анализ представленных граф крайне был затруднителен. Поэтому было вновь принято решение провести данный анализ с применением двумерных моделей.

Для этого по выше представленным формулам рассчитали вероятности никотиновой зависимости по трём параметрам: среднеарифметическому значению, верхнему и нижнему квартилям.

На рисунке 18 представлен график сравнения динамик вероятностей формирования никотиновой зависимости при средних величинах выкуривания сигарет в сутки (14 штук) в различные периоды пристрастия к постоянному курению в обеих группах пациенток [59].

Как следует из представленных данных, 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.

Во второй группе 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 %. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

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.

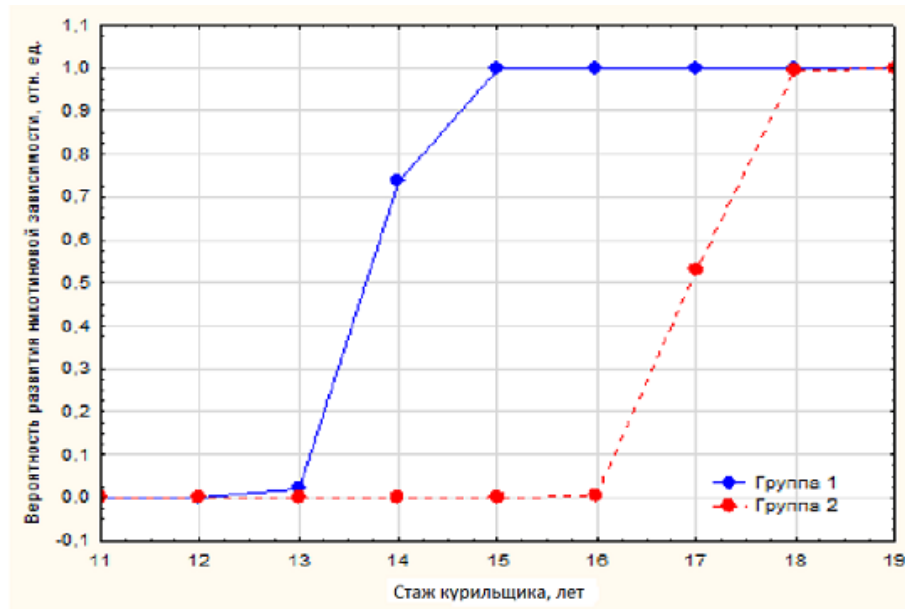
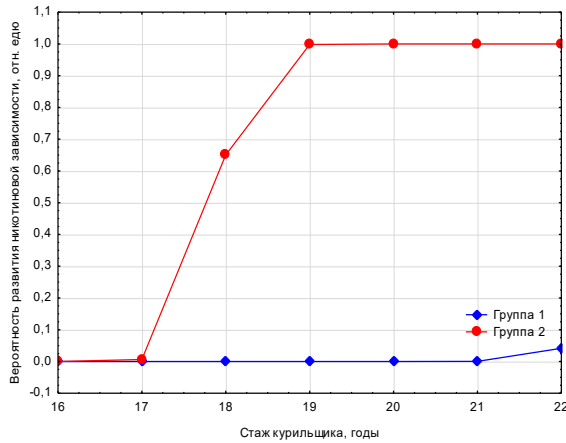


Рисунок 18 — Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток первой и второй групп с активностью курения 14 сигарет в сутки (среднее арифметическое значение) в зависимости от стажа курения. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109]

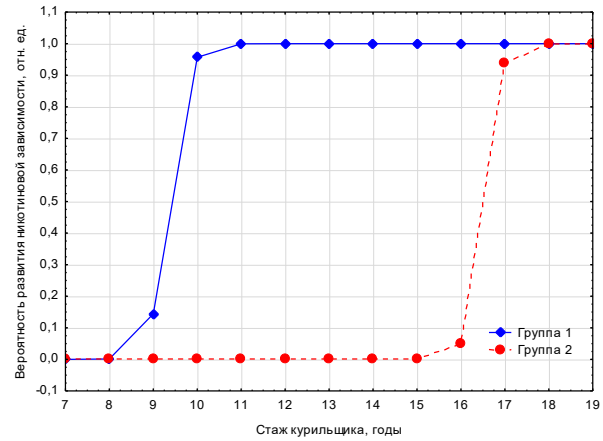
Во второй группе никотиновая зависимость появлялась и достигает максимума (100 %) позднее на четыре года по сравнению с таковой в первой группе. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

Аналогичные закономерности наблюдались при выкуривании 16 сигарет в день (рисунок 19) (нижний квартиль) (рис. — б).

При выкуривании 16 сигарет (рисунок 19 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 [109].



а)



б)

Рисунок 19 – 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 [109]

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) Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

Во второй группе динамика никотиновой зависимости была сопоставимой с таковой при среднем уровне суточной активности курения [109, 171].

При активности курения на уровне верхнего квартиля (10 сигарет в сутки) наблюдалась совершенно иная ситуация (рисунок 19 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. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

4.7. Обзор взаимосвязей степени никотиновой зависимости и индекса курильщика

На рисунке 20 представлена логистическая регрессионная модель взаимосвязи индекса курильщика с формированием никотиновой зависимости в первой группе пациенток.

Эта взаимосвязь с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2=10,6$, $p=0,001$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{H3} = \frac{e^{-26.3+4.65 \times ИК}}{1 + e^{-26.3+4.65 \times ИК}},$$

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

Данная закономерность, показывает, что вероятность формирования взаимосвязи никотиновой зависимости высокой степени тяжести с индексом курильщика в первой группе развивалась в интервале $0,0 < P < 1,00$ относительных единиц.

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.

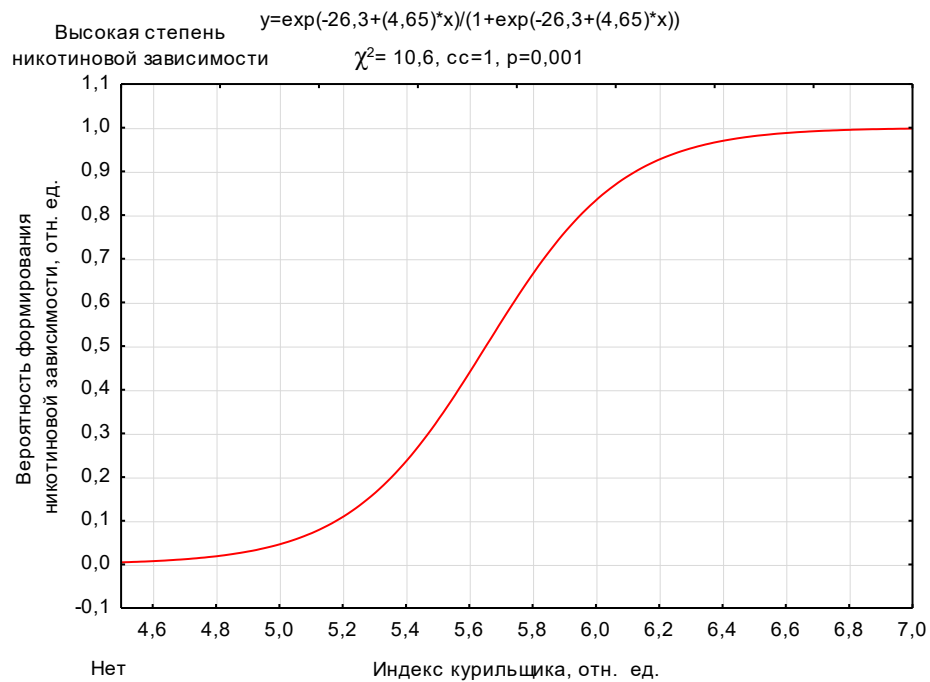


Рисунок 20 – Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток, сочетающих пассивное и активное курение (1 группа) в зависимости от индекса курильщика

На рисунке 21 представлена логистическая регрессионная модель взаимосвязи индекса курильщика с формированием никотиновой зависимости во второй группе пациенток.

Эта взаимосвязь с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2 = 7,05$, $p = 0,008$) описывается следующим уравнением (метод оценки Quasi-Newton):

$$P^{H3} = \frac{e^{-61.6 + 6.01 \times ИК}}{1 + e^{-61.6 + 6.01 \times ИК}},$$

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

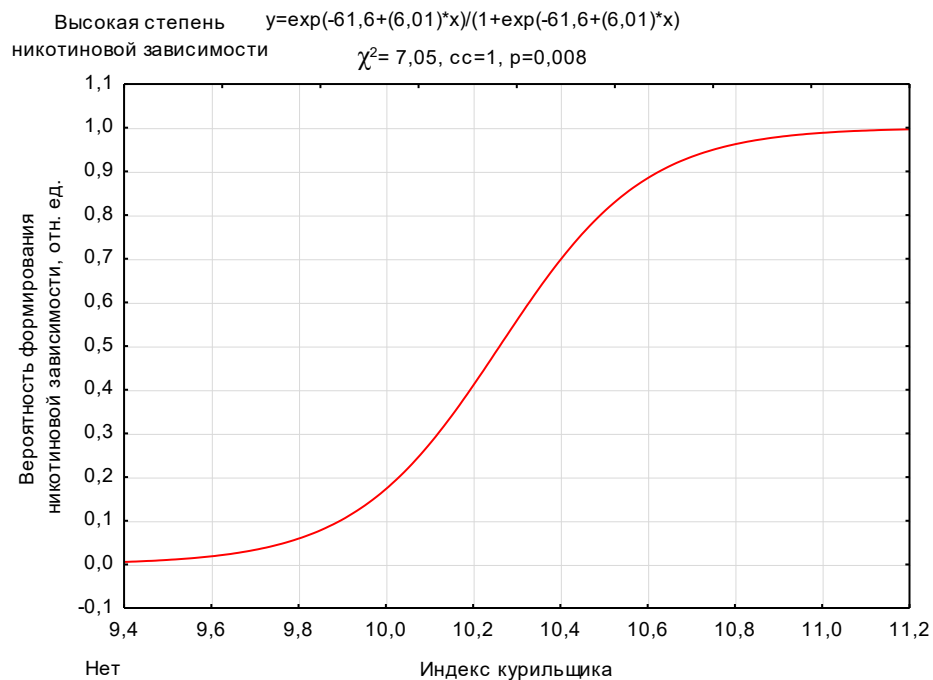


Рисунок 21 – Вероятности формирования никотиновой зависимости у пациенток с активным курением (2 группа) в зависимости от индекса курильщика

Данная закономерность, показывает, что вероятность формирования взаимосвязи никотиновой зависимости высокой степени тяжести с индексом курильщика во второй группе развивалась в интервале $0,0 < P < 1,00$ относительных единиц. Градиент вероятности появления никотиновой зависимости высокой степени тяжести увеличивался от 0,0 % при индексе курильщика 9,4 относительных единиц до 50,0 % при индексе курильщика 10,3 относительных единиц и до 100 % при индексе курильщика 11,2 относительных единиц [166].

Сравнение статистических моделей показывает, что никотиновая зависимость в первой группе развивалась при меньших величинах индекса курильщика по сравнению с таковой во второй группе. При этом во второй группе стопроцентная вероятность появления никотиновой зависимости составляла 1,8 относительных единиц индекса курильщика в то время, как в первой группе этот градиент составил 2,4 относительной единицы [58].

Подводя краткий итог изучению влияния пассивного и активного курения на формирование ХОБЛ и никотиновой зависимости, необходимо отметить, что

пассивное курение в дополнение к активному употреблению табака ускоряет процессы формирования ХОБЛ и патологической зависимости от табака, с более короткими временными интервалами. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119; VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [57, 110]. Формирование более тяжелых степеней заболевания зависит от количества выкуриваемых сигарет, длительности курения, а также отсутствия мотивации отказа от курения.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

5.1. Показатели функции внешнего дыхания у пациенток в 1, 2, 3 триместрах и вне гестации

Оценка функции внешнего дыхания (далее – ФВД) у пациенток, имеющих фактор риска развития ХОБЛ – курение, даже при отсутствии клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких должна быть обязательным элементом (обследования) в диагностике данного заболевания, в том числе у лиц молодого возраста [7, 210]. В связи с тем, что на поздних сроках гестации выполнять спирометрию необходимо с осторожностью ввиду выполнения форсированных дыхательных маневров, при которых происходит изменение внутригрудного, внутрибрюшного давлений при дыхании с максимальным усилием и это может влиять на органы грудной клетки и брюшной полости, всем наблюдаемым нами курильщицам была выполнена спирометрия с пневмотахометрией в каждом триместре беременности и после родов. В связи с тем, что были установлены изменения в динамике гормонов щитовидной железы, гипофиза, надпочечников и прогестерона в процессе беременности и установлена связь степени никотиновой зависимости, принято решение проанализировать динамику показателей ФВД у всей когорты наблюдаемых пациенток. На всем протяжении беременности и послеродовом периоде у пациенток объем форсированного выдоха в первую секунду увеличивался (таблица 12), причем все различия статистически значимы между триместрами ($p \leq 0,001$). Значительно увеличивался ОФВ1 через 3 месяца после родов и данная разница также статистически значима ($p \leq 0,001$). Можно предположить, что данное увеличение

взаимосвязано в большей степени с повышением уровня кортизола, и прогестерона во время беременности, что соответствует исследованиям О.В. Павловой, А. И. Козлова. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58, 91, 139].

Таблица 12 – Динамика показателей ОФВ1 в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	T-критерий	p
ОФВ1_2-1 триместр	0,038(0,067)	—	—	—
ОФВ1_3-1 триместр	0,088(0,129)	-0,050(0,10)*	-7,68	$\leq 0,001$
ОФВ1_3_2 триместр	0,038(0,067)	—	—	—
ОФВ1 после родов	0,084(0,20)	-0,056(0,19)*	-3,74	$\leq 0,001$

* – разности, значимые на уровне $p < 0,05$

Анализируя показатели ФЖЕЛ, установлено, увеличение ФЖЕЛ во время беременности (таблица 13). Произошёл рост, который имел статистически значимые различия между триместрами ($p \leq 0,001$).

Таблица 13 – Динамика показателей ФЖЕЛ в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	T-критерий	p
ФЖЕЛ2_1	-0,005(0,192)	—	—	—
ФЖЕЛ3_1	0,089(0,13)	-0,094(0,21)*	-6,87	$< 0,001$
ФЖЕЛ 3_2	-0,005(0,192)	—	—	—
ФЖЕЛ после родов_	0,041(0,34)	-0,046(0,30)*	-2,42	0,016

* – разности, значимые на уровне $p < 0,05$

Кроме того, увеличивалась ФЖЕЛ и после родов, увеличение данного показателя после родов выше, чем при сравнении 1 и 3 триместра. Увеличение ФЖЕЛ во время беременности происходило на фоне статистически значимых различий между триместрами, с сохранением этой тенденции и в послеродовом периоде ($p \leq 0,001$). Изучая результаты, представленные в таблице 14, установлено, что прослеживалась предыдущая закономерность: индекс Генслера увеличивался на всем протяжении беременности и после родов, что также сопоставимо с ростом других показателей ФВД на фоне роста уровня кортизола и прогестерона во всех триместрах беременности ($p \leq 0,001$).

Таблица 14 – Динамика соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	T-критерий	p
ОФВ1/ФЖЕЛ _T3_1	0,018 (0,027)	–	–	–
ОФВ1/ФЖЕЛ _T2_1	0,009 (0,017)	0,01 (0,02)*	6,77	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ Т после родов _	0,817 (0,091)	-0,81 (0,10)*	-129,44	<0,001

* – разности, значимые на уровне $p < 0,05$

Аэродинамическое и тканевое сопротивление лёгких, изучаемое путем проведения метода форсированных осцилляций, выявило, что снижение вязкостного дыхательного сопротивления, в том числе на максимальном вдохе и на максимальном выдохе отмечалось с каждым триместром [168]. Повышенные показатели RFO свидетельствуют об снижении бронхиальной проходимости даже тогда, когда основные диагностические критерии формирования ХОБЛ отсутствовали (таблица 15). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Таблица 15 – Динамика показателей RFO в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	Т-критерий	p
RFO_2_1	-0,012 (0,050)	-	-	-
RFO_3_1	-0,029 (0,051)	0,017 (0,03)*	8,26	<0,001
RFO после родов	-0,336 (0,108)	0,324 (0,14)*	36,31	<0,001

*—разности, значимые на уровне $p < 0,05$

С каждым триместром беременности показатели RFO снижались, причем разница являлась статистически значимой ($p \leq 0,001$). После родов данные показатели приближались к среднестатистическим нормальным величинам во всей когорте обследуемых пациенток. Данные изменения свидетельствуют о том, что трансформация гормонального фона во время гестации, а также высокая мотивация по отказу от курения во время и после беременности приводят к достижению нормальных или близких к ним показателей ФВД, а соответственно функциональных показателей легочной ткани в виде ОФВ1, ФЖЕЛ и индекса Генслера. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

В ходе анализа результатов (таблица 16) выявлено, что показатель максимального RFO на конце вдоха в каждом триместре претерпевал изменения. Происходило снижение, которое имело статистически значимую разницу в сравниваемых триместрах и после родов ($p \leq 0,001$).

Необходимо отметить, что среднее значение в сравниваемых 1 и 3 триместрах несколько больше, чем в 1 триместре и после родов. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Таблица 16 – Динамика показателей RIN в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	Т-критерий	p
RIN2_1	-0,011(0,032)	—	—	—
RIN3_1	-0,029(0,031)	0,018(0,04)*	7,34	<0,001
RIN после родов	-0,026(0,040)	0,015(0,06)*	3,68	<0,001

* – разности, значимые на уровне $p < 0,05$

Показатели RFO на конце выдоха в каждом триместре также претерпевали изменения (таблица 17). Происходило снижение, которое имело статистически незначимую разницу в сравниваемых группах между триместрами и после родов ($p \leq 0,001$). Необходимо отметить, что среднее значение в сравниваемых 1 и 3 триместрах несколько меньше, чем в 2 триместре и после родов. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58]. Здесь можно предположить, что после родов данный показатель имеет тенденцию к большему изменению.

Таблица 17 – Динамика показателей REX в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	Т-критерий	p
REX2_1	-0,002(0,195)	—	—	—
REX3_1	-0,025(0,050)	0,023(0,20)*	1,83	0,069
REX после родов	-0,038(0,037)	0,036(0,19)*	2,88	0,004

* – разности, значимые на уровне $p < 0,05$

С каждым триместром беременности показатели RHI увеличивались (таблица 18), причем разница явилась статистически значимой ($p \leq 0,001$). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Таблица 18 – Динамика показателей RHI в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	T-критерий	p
RHI_2_1	1,662(4,577)	–	–	–
RHI_3_1	4,567(6,439)	-2,905(5,43)*	-8,34	<0,001
RHI_после родов	7,386(7,835)	-5,724(6,82)*	-13,08	<0,001

* – разности, значимые на уровне $p<0,05$

Скоростные показатели ФВД на уровне крупных бронхов (таблица 19) увеличивались с каждым триместром. Разница данных изменений между триместрами статистически значимая ($p\leq 0,001$). Необходимо отметить, что изменения между 1 и 2 триместрами меньше, чем между 1 и 3 триместрами и еще меньше, чем между 1 триместром и после родов. Таким образом, с каждым триместром и после родов отмечалось улучшение скоростных показателей на уровне крупных бронхов. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Таблица 19 – Динамика показателей МОС 25 в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	T-критерий	p - значение
МОС25_2_1	0,034(0,055)	–	–	–
МОС25_3_1	0,053(0,101)	-0,019(0,08)*	-3,84	<0,001
МОС25_после родов	0,057(0,110)	-0,023(0,10)*	-3,61	<0,001

* – разности, значимые на уровне $p<0,05$

Скоростные величины пневмотахометрии на уровне средних бронхов (таблица 20) увеличивались с каждым триместром, однако разница данных изменений между триместрами статистически незначима ($p\leq 0,723$).

Необходимо отметить, что изменения между 1 и 2 триместрами меньше, чем между 1 и 3 триместрами, однако, при сравнении динамики показателей между 1 триместром и после родов, отмечались отрицательные значения, т.е. регистрировалось снижение показателей после родов.

Таким образом, в период беременности уровни МОС 50 имели положительную динамику, но статистически незначимую ($p \leq 0,079$). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Таблица 20 – Динамика показателей МОС 50 в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	T-критерий	p - значение
МОС50_2_1	0,034(0,261)	–	–	–
МОС50_3_1	0,040(0,286)	-0,006(0,27)*	-0,35	<0,01
МОС50_после родов	-0,026(0,535)	0,060(0,53)*	1,76	<0,01

* – разности, значимые на уровне $p < 0,05$

Скоростные показатели пневмотахометрии на уровне мелких бронхов (таблица 21) увеличивались с каждым триместром, однако разница данных изменений между триместрами также статистически незначима ($p \leq 0,266$). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Необходимо отметить, что изменения между 1 и 2 триместрами меньше, чем между 1 и 3 триместрами.

При сравнении динамики величин между 1 триместром и после родов, отмечались положительные значения, однако не имеющие статистически значимой разницы ($p \leq 0,143$).

Таблица 21 – Динамика показателей МОС 75 в 1, 2, 3 триместрах и после родов у наблюдаемых пациенток (N=243)

Показатель	M(SD)	Разность M(SD)	T-критерий	p - значение
МОС75_2_1	0,029(0,211)	–	–	–
МОС75_3_1	0,051(0,253)	-0,022(0,30)*	-1,11	0,266
МОС75 после р.	0,059(0,271)	-0,030(0,32)*	-1,47	0,143

* – разности, значимые на уровне $p < 0,05$

Таким образом, в период беременности параметры МОС 75 имели положительную динамику во всех триместрах и после родов, однако разница между показателями статистически не значима. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Изучая статические величины ФВД у курильщиц первой группы в каждом триместре, а также после родов можно утверждать, что с появлением ХОБЛ и нарастанием степени тяжести бронхиальной обструкции происходило снижение растяжимости легочной ткани на фоне снижения бронхиальной проходимости. Значения ФЖЕЛ обладали статистически значимой разницей с показателями группы контроля, ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ в первом триместре снижены, скоростные показатели на уровне мелких, средних и крупных бронхов так же имели тенденцию к снижению у курильщиц с первого триместра. Вязкостное дыхательное сопротивление (RFO) на вдохе (RIN), на выдохе (REX) выше нормальных показателей, что специфично для повышения эндобронхиального сопротивления и изменения эластичности лёгких. Фазовый угол (RHI) имел отрицательный показатель не только в первом триместре, но также во втором и в третьем, и даже после родов, что соответствует нарастанию обструкции. Фазовый угол (Rhi) — это значение, которое отражает фазовый сдвиг между колебаниями потока и давления. Фазовый угол измеряют методом вынужденных колебаний (форсированных осцилляций): к системе дыхания применяют малые колебания давления и изучают

амплитудное и фазовое соотношение между потоком и давлением. Необходимо отметить, что у здорового человека RHI имеет положительное значение или равен нулю. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемым ВАК: VSKM. - 2024. 17 (2). 40-44 [56].

В случае изучения показателей ФВД и вязкостного дыхательного сопротивления в каждом триместре с группой контроля отмечались статистически значимые различия (таблица 22), причем эти различия достаточно высокие в первом триместре. Со второго триместра и далее разница снижалась, однако оставалась статистически значимой.

Таблица 22 – Показатели функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у курящих пациенток с пассивным курением (M(SD)) в первой группе (N = 53)

Группа 1						
Показатели	1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов	Группа Контроля N = 42	p-значение
ОФВ1, л	2,81(0,46)	2,88(0,44)	2,99(0,43)	2,95(0,47)	3,34(0,193)	0,019
ФЖЕЛ, л	3,74(0,36)	3,79(0,38)	3,79(0,37)	3,79(0,33)	3,70(0,248)	0,019
Индекс Генслера, %	70(0,10)	74(0,10)	76(0,080)	79(0,09)	90(0,029)	0,004
МОС 25, л/с	2,56(0,64)	2,61(0,6)	2,65(0,59)	2,64(0,59)	2,87(0,116)	0,021
МОС 50, л/с	4,78(0,47)	4,85(0,44)	4,89(0,44)	4,86(0,40)	5,23(0,237)	0,022
МОС 75, л/с	5,82(0,76)	5,91(0,72)	5,97(0,74)	5,93(0,69)	6,51(0,88)	0,029
RFO, кПа/л/с	0,46(0,07)	0,45(0,08)	0,41(0,06)	0,41(0,06)	0,22(0,02)	0,006
RIN, кПа/л/с	0,43(0,07)	0,41(0,07)	0,39(0,07)	0,38(0,06)	0,20(0,02)	0,005
REX, кПа/л/с	0,40(0,08)	0,38(0,07)	0,36(0,07)	0,35(0,06)	0,17(0,01)	0,007
RHI, °	-12,30(10,27)	-11,39(9,82)	-7,67(9,94)	-5,91(9,82)	18,12(10,26)	0,001

При сравнении показателей функции внешнего дыхания (таблица 23) установлено, что объем форсированного выдоха в первую секунду имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром ($p \leq 0,009$; $p \leq 0,019$), однако не имеет статистически значимой разницы между 1

триместром и после родовом периоде ($p \leq 0,070$). ФЖЕЛ имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром ($p \leq 0,015$; $p \leq 0,019$), кроме того, имеет статистически значимую разницу между 1 триместром и после родовом периоде ($p \leq 0,022$). Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ также, как и форсированная жизненная емкость легких во всех сравниваемых периодах гестации имеет статистически значимые различия ($p \leq 0,002$; $p \leq 0,004$; $p \leq 0,005$).

Таблица 23 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у курящих пациенток с пассивным (N = 53) в первой группе

Группа 1	
Показатель	Me(Q1;Q3)
ОФВ1_2_1	0,06(0,02;0,09)
ОФВ1_3_1	0,14(0,09;0,23)
ОФВ1 PR_1	0,06(0,02;0,23)
ФЖЕЛ2_1	0,3(0,21;0,46)
ФЖЕЛ3_1	0,31(0,21;0,5)
ФЖЕЛ PR_1	0,3(0,22;0,44)
ОФВ1/ФЖЕЛ_2_1	0,15(0,04;0,21)
ОФВ1/ФЖЕЛ 3_1	0,15(0,07;0,22)
ОФВ1/ФЖЕЛ_P_1	0,17(0,06;0,21)

При сравнении показателей вязкостного дыхательного сопротивления в верхнем и нижнем квантиле (таблица 24) установлено, что RFO имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром, а также между 1 триместром и после родовом периоде ($p \leq 0,006$; $p \leq 0,004$; $p \leq 0,005$). Вязкостное дыхательное сопротивление на вдохе (RIN) и на выдохе (REX) имеет так же статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром, а также 1 триместром и после родов (RIN - $p \leq 0,003$; $p \leq 0,004$; $p \leq 0,005$), (REX - $p \leq 0,005$; $p \leq 0,006$; $p \leq 0,007$), что доказывает формирование нарушений

бронхиальной обструкции и увеличение эластичности легочной ткани на фоне повышения уровня гормонов, а также снижение интенсивности табакокурения или полного отказа во время беременности. И только фазовый угол не имеет статистически значимых различий между триместрами. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Таблица 24 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у курящих пациенток с пассивным курением (N = 53) в первой группе

Группа 1	
Показатель	Me(Q1;Q3)
RFO_2_1	-0,02(-0,02;-0,01)
RFO_3_1	-0,04(-0,06;-0,03)
RFO_P__1	-0,05(-0,08;-0,02)
RIN2_1	-0,02(-0,02;-0,01)
RIN3_1	-0,03(-0,06;-0,02)
RINP_1	-0,05(-0,07;-0,02)
REX2_1	-0,01(-0,02;0)
REX3_1	-0,04(-0,06;-0,02)
REXP_1	-0,05(-0,07;-0,02)
RHI_2_1	1,88(-2;4,09)
RHI_3_1	4,86(1,5;7,58)
RHI_P_1	7,37(2,41;10,84)

Динамика скоростных показателей в первой группе имеет положительные тенденции со статистически значимыми различиями на всех уровнях калибров бронхиального ствола (таблица 25).

Таблица 25 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у курящих пациенток с пассивным курением (N = 53) в первой группе

Группа 1	
Показатель	Me(Q1;Q3)
МОС25_2_1	0,04(0,02;0,07)
МОС25_3_1	0,07(0,04;0,16)
МОС25_P_1	0,08(-0,02;0,2)
МОС50_2_1	0,04(0,01;0,09)
МОС50_3_1	0,09(0,05;0,16)
МОС50_P_1	0,08(0;0,12)
МОС75_2_1	0,05(0,02;0,12)
МОС75_3_1	0,11(0,02;0)
МОС75_P_1	0,12(0,21;0,17)

При оценке изменения показателей ФВД у пациенток второй группы (таблица 26), установлено, что объемные показатели в виде ФЖЕЛ снижены, что указывает на снижение эластичности легочной ткани, в сравнении с параметрами в группе контроля.

Скоростные величины: объема форсированного выдоха в первую секунду так же меньше в первом триместре. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58]. В последующих триместрах имелась тенденция к повышению, однако данные показатели обладали статистически значимой разницей с показателем контрольной группы.

ОФВ1/ФЖЕЛ так же снижен во всех триместрах беременности и после родов соответственно. Различия между показателями индекса Генслера в группе беременных курильщиц и группы контроля статистически значимы. Скоростные показатели на уровне крупных, средних и мелких бронхов снижены и, несмотря на некоторое увеличение показателей в каждом последующем триместре и после

родов, оставались сниженными и имели статистически значимые различия с группой контроля.

Таблица 26 – Показатели функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у курящих пациенток без пассивного курения (M(SD)) во второй группе (N = 54)

Показатель	1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов	Группа Контроля N = 42	p-значение
ОФВ1, л	2,67(0,43)	2,72(0,43)	2,81(0,40)	2,80(0,43)	3,34(0,193)	0,022
ФЖЕЛ, л	3,62(0,35)	3,63(0,34)	3,66(0,31)	3,70(0,33)	3,70(0,248)	0,020
Индекс Генслера, %	70(0,09)	75(0,09)	77(0,09)	79(0,10)	90(0,029)	0,005
МОС 25, л/с	2,40(0,29)	2,047(0,25)	2,52(0,25)	2,51(0,28)	2,87(0,116)	0,017
МОС 50, л/с	4,69(0,40)	4,73(0,62)	4,76(0,46)	4,72(0,47)	5,23(0,237)	0,044
МОС 75, л/с	5,77(0,60)	5,78(0,66)	5,89(0,56)	5,93(0,49)	6,51(0,88)	0,055
RFO, кПа/л/с	0,46(0,09)	0,45(0,07)	0,42(0,07)	0,41(0,08)	0,22(0,02)	0,005
RIN, кПа/л/с	0,43(0,07)	0,43(0,09)	0,39(0,07)	0,39(0,08)	0,20(0,02)	0,007
REX, кПа/л/с	0,40(0,07)	0,39(0,08)	0,38(0,11)	0,36±0,08	0,17±0,01	0,011
RHI, °	-14,01(11,86)	-11,95(12,16)	-8,1(12,50)	4,39(11,82)	18,12(10,26)	0,018

RFO, RIN, REX достаточно высокие, что свидетельствовало о повышении эндобронхиального сопротивления при изменении растяжимости лёгких. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. - 2024. 17 (2). 40-44 [56].

Фазовый угол имел отрицательное значение не только в первом триместре, но и во втором, в третьем, что говорит о наличии обструкции дыхательных путей. В периоде вне гестации данный показатель становился положительным, однако имел статистически значимые различия с группой контроля.

Анализируя динамику показателей функции внешнего дыхания в динамике (таблица 27) установлено, что ОФВ1 имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром ($p \leq 0,012$; $p \leq 0,020$; $p \leq 0,022$). ФЖЕЛ

имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром ($p \leq 0,012$; $p \leq 0,020$), кроме того, имеет статистически значимую разницу между 1 триместром и после родовом периоде ($p \leq 0,016$).

Индекс Генслера также, как и форсированная жизненная емкость легких во всех сравниваемых периодах гестации имеет статистически значимые различия ($p \leq 0,003$; $p \leq 0,004$; $p \leq 0,005$).

При сравнении показателей вязкостного дыхательного сопротивления в динамике (таблица 28) установлено, что RFO имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром, а также между 1 триместром и после родовом периоде ($p \leq 0,003$; $p \leq 0,005$; $p \leq 0,004$).

Таблица 27 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у курящих пациенток без пассивного курения во второй группе (N = 54)

Группа 2			
Показатель	M(SD)	Минимум	Максимум
ОФВ1_2_1	0,052(0,089)	-0,440	0,250
ОФВ1_3_1	0,138(0,144)	-0,220	0,800
ОФВ1PR_1	0,125(0,161)	-0,200	0,580
ФЖЕЛ2_1	0,003(0,090)	-0,340	0,150
ФЖЕЛ3_1	0,138(0,144)	-0,220	0,800
ФЖЕЛ PR_1	0,073(0,116)	-0,150	0,570
ОФВ1/ФЖЕЛ_2_1	0,012(0,022)	-0,060	0,060
ОФВ1/ФЖЕЛ_3_1	0,026(0,030)	-0,040	0,110
ОФВ1/ФЖЕЛ__P__	0,023(0,033)	-0,040	0,130

Вязкостное дыхательное сопротивление на вдохе (RIN) и на выдохе (REX) имеет так же статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром, а также 1 триместром и после родов (RIN - $p \leq 0,007$; $p \leq 0,003$; $p \leq 0,008$), (REX - $p \leq 0,004$; $p \leq 0,011$; $p \leq 0,005$), что также подтверждает формирование

нарушений бронхиальной обструкции и увеличение эластичности легочной ткани на фоне повышения уровня гормонов, а также снижение интенсивности табакокурения или полного отказа во время беременности. И только фазовый угол не имеет статистически значимых различий между триместрами. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [7, 58].

Таблица 28 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у курящих пациенток без пассивного курения во второй группе (N = 54)

Группа 2			
Показатель	M(SD)	Минимум	Максимум
RFO_2_1	-0,011(0,026)	-0,060	0,100
RFO_3_1	-0,034(0,037)	-0,100	0,100
RFO_P_1	-0,011(0,033)	-0,080	0,060
RIN2_1	-0,009(0,053)	-0,090	0,340
RIN3_1	-0,040(0,025)	-0,120	0,000
RINP_1	-0,038(0,061)	-0,370	0,110
REX2_1	-0,018(0,032)	-0,120	0,080
REX3_1	-0,028(0,082)	-0,100	0,520
REXP_1	-0,047(0,037)	-0,130	0,040
RHI_2_1	2,159(5,214)	-15,930	12,010
RHI_3_1	6,009(6,954)	-18,820	18,280
RHI_P_1	9,714(7,505)	-6,330	26,520

Динамика скоростных показателей во второй группе имеет положительные тенденции со статистически значимыми различиями на всех уровнях калибров бронхиального ствола (таблица 29).

Таблица 29 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у курящих пациенток во второй группе (N = 54)

Группа 2			
Показатель	M(SD)	Минимум	Максимум
МОС25_2_1	0,065(0,064)	-0,070	0,230
МОС25_3_1	0,112(0,128)	-0,390	0,470
МОС25_P_1	0,109(0,126)	-0,220	0,380
МОС50_2_1	0,040(0,471)	-1,890	2,090
МОС50_3_1	0,065(0,299)	-1,830	0,480
МОС50_P_1	0,026(0,325)	-1,780	0,440
МОС75_2_1	0,014(0,424)	-2,970	0,270
МОС75_3_1	0,125(0,203)	-0,710	0,920
МОС75_P_1	0,159(0,259)	-0,400	1,390

Изучая показатели ФВД у пациенток 3 группы (некурящие пациентки без пассивного курения) (таблица 30), установлено, что объемные и скоростные показатели пневмотахометрии имели статистически значимые различия с группой контроля, кроме индекса Генслера и фазового угла (RHI). Скоростные величины на уровне мелких бронхов более выражено снижены и имели статистически значимые различия с группой контроля. Также необходимо подчеркнуть, что у данной группы пациенток на протяжении беременности положительная динамика показателей функции внешнего дыхания в триместрах и после родов (таблица 31) отмечалась небольшая в связи с отсутствием воздействия табачного дыма.

Таблица 30 – Показатели функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у некурящих пациенток (M(SD)) в третьей группе (N = 74)

Показатели	1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов	Группа Контроля N = 42	p-значение
1	2	3	4	5	6	7
ОФВ1,л	3,39(0,30)	3,40(0,29)	3,40(0,28)	3,42(0,33)	3,34(0,193)	0,017

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6	7
ФЖЕЛ, л	3,83(0,32)	3,82(0,31)	3,81(0,31)	3,84(0,36)	3,70(0,248)	0,016
Индекс Генслера, %	88(0,04)	89(0,03)	88(0,03)	89(0,04)	90(0,029)	0,687
МОС 25, л/с	2,81(0,16)	2,82(0,15)	2,79(0,15)	2,82(0,15)	2,87(0,116)	0,008
МОС 50, л/с	5,14(0,29)	5,13(0,29)	5,12(0,31)	5,10(0,29)	5,23(0,237)	0,051
МОС 75, л/с	6,26(0,83)	6,26(0,82)	6,19(0,95)	6,23(0,96)	6,51(0,88)	0,042
RFO, кПа/л/с	0,27(0,09)	0,25(0,06)	0,25(0,06)	0,24(0,06)	0,22(0,02)	0,002
RIN, кПа/л/с	0,24(0,06)	0,23(0,06)	0,22(0,06)	0,22(0,06)	0,20(0,02)	0,003
REX, кПа/л/с	0,21(0,06)	0,19(0,06)	0,19(0,06)	0,19(0,06)	0,17(0,01)	0,003
RNI, °	14,86(7,09)	14,82(6,72)	15,39(5,91)	16,56(6,00)	18,12(10,26)	0,540

Установлено, что объемные и скоростные показатели увеличивались незначительно. Однако данное увеличение имело статистически значимые различия ОФВ1 - ($p \leq 0,006$; $p \leq 0,012$; $p \leq 0,016$), ФЖЕЛ - ($p \leq 0,008$; $p \leq 0,012$; $p \leq 0,016$), индекс Генслера - ($p \leq 0,002$; $p \leq 0,002$; $p \leq 0,002$).

Таблица 31 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у некурящих пациенток без пассивного курения в третьей группе (N = 74)

Группа 3			
Показатель	M(SD)	Минимум	Максимум
ОФВ1_2_1	0,006(0,048)	-0,110	0,130
ОФВ1_3_1	-0,001(0,101)	-0,330	0,550
ОФВ1 PR_1	0,024(0,135)	-0,380	1,010
ФЖЕЛ2_1	-0,009(0,071)	-0,160	0,320
ФЖЕЛ3_1	-0,001(0,101)	-0,330	0,550
ФЖЕЛ PR_1	0,005(0,137)	-0,160	1,060
ОФВ1/ФЖЕЛ_2_1	0,002(0,015)	-0,030	0,050
ОФВ1/ФЖЕЛ_3_1	0,000(0,021)	-0,060	0,080
ОФВ1/ФЖЕЛ_P_1	0,006(0,019)	-0,050	0,050

RFO имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром, а так же между 1 триместром и после родовом периоде ($p \leq 0,009$; $p \leq 0,009$; $p \leq 0,003$) (таблица 32). Вязкостное дыхательное сопротивление, в том числе на вдохе (RIN) и на выдохе (REX) имеет так же статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром, а также 1 триместром и после родов (RIN - $p \leq 0,002$; $p \leq 0,003$; $p \leq 0,003$), (REX - $p \leq 0,002$; $p \leq 0,003$; $p \leq 0,003$).

Только фазовый угол, изменяясь, не имел статистически значимой разницы. Можно предположить, что эти изменения, вероятнее всего являлись результатом физиологического процесса – влиянием беременности на гормональный фон и проявлением противовоспалительного и бронходилатирующего эффектов.

Таблица 32 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у некурящих пациенток без пассивного курения в третьей группе (N = 74)

Группа 3			
Показатель	M(SD)	Минимум	Максимум
RFO_2_1	-0,016(0,078)	-0,670	0,030
RFO_3_1	-0,019(0,080)	-0,670	0,070
RFO_P_1	-0,009(0,030)	-0,130	0,060
RIN2_1	-0,006(0,019)	-0,064	0,060
RIN3_1	-0,012(0,024)	-0,060	0,080
RINP_1	-0,013(0,027)	-0,080	0,050
REX2_1	-0,009(0,021)	-0,060	0,030
REX3_1	-0,012(0,023)	-0,060	0,080
REXP_1	-0,018(0,026)	-0,100	0,050
RHI_2_1	-0,025(3,561)	-11,910	8,080
RHI_3_1	0,527(4,169)	-8,990	9,520
RHI_P_1	1,693(4,642)	-8,830	10,350

Описательная статистика скоростных показателей в первой группе имеет положительные тенденции со статистически значимыми различиями на всех уровнях калибров бронхиального ствола (таблица 33).

Таблица 33 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у некурящих пациенток без пассивного курения в третьей группе (N = 74)

Группа 3			
Показатель	M(SD)	Минимум	Максимум
МОС25_2_1	0,007(0,056)	-0,170	0,200
МОС25_3_1	-0,016(0,065)	-0,240	0,140
МОС25_P_1	0,014(0,069)	-0,130	0,220
МОС50_2_1	-0,010(0,053)	-0,240	0,100
МОС50_3_1	-0,022(0,091)	-0,350	0,180
МОС50_P_1	-0,071(0,450)	-3,050	0,210
МОС75_2_1	-0,001(0,063)	-0,260	0,210
МОС75_3_1	-0,070(0,372)	-3,000	0,220
МОС75_P_1	-0,034(0,376)	-2,990	0,390

В ходе анализа величин пневмотахометрии ФВД у пациенток 4 группы (некурящие пациентки с пассивным курением (таблица 34)) был установлен ряд закономерностей. Объемный показатель ФВД – ФЖЕЛ во всех триместрах и после родов не имел статически значимых различий с группой контроля, что свидетельствовало об отсутствии влияния пассивного курения на объемные показатели. Скоростные величины: МОС 50 - 75 %имели статистически значимые различия с контрольной группой, что указывает на изменение бронхиальной проходимости на уровне средних и мелких бронхов. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58, 299].

Индекс Генслера также обладал статистически значимыми различиями с показателями группы контроля.

Таблица 34 – Показатели функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у некурящих пациенток с пассивным курением (M(SD)) в четвертой группе (N = 62)

Группа 4						
Показатель	1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов	Группа Контроля N = 42	p-значение
ОФВ1, л	3,15(0,18)	3,20(0,18)	3,23(0,18)*	3,23(0,18)	3,34(0,193)	0,012
ФЖЕЛ, л	3,80(0,40)	3,75(0,22)	3,74(0,23)	3,85(0,57)	3,70(0,248)	0,874
Индекс Генслера, %	0,84(0,02)	0,85(0,02)	0,86(0,03)	0,86(0,02)	0,90(0,029)	0,007
МОС 25, л/с	2,68(0,09)	2,71(0,01)	2,74(0,11)	2,72(0,11)	2,87(0,116)	0,785
МОС 50, л/с	4,99(0,31)	5,05(0,20)	5,03(0,43)	4,88(0,62)	5,23(0,237)	0,052
МОС 75, л/с	6,14(0,39)	6,17(0,39)	6,19(0,39)	6,18(0,38)	6,51(0,88)	0,027
RFO, кПа/л/с	0,39(0,04)	0,39(0,04)	0,37(0,04)	0,36(0,03)	0,22(0,02)	0,047
RIN, кПа/л/с	0,38(0,04)	0,36(0,04)	0,35(0,04)	0,34(0,04)	0,20(0,02)	0,039
REX, кПа/л/с	0,35(0,04)	0,39(0,04)	0,33(0,03)	0,31(0,02)	0,17(0,01)	0,053
RNI, °	-8,58(8,62)	-4,69(9,09)	-0,50(9,61)	4,42(7,92)	18,12(10,26)	0,899

Вязкостное дыхательное сопротивление, в том числе на вдохе и на выдохе выше средних величин, что свидетельствовало о повышении эндобронхиального сопротивления, однако фазовый угол не имел статистически значимых различий во всех триместрах и после родов с группой контроля [7].

Все эти показатели на протяжении всего периода гестации и после родов имели статистически значимые различия с группой контроля. Фазовый угол обладал отрицательным значением не только в первом триместре, но и во втором, в третьем, что указывало на начало формирования обструкции дыхательных путей. После родов данный показатель становился положительным, однако имел статистически значимые различия с группой контроля.

Таким образом, можно предположить, что воздействие боковой струи дыма приводит к развитию обструкции дыхательных путей [7, 98, 136, 197].

Анализируя динамику показателей функции внешнего дыхания в динамике (таблица 35) установлено, что ОФВ1 имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром, а также 1 между 1 триместром и после родов ($p \leq 0,005$; $p \leq 0,006$; $p \leq 0,007$). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

ФЖЕЛ имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром ($p \leq 0,044$; $p \leq 0,006$), однако, не имеет статистически значимую разницу между 1 триместром и после родовом периоде ($p \leq 0,082$).

Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ также, как и форсированная жизненная емкость легких во всех сравниваемых периодах гестации имеет статистически значимые различия ($p \leq 0,002$; $p \leq 0,002$; $p \leq 0,003$).

Таблица 35 – Описательная статистика показателей ФВД в 1, 2, 3 триместрах и после родов у некурящих пациенток в четвертой группе (N = 62)

Группа 4			
Показатель	M(SD)	Минимум	Максимум
ОФВ1_2_1	0,041(0,042)	-0,060	0,200
ОФВ1_3_1	0,080(0,048)	0,000	0,210
ОФВ1 PR_1	0,072(0,054)	-0,030	0,220
ФЖЕЛ2_1	-0,049(0,343)	-2,700	0,070
ФЖЕЛ3_1	0,080(0,048)	0,000	0,210
ФЖЕЛ PR_1	0,053(0,642)	-2,700	3,050
ОФВ1/ФЖЕЛ_T2_1	0,013(0,016)	-0,010	0,090
ОФВ1/ФЖЕЛ_T3_1	0,023(0,017)	-0,010	0,100
ОФВ1/ФЖЕЛ Т Р	0,021(0,020)	-0,020	0,100

RFO имеет статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром, а так же между 1 триместром и после родовом периоде ($p \leq 0,002$; $p \leq 0,002$; $p \leq 0,002$) (таблица 36).

Таблица 36 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у некурящих пациенток (N = 62) в четвертой группе

Группа 4			
Показатель	M(SD)	Минимум	Максимум
RFO 2 1	-0,008(0,013)	-0,040	0,050
RFO 3 1	-0,022(0,019)	-0,070	0,040
RFO P 1	-0,009(0,018)	-0,060	0,050
RIN2 1	-0,015(0,028)	-0,200	0,030
RIN3 1	-0,030(0,034)	-0,250	0,000
RINP 1	-0,026(0,023)	-0,100	0,060
REX2 1	0,036(0,382)	-0,040	2,990
REX3 1	-0,023(0,036)	-0,080	0,200
REXP 1	-0,040(0,023)	-0,090	0,020
RHI 2 1	3,886(4,420)	-5,000	18,390
RHI 3 1	8,081(6,564)	-6,520	33,250
RHI P 1	13,004(7,151)	-1,020	28,320

Вязкостное дыхательное сопротивление, в том числе на вдохе (RIN) и на выдохе (REX) имеет так же статистически значимую разницу между 1 и 2 триместром, 1 и 3 триместром, а также 1 триместром и после родов (RIN - $p \leq 0,002$; $p \leq 0,004$; $p \leq 0,004$), (REX - $p \leq 0,048$; $p \leq 0,005$; $p \leq 0,003$). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемым ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58]. Только фазовый угол, изменяясь, не имел статистически значимой разницы.

В динамике скоростных показателей ФВД пациенток четвертой группы (таблица 37), выявлены статистически значимые изменения практически всех

показателей, кроме МОС 50 в сравнении 1 и 3 триместра и 1 триместра и послеродового периода.

Таблица 37 – Описательная статистика показателей функции внешнего дыхания в 1, 2, 3 триместрах и после родов у некурящих беременных в четвертой группе (N = 62)

Группа 4			
Показатель	M(SD)	Минимум	Максимум
МОС25_2_1	0,025(0,023)	-0,020	0,090
МОС25_3_1	0,055(0,059)	-0,100	0,260
МОС25_P_1	0,042(0,058)	-0,080	0,230
МОС50_2_1	0,055(0,254)	-0,020	2,010
МОС50_3_1	0,034(0,466)	-2,940	2,040
МОС50_P_1	-0,109(0,867)	-4,950	2,080
МОС75_2_1	0,026(0,032)	-0,030	0,190
МОС75_3_1	0,050(0,057)	-0,100	0,220
МОС75_P_1	0,042(0,066)	-0,150	0,230

В заключение вышесказанного необходимо отметить, что изменения, происходящие в результате физиологического процесса – беременности, приводящие к изменению гормонального фона, способствуют к проявлению противовоспалительного и бронходилатирующего эффектов.

5.2. Сравнительный анализ величин ФВД между группами курящих и некурящих женщин фертильного возраста

При анализе величин функции внешнего дыхания в группах курящих пациенток, где в первой группе пациентки подвержены воздействию пассивного

курения, установлены статистически значимые различия объемных величин (ОФВ1 и ФЖЕЛ) между первой и второй группами во всех триместрах и после родов. Величины ОФВ1, ФЖЕЛ в первой группе выше, чем во второй. С каждым триместром они увеличивались, однако в группах сохранялись статистически значимые различия. Скоростные показатели – МОС 25-75 имели статистически значимые различия во всех триместрах беременности и после родов (таблица 38) [7].

Таблица 38 – Сравнительный анализ показателей ФВД в группах курильщиц в 1, 2, 3 триместрах и после родов (M(SD))

Показатель	1 группа N=53	2 группа N=54	p-значение
1	2	3	4
ОФВ1_1 тр., л	2,81(0,46)	2,67(0,43)	0,048
ОФВ1_2 тр., л	2,88(0,44)	2,72(0,43)	0,003
ОФВ1_3 тр., л	2,99(0,43)	2,80(0,40)	<0,001
ОФВ1_после род, л	2,95(0,47)	2,79(0,43)	0,004
ФЖЕЛ_1 тр., л	3,74(0,36)	3,62(0,35)	0,022
ФЖЕЛ_2 тр., л	3,79(0,38)	3,62(0,34)	0,051
ФЖЕЛ_3 тр., л	3,79(0,37)	3,66(0,31)	0,001
ФЖЕЛ_после род, л	3,79(0,33)	3,69(0,33)	0,035
ОФВ1/ФЖЕЛ_Т 1тр, %	70(0,10)	70(0,09)	0,065
ОФВ1/ФЖЕЛ_Т 2тр, %	73(0,10)	74(0,09)	0,084
ОФВ1/ФЖЕЛ_Т 3тр, %	76(0,08)	77(0,09)	0,098
ОФВ1/ФЖЕЛ_Т после род, %	79(0,09)	79(0,10)	0,077
RFO_1 тр., кПа/л/с	0,46(0,07)	0,46(0,09)	0,089
RFO_2 тр., кПа/л/с	0,45(0,08)	0,45(0,07)	0,076
RFO_3 тр., кПа/л/с	0,41(0,06)	0,42(0,07)	0,066
RFO_после род., кПа/л/с	0,41(0,06)	0,41(0,08)	0,087
RIN_1 тр., кПа/л/с	0,43(0,07)	0,43(0,07)	0,078
RIN_2 тр., кПа/л/с	0,41(0,07)	0,43(0,09)	0,063
RIN_3 тр., кПа/л/с	0,39(0,07)	0,39(0,07)	0,651

Продолжение таблицы 38

1	2	3	4
RIN_после род, кПа/л/с	0,38(0,06)	0,39(0,08)	0,098
REX_1 тр., кПа/л/с	0,40(0,08)	0,40(0,07)	0,078
REX_2 тр., кПа/л/с	0,38(0,07)	0,39(0,08)	0,156
REX_3 тр., кПа/л/с	0,36(0,07)	0,38(0,11)	0,466
REX_после род., кПа/л/с	0,35(0,06)	0,36(0,08)	0,097
RHI_1 тр., °	-12,30(10,27)	-14,10(11,86)	0,186
RHI_2 тр., °	-11,39(9,82)	-11,95(12,16)	0,563
RHI_3 тр., °	-7,67(9,94)	-8,16(12,50)	0,793
RHI_после род., °	-5,91(9,82)	-4,39(11,82)	0,107
МОС_25_1 тр., л/с	2,56(0,61)	2,40(0,29)	0,006
МОС_25_2 тр., л/с	2,61(0,60)	2,47(0,25)	0,054
МОС_25_3 тр., л/с	2,65(0,59)	2,52(0,25)	0,034
МОС_25_после род., л/с	2,64(0,59)	2,51(0,28)	0,051
МОС_50_1 тр., л/с	4,78(0,47)	4,69(0,40)	0,050
МОС_50_2 тр., л/с	4,85(0,44)	4,73(0,62)	0,046
МОС_50_3 тр., л/с	4,89(0,44)	4,76(0,46)	0,037
МОС_50_после род, л/с.	4,86(0,40)	4,72(0,47)	0,053
МОС_75_1 тр.,л/с	5,82(0,76)	5,77(0,60)	0,041
МОС_75_2 тр.,л/с	5,91(0,72)	5,78(0,66)	0,043
МОС_75_3 тр.,л/с	5,97(0,74)	5,89(0,56)	0,044
МОС_75_после род.,л/с	5,93(0,69)	5,93(0,49)	0,068

При сравнении уровней вязкостного дыхательного сопротивления, в том числе на вдохе и на выдохе, фазового угла, ОФВ1/ФЖЕЛ статистически значимых различий не было выявлено, также, как и при сравнении показателя максимальной объемной скорости при выдохе 75 %.

Таким образом, несмотря на изменения гормонального статуса во время беременности и улучшения объемных и скоростных показателей ФВД, имело место

нестабильного состояния бронхиального просвета и сохранение сниженной эластичности легочной ткани.

Анализируя показатели ФВД в 1 группе курящих пациенток с пассивным курением и 4 группе некурящих пациенток, но имеющих в анамнезе пассивное воздействие табачного дыма, было установлено, что объемные показатели (ФЖЕЛ) между первой и четвертой группами во всех триместрах и после родов имели статистически значимые различия.

Показатели ОФВ1, ФЖЕЛ в первой группы ниже, чем в четвертой. С каждым триместром показатели первой группы увеличивались, однако в группах оставались статистически значимые различия.

Скоростные показатели – МОС 25-75 имели статистически значимые различия во всех триместрах беременности и после родов (таблица 39) [7, 59].

Таблица 39 – Сравнительный анализ показателей ФВД в группах курящих и некурящих пациенток в 1, 2, 3 триместрах и после родов (M(SD))

Показатель	1 группа N=53	4 группа N=62	p-значение
1	2	3	4
ОФВ1_1 тр., л	2,81(0,46)	3,15(0,18)	<0,001
ОФВ1_2 тр., л	2,88(0,44)	3,20(0,18)	<0,001
ОФВ1_3 тр., л	2,99(0,43)	3,23(0,18)	<0,001
ОФВ1_после род, л	2,95(0,47)	3,23(0,18)	<0,001
ФЖЕЛ_1 тр., л	3,74(0,36)	3,80(0,40)	<0,001
ФЖЕЛ_2 тр., л	3,79(0,38)	3,75(0,22)	<0,001
ФЖЕЛ_3 тр., л	3,79(0,37)	3,74(0,23)	<0,001
ФЖЕЛ_после род, л	3,79(0,33)	3,85(0,57)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ_1тр, %	70(0,10)	84(0,02)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ_2тр, %	73(0,10)	85(0,02)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ_3тр, %	76(0,08)	86(0,03)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ_п/р, %	79(0,09)	86(0,02)	<0,001
RFO_1 тр., %	0,46(0,07)	0,39(0,04)	<0,001

Продолжение таблицы 39

1	2	3	4
RFO_2 тр., кПа/л/с	0,45(0,08)	0,39(0,04)	<0,001
RFO_3 тр., кПа/л/с	0,41(0,06)	0,37(0,04)	<0,001
RFO_после род, кПа/л/с	0,41(0,06)	0,36(0,03)	<0,001
RIN_1 тр., кПа/л/с	0,43(0,07)	0,38(0,04)	<0,001
RIN_2 тр., кПа/л/с	0,41(0,07)	0,36(0,04)	<0,001
RIN_3 тр., кПа/л/с	0,39(0,07)	0,35(0,04)	<0,001
RIN_после род, кПа/л/с	0,38(0,06)	0,34(0,04)	<0,001
REX_1 тр., кПа/л/с	0,40(0,08)	0,35(0,04)	<0,001
REX_2 тр., кПа/л/с	0,38(0,07)	0,39(0,39)	<0,001
REX_3 тр., кПа/л/с	0,36(0,07)	0,33(0,05)	<0,001
REX_после род, кПа/л/с	0,35(0,06)	0,31(0,04)	<0,001
RHI_1 тр., °	-12,30(10,27)	-8,58(8,62)	0,186
RHI_2 тр., °	-11,39(9,82)	-4,69(9,09)	0,563
RHI_3 тр., °	-7,67(9,94)	-0,50(9,61)	0,793
RHI_после род., °	-5,91(9,82)	4,42(7,92)	0,107
MOC_25_1 тр., л/с	2,56(0,61)	2,68(0,09)	<0,001
MOC_25_2 тр., л/с	2,61(0,60)	2,71(0,10)	<0,001
MOC_25_3 тр., л/с	2,65(0,59)	2,74(0,11)	<0,001
MOC_25_после род., л/с	2,64(0,59)	2,72(0,11)	<0,001
MOC_50_1 тр., л/с	4,78(0,47)	4,99(0,31)	0,003
MOC_50_2 тр., л/с	4,85(0,44)	5,05(0,20)	<0,001
MOC_50_3 тр., л/с	4,89(0,44)	5,03(0,43)	0,860
MOC_50_после род., л/с	4,86(0,40)	4,88(0,82)	<0,001
MOC_75_1 тр., л/с	5,82(0,76)	6,14(0,39)	<0,001
MOC_75_2 тр., л/с	5,91(0,72)	6,17(0,39)	<0,001
MOC_75_3 тр., л/с	5,97(0,74)	6,19(0,39)	<0,001
MOC_75_после род., л/с	5,93(0,69)	6,18(0,38)	<0,001

При сравнении показателей вязкостного дыхательного сопротивления, в том числе на вдохе и на выдохе, фазового угла, установлено отсутствие статистически

значимых различий только между показателями фазового угла. Фазовый угол в первой группе даже после родов имел отрицательное значение.

При сравнительном анализе показателей ФВД в группе курильщиц с наличием пассивного курения и некурящих пациенток без пассивного курения отмечались статистически значимые различия у всех показателей во всех триместрах и после родов (таблица 40).

Таблица 40 – Сравнительный анализ показателей ФВД в группах курильщиц и некурящих пациенток в 1, 2, 3 триместрах и после родов (M(SD))

Показатель	1 группа N=53	3 группа N=74	p-значение
ОФВ1_1 тр., л	2,81(0,46)	3,39(0,30)	<0,001
ОФВ1_2 тр., л	2,88(0,44)	3,39(0,29)	<0,001
ОФВ1_3 тр., л	2,99(0,43)	3,39(0,28)	<0,001
ОФВ1_после род, л	2,95(0,47)	3,41(0,33)	<0,001
ФЖЕЛ_1 тр., л	3,74(0,36)	3,83(0,32)	0,002
ФЖЕЛ_2 тр., л	3,79(0,38)	3,82(0,31)	<0,001
ФЖЕЛ_3 тр., л	3,79(0,37)	3,80(0,31)	0,001
ФЖЕЛ_после род, л	3,79(0,33)	3,83(0,36)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ 1тр, %	70(0,10)	88(0,09)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ 2тр, %	73(0,10)	88(0,09)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ 3тр, %	76(0,08)	88(0,09)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ после род, %	79(0,09)	88(0,10)	<0,001
RFO_1 тр., кПа/л/с	0,46(0,07)	0,26(0,09)	<0,001
RFO_2 тр., кПа/л/с	0,45(0,08)	0,25(0,07)	<0,001
RFO_3 тр., кПа/л/с	0,41(0,06)	0,25(0,07)	<0,001
RFO_после род., кПа/л/с	0,41(0,06)	0,24(0,08)	<0,001
RIN_1 тр., кПа/л/с	0,43(0,07)	0,23(0,07)	<0,001
RIN_2 тр., кПа/л/с	0,41(0,07)	0,22(0,09)	<0,001
RIN_3 тр., кПа/л/с	0,39(0,07)	0,22(0,07)	<0,001
RIN_после род, кПа/л/с	0,38(0,06)	0,21(0,08)	<0,001
REX_1 тр., кПа/л/с	0,40(0,08)	0,20(0,07)	0,001

Продолжение таблицы 40

1	2	3	4
REX_2 тр., кПа/л/с	0,38(0,07)	0,19(0,08)	<0,001
REX_3 тр., кПа/л/с	0,36(0,07)	0,19(0,11)	<0,001
REX_ после род.,кПа/л/с	0,35(0,06)	0,19(0,08)	<0,001
RHI_1 тр., °	-12,30(10,27)	14,86(11,86)	0,005
RHI_2 тр., °	-11,39(9,82)	14,84(12,16)	0,009
RHI_3 тр., °	-7,67(9,94)	15,39(12,50)	0,002
RHI_ после род., °	-5,91(9,82)	15,39(11,82)	0,007
МОС_25_1 тр.,л/с	2,56(0,61)	2,81(0,29)	<0,001
МОС_25_2 тр., л/с	2,61(0,60)	2,81(0,25)	<0,001
МОС_25_3 тр., л/с	2,65(0,59)	2,79(0,25)	<0,001
МОС_25_ после род., л/с	2,64(0,59)	2,82(0,28)	<0,001
МОС_50_1 тр., л/с	4,78(0,47)	5,14(0,40)	<0,001
МОС_50_2 тр.,л/с	4,85(0,44)	5,13(0,62)	<0,001
МОС_50_3 тр.,л/с	4,89(0,44)	5,12(0,46)	0,002
МОС_50_ после род., л/с	4,86(0,40)	5,07(0,47)	<0,001
МОС_75_1 тр., л/с	5,82(0,76)	6,26(0,60)	<0,001
МОС_75_2 тр., л/с	5,91(0,72)	6,26(0,66)	<0,001
МОС_75_3 тр., л/с	5,97(0,74)	6,19(0,56)	<0,001
МОС_75_ после род.,л/с	5,93(0,69)	6,23(0,49)	<0,001

Результаты анализа величин ФВД еще раз подтвердили влияние табакокурения на изменение растяжимости легочной ткани, снижение бронхиальной проходимости и, как следствие, появление клинических симптомов ХОБЛ.

Сопоставляя показатели ФВД в группах курящих и некурящих пациенток, наблюдалась статистически значимая разница между объемными и скоростными показателями в каждом триместре и после родов (таблица 41). Сравнения показателей проводили в группах пациенток: одной –только с активным курением, второй – только с пассивным.

Таблица 41 – Сравнительный анализ показателей ФВД в группах курильщиц и некурящих пациенток в 1, 2, 3 триместрах и после родов (M(SD))

Показатель	2 группа N=54	4 группа N=62	p-значение
1	2	3	4
ОФВ1_1 тр., л	2,67(0,43)	3,15(0,18)	<0,001
ОФВ1_2 тр., л	2,72(0,43)	3,20(0,18)	<0,001
ОФВ1_3 тр., л	2,80(0,40)	3,23(0,18)	<0,001
ОФВ1_после род, л	2,79(0,43)	3,23(0,18)	<0,001
ФЖЕЛ_1 тр., л	3,62(0,35)	3,80(0,40)	0,004
ФЖЕЛ_2 тр., л	3,62(0,34)	3,75(0,22)	<0,001
ФЖЕЛ_3 тр., л	3,66(0,31)	3,74(0,23)	0,001
ФЖЕЛ_после род, л	3,69(0,33)	3,85(0,57)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ 1тр, %	70(0,09)	84(0,02)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ 2тр, %	74(0,09)	85(0,02)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ 3тр, %	77(0,09)	86(0,03)	<0,001
ОФВ1/ФЖЕЛ после род, %	79(0,10)	86(0,02)	<0,001
RFO_1 тр., кПа/л/с	0,46(0,09)	0,39(0,04)	<0,001
RFO_2 тр., кПа/л/с	0,45(0,07)	0,39(0,04)	<0,001
RFO_3 тр., кПа/л/с	0,42(0,07)	0,37(0,04)	<0,001
RFO_после род., кПа/л/с	0,41(0,08)	0,36(0,03)	<0,001
RIN_1 тр., кПа/л/с	0,43(0,07)	0,38(0,04)	<0,001
RIN_2 тр., кПа/л/с	0,43(0,09)	0,36(0,04)	<0,001
RIN_3 тр., кПа/л/с	0,39(0,07)	0,35(0,04)	<0,001
RIN_после род, кПа/л/с	0,39(0,08)	0,34(0,04)	<0,001
REX_1 тр., кПа/л/с	0,40(0,07)	0,35(0,04)	0,001
REX_2 тр., кПа/л/с	0,39(0,08)	0,39(0,39)	<0,001
REX_3 тр., кПа/л/с	0,38(0,11)	0,33(0,05)	<0,001
REX_после род.,кПа/л/с	0,36(0,08)	0,31(0,04)	<0,001
RHI_1 тр., °	-14,10(11,86)	-8,58(8,62)	0,658
RHI_2 тр., °	-11,95(12,16)	-4,69(9,09)	0,621
RHI_3 тр., °	-8,16(12,50)	-0,50(9,61)	0,741
RHI_после род., °	-4,39(11,82)	4,42(7,92)	0,661

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4
МОС_25_1 тр., л/с	2,40(0,29)	2,68(0,09)	0,000
МОС_25_2 тр., л/с	2,47(0,25)	2,71(0,10)	<0,001
МОС_25_3 тр., л/с	2,52(0,25)	2,74(0,11)	<0,001
МОС_25_ после род., л/с	2,51(0,28)	2,72(0,11)	<0,001
МОС_50_1 тр., л/с	4,69(0,40)	4,99(0,31)	0,003
МОС_50_2 тр., л/с	4,73(0,62)	5,05(0,20)	<0,001
МОС_50_3 тр., л/с	4,76(0,46)	5,03(0,43)	0,044
МОС_50_ после род., л/с	4,72(0,47)	4,88(0,82)	<0,001
МОС_75_1 тр., л/с	5,77(0,60)	6,14(0,39)	<0,001
МОС_75_2 тр., л/с	5,78(0,66)	6,17(0,39)	<0,001
МОС_75_3 тр., л/с	5,89(0,56)	6,19(0,39)	<0,001
МОС_75_ после род., л/с	5,93(0,49)	6,18(0,38)	<0,001

При анализе показателей вязкостного дыхательного сопротивления, в том числе на вдохе и на выдохе также выявлены высокие статистически значимые различия, однако показатели фазового угла, не имели статистически значимых различий [7].

Таким образом, можно сделать вывод, что, несмотря на изменения гормонального статуса во время беременности и улучшения объемных и скоростных показателей ФВД, имело место нестабильное состояние бронхиального просвета и сохранение сниженной эластичности легочной ткани [7].

5.3. Обзор взаимосвязи степени никотиновой зависимости и показателей исследуемых гормонов у курящих пациенток

С 2000 х годов появляется все больше работ, где специалистами разных служб во многих публикациях рассматриваются взаимосвязи никотина и гормонов коры надпочечников, щитовидной железы, тиреотропного гормона, а также половых гормонов. В публикациях Козлова А.И., Козловой М.А. дается четкое описание воздействия никотина на гормон, играющий важную роль в реакции стресса – Кортизол [94]. Во многих обзорах авторов рассматриваются влияние никотина на продукцию кортизола [91]. Уже в 2007 году Никитин Ю.П. с соавторами описали связь курения с увеличением объема щитовидной железы и изменением уровня ТТГ. Курение приводит к снижению ТТГ и формированию зоба [174]. Цзянь Ли с соавторами провели исследование влияния курения на половые гормоны и было установлено, что у женщин, которые постоянно были подвержены пассивному курению, отмечены более высокие уровни тестостерона сыворотки крови (1.7 против 1,5 нмоль/л, $p=0.010$), индекс свободных андрогенов (5.7 против 4.0, $p=0,001$), снижен уровень прогестерона (4.4 против 6.1 нмоль/л) и более низкий уровень глобулина, связывающего половые гормоны (30.1 против 35.6 нмоль/л, $p=0,031$) по сравнению с группой женщин, не подверженных пассивному курению [276]. Представленные данные свидетельствуют о снижении фертильной функции у женщин, подверженных воздействию пассивного курения. Таким образом, вышеуказанный эффект у активно курящих только усиливается. В период беременности физиологическим образом происходит рост прогестерона, что приводит к изменению субъективных эффектов никотина, а также побуждению к курению сигарет. Прогестерон усиливает подавление никотином позывов к курению, что было оценено с помощью Краткого вопросника о позывах к курению (BQSU) в исследованиях Мехмета Софуоглу с соавторами [356]. 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 42).

Таблица 42 – 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

Необходимо заметить, что максимальное значение коэффициента корреляции ($r = 0,60$) отмечено в третьем триместре, где среднее значение кортизола максимально высокое и снижалось после родов. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 18-22 [66]. Детально рассмотрев показатели корреляции, необходимо отметить некоторые особенности, которые представлены на рисунках 22, 23, 24, 25.

На рисунке 22 представлена корреляция СНЗ и кортизола у курящих пациенток в первом триместре беременности.

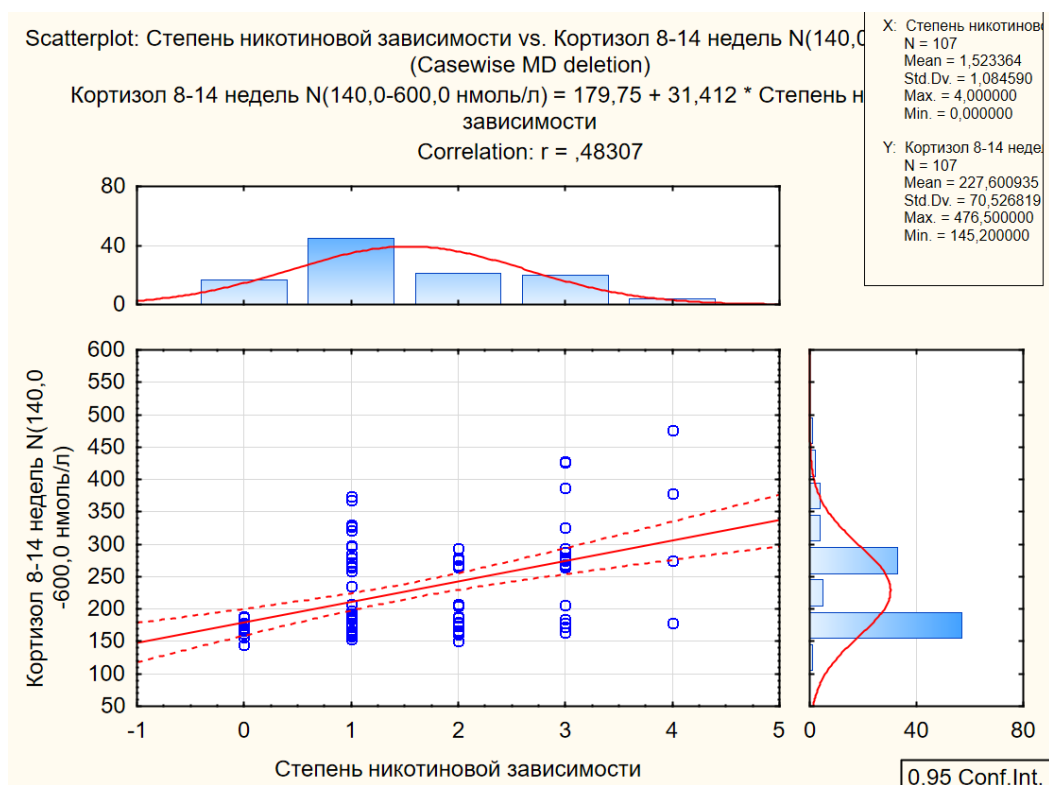


Рисунок 22 - Корреляция СНЗ и кортизола у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением

В период первого триместра выявляется прямая корреляция СНЗ и кортизола у курящих, причем начиная с нулевой степени никотиновой зависимости максимальное количество респондентов в группе с очень слабой степенью НЗ. Со средней степени НЗ до высокой количество курящих постепенно снижается. Уровень кортизола в интервале от 150 до 200 нмоль/л отмечается во всех подгруппах, начиная с нулевой и заканчивая высокой СНЗ. Однако в следующем интервале кортизола от 200 до 250 нмоль/л количество пациенток значительно меньше. В интервале от 250 до 300 нмоль/л количество наблюдаемых нами пациенток так же волнообразно увеличивается, с максимальным количеством в группе с очень слабой степенью НЗ.

Рассматривая период второго триместра, необходимо отметить, что выявляется прямая корреляция СНЗ с показателями кортизола ($r = 0,57$), при этом так же, как и в первом триместре статистически значимая (рисунок 23).

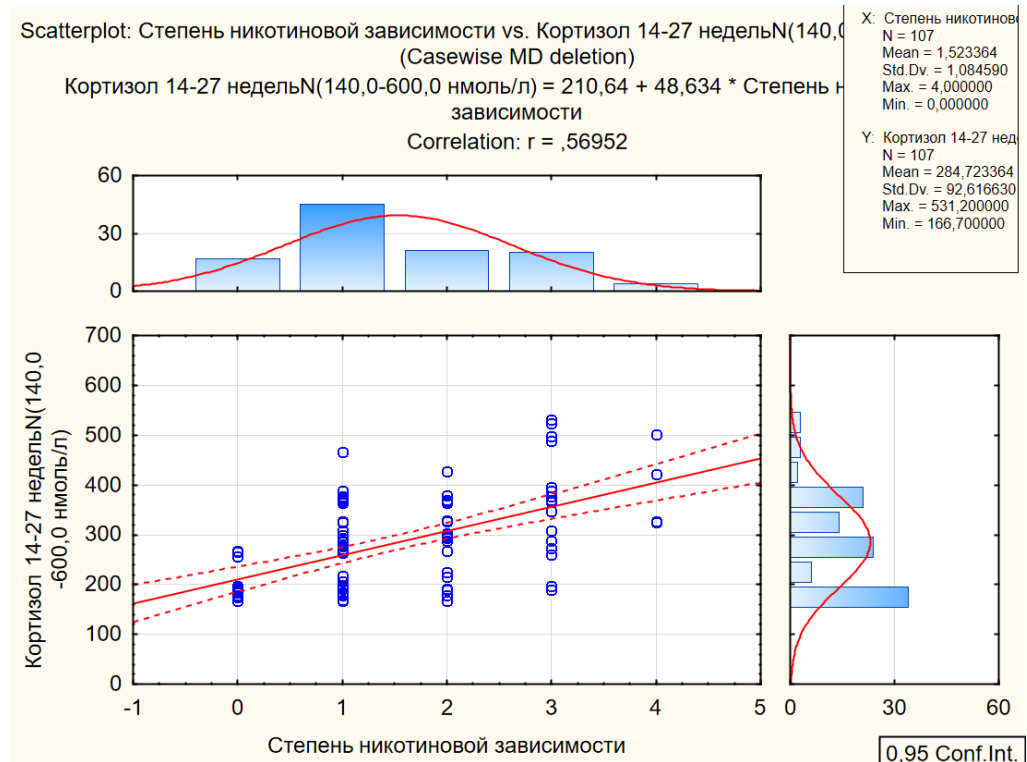


Рисунок 23 - Корреляция СНЗ и кортизола у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением

В данном временном интервале сохраняется максимально высокое количество наблюдаемых пациенток с очень слабой степенью НЗ, однако число наблюдений с уровнем кортизола в интервалах с 250 до 300 и 350 до 400 нмоль/л увеличивается, максимально поднимаясь до 450 нмоль/л.

В третьем триместре беременности у всей когорты курильщиц (N - 107) также наблюдается прямая корреляционная взаимосвязь СНЗ с показателями кортизола ($r = 0,59$) (рисунок 24). В представленном периоде наблюдения обращает внимание увеличение количества пациенток с уровня кортизола от 150 до 600 нмоль/л. При этом количество пациенток в группе с очень слабой СНЗ с уровнем кортизола от

150 до 200 нмоль/л уменьшается и переходит в подгруппы с интервалами от 350 до 600 с максимальным количеством в интервале от 450 до 500 нмоль/л.

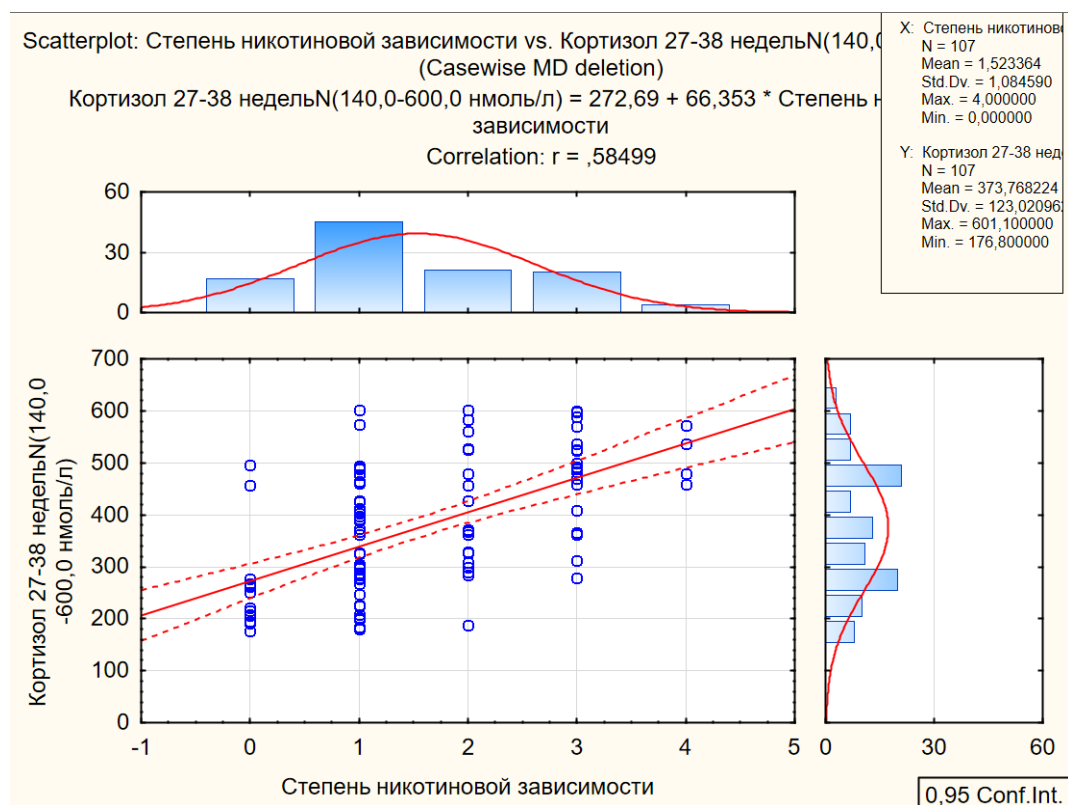


Рисунок 24 - Корреляция СНЗ и кортизола у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением

При анализе корреляции показателей степени никотиновой зависимости и кортизола у курящих женщин фертильного возраста вне гестации отмечается статистически значимая, слабая прямая корреляционная взаимосвязь, причем группирование пациенток происходит идентично периода первого триместра беременности (рисунок 25). Максимально большое количество наблюдений определяется в подгруппе с очень слабой СНЗ в интервале уровня кортизола от 150 до 200 нмоль/л. Также, как и в первом триместре, количество пациенток в последующих возрастающих интервалах кортизола уменьшается. Важно отметить, что пациенток с уровнем кортизола 600 и более нмоль/л нет. Данные изменения еще раз подтверждают предполагаемую гипотезу о увеличении уровня кортизола

как функционального состояния в период гестации и снижения во внегестационном периоде. Количество пациенток, у которых показатели кортизола максимально повышаются в третьем триместре беременности имели среднюю и высокую степень никотиновой зависимости. При этом, чем больше степень никотиновой зависимости, тем больше уровень показателей кортизола. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК – VSKM, 2023. 16 (2). 18-22 [66].

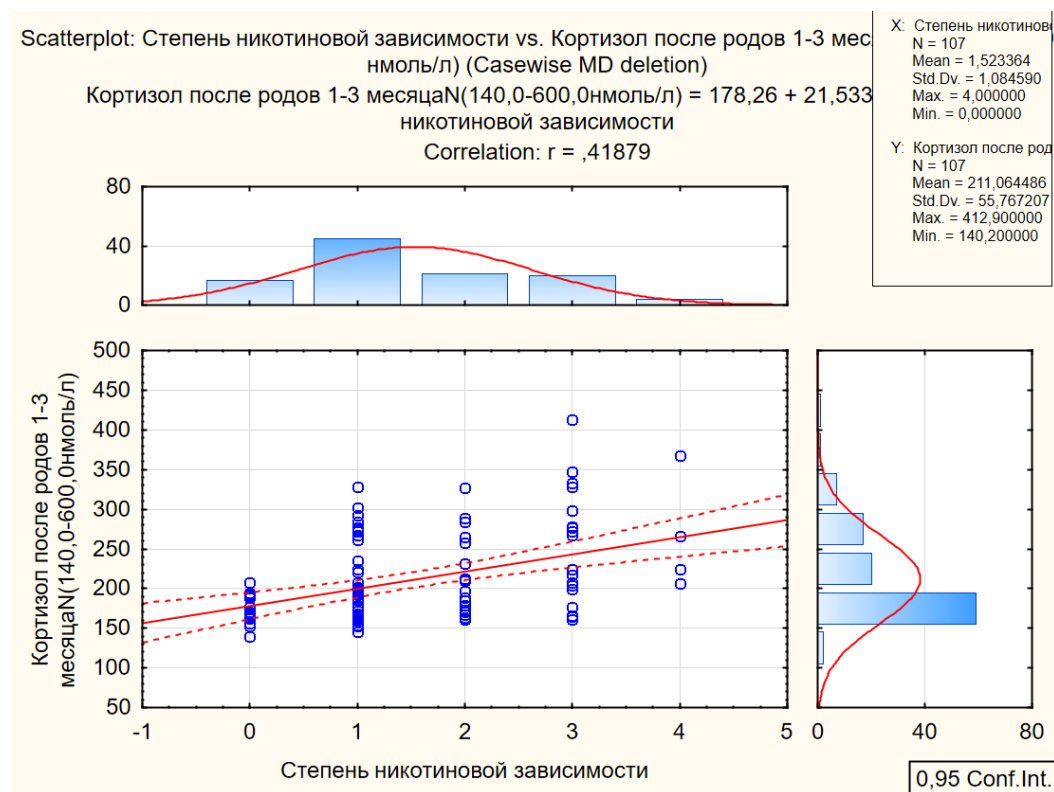


Рисунок 25 - Корреляция СНЗ и кортизола у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением

Изучая взаимосвязи степени никотиновой зависимости и прогестерона установлено, что никотиновая зависимость имела обратную корреляционную взаимосвязь с прогестероном (таблица 43).

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.

Таблица 43 – 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
1триместр	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

Рассматривая взаимосвязь степени никотиновой зависимости и адренотропного 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 ($r = -0,55$; $p = <0,05$). Следовательно, чем выше уровень АКТГ, тем ниже степень никотиновой зависимости, и, следовательно, меньше вероятность развития и прогрессии ХОБЛ (таблица 44).

Таблица 44 – Взаимосвязь СНЗ и показателей АКТГ в популяции курящих пациенток

Ранговые корреляции Спирмена					
Период	Показатель	Число набл.	Коэффициент Спирмена R	t(N-107)	p-значение
1триместр	СНЗ и АКТГ_	107	-0,30	-4,89	<0,05

Продолжение таблицы 44

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 степени никотиновой зависимости и гормонов гипофиза (ТТГ) в период гестации и вне ее установлено, что гормоны гипофиза и степень никотиновой зависимости имели среднюю обратную корреляционную взаимосвязь (таблица 45) Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 18-22 [66].

Таблица 45 – 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 степени никотиновой зависимости, а, следовательно, снижение риска развития хронической обструктивной болезни легких.

Рассматривая взаимосвязь свободного тироксина и степени никотиновой зависимости 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 45). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 18-22 [66].

В ходе исследования установлена средняя прямая корреляционная взаимосвязь между сТ4 и никотиновой зависимостью, что свидетельствовало о вероятности роста показателей свободного тироксина при увеличении степени никотиновой зависимости. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110].

Таким образом, представленные данные предполагают о наличии у курильщиц статистически значимой и весьма плотной связи степени никотиновой зависимости 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.

Подводя итоги вышесказанному, необходимо еще раз отметить, в обеих группах курильщиц были пациентки, у которых при наличии одного из клинических проявлений хронической обструктивной болезни легких показатели функции внешнего дыхания не опускались ниже минимального значения референтного интервала [7]. При проведении пневмотахометрии у данных пациенток определялись выраженные изменения показателей вязкостного дыхательного сопротивления, что может свидетельствовать об изменении механики дыхания, повышении эндобронхиального сопротивления и снижении эластичности легочной ткани.

В ходе изучения мотивации отказа от курения, нами было установлено, что в подгруппах более старшего возраста количество мотивированных отказаться от курения значительно меньше. Можно предположить, что это связано с более длительным периодом употребления табака и наличием сформировавшейся зависимости. Данные выводы опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109]. Кроме того, пациентки более молодого возраста при наличии первой и желанной беременности были склонны к отказу от курения на период беременности, либо на полный отказ от курения.

Пассивное курение в дополнение к активному курению влияет на усиление СНЗ и ускорение процесса формирования степени тяжести ХОБЛ. Данные выводы опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

Итоги корреляционного анализа изучаемых гормонов и степени никотиновой зависимости указывают о наличии у курильщиц статистически значимой и весьма плотной связи степени никотиновой зависимости с результатами исследуемых гормонов во всех триместрах беременности и в части некоторых после родов, однако максимальные значения уровней ранговой корреляции Спирмена у каждого гормона выявлены именно в третьем триместре. Связано это с тем, что именно в

третьем триместре беременности происходил максимальный рост показателей всех изучаемых гормонов, даже если на начальном этапе беременности показатель мог быть меньше нижней границы референтного интервала, как в случае с тиреотропным гормоном. Данные заключения опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16 (2). 18-22 [66].

Таким образом, с повышением уровня анализируемых показателей гормонов происходило уменьшение степени НЗ, а, следовательно, снижение рисков формирования и прогрессии ХОБЛ у курящих женщин фертильного возраста. Данные выводы опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110].

5.4. Анализ корреляции степени никотиновой зависимости и величин функции внешнего дыхания у наблюдаемых курильщиц

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 [58].

Анализируя взаимосвязь степени никотиновой зависимости и ОФВ1, установлено, что степень никотиновой зависимости имела достаточно тесную корреляционную взаимосвязь с ОФВ1. Данные результаты изложены в публикациях журнала Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. 2023 [272, 273, 274, 275].

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 46). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 18-22 [66].

Для более детального анализа взаимосвязи СНЗ с ОФВ1 в каждом временном промежутке выполнена визуализация в виде графиков, где отмечены некоторые особенности. На рисунке 26 представлена корреляция СНЗ и ОФВ1 у курильщиц в первом триместре беременности.

Таблица 46 – 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

В период первого триместра выявляется статистически значимая, обратная, весьма плотная корреляция СНЗ и ОФВ1 у курильщиц, причем начиная с нулевой степени никотиновой зависимости максимальное количество отмечается респондентов в группе с очень слабой степенью НЗ. Со средней степени НЗ до высокой количество курильщиц постепенно снижается. Показатели ОФВ1 в интервале от 2,2 до 2,4 л/с отмечаются во всех подгруппах, начиная с очень слабой и заканчивая высокой СНЗ - в единичных случаях. У пациенток с отсутствием СНЗ

показатели ОФВ1 имеют разбег от 2,8 до 3,4 л/с. При повышении СНЗ распределение ОФВ1 происходит в сторону снижения.

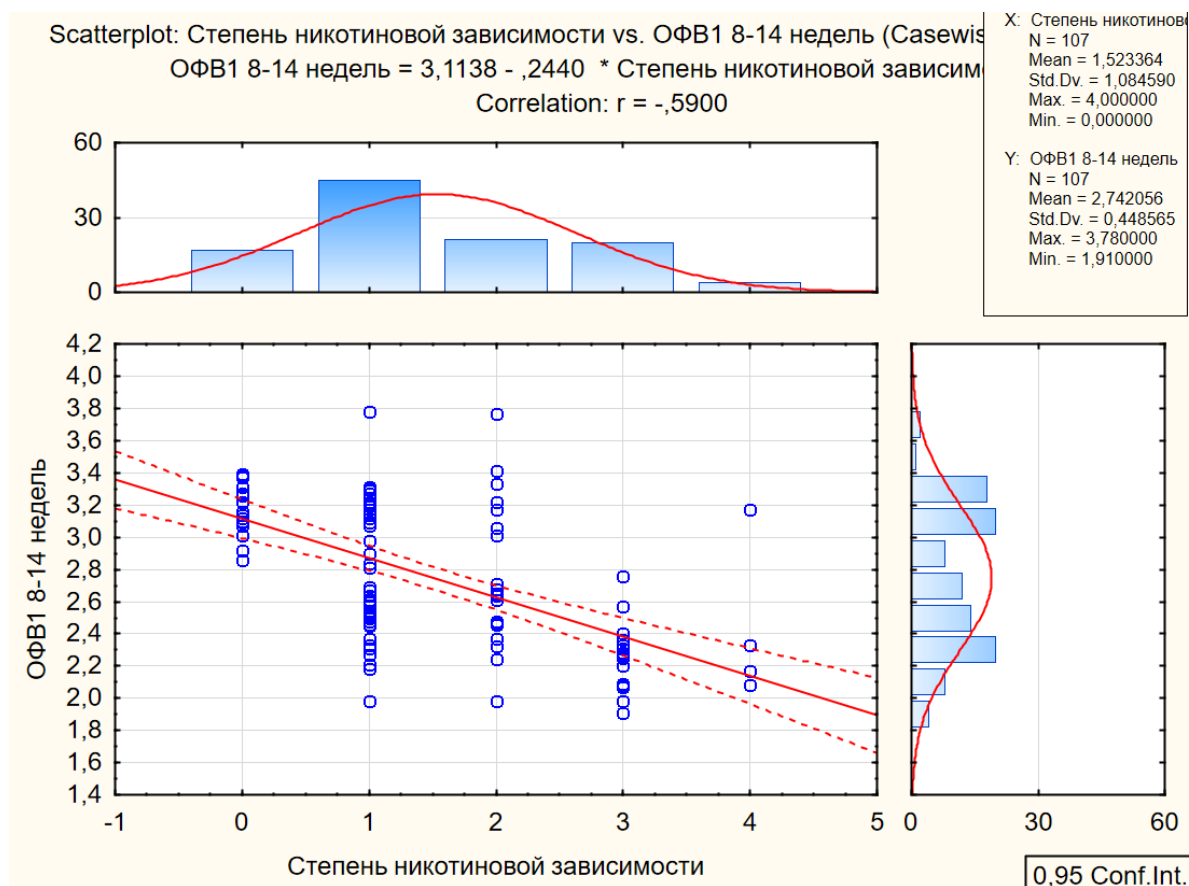


Рисунок 26 - Корреляция СНЗ и ОФВ1 у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением в первый триместр гестации

Во втором триместре определяется схожая картина с первым триместром. Определяется статистически значимая обратная, достаточно плотная корреляция ($r = -0,57$; $p < 0,05$) СНЗ с ОФВ1, причем максимальное количество респондентов относится к группе с очень слабой степенью НЗ и распределение в ней по ОФВ1 начинается от 2,0 л/с, волнообразно поднимаясь до 3,8 л/с.

Анализируя максимальную концентрацию пациенток по степени НЗ и ОФВ1, с высокими цифрами скоростного показателя ФВД, необходимо отметить, что в

нулевой степени НЗ показатели ОФВ1 максимальны (3,4-3,6 л/с) и с каждым повышением степени идет его снижение (рисунок 27).

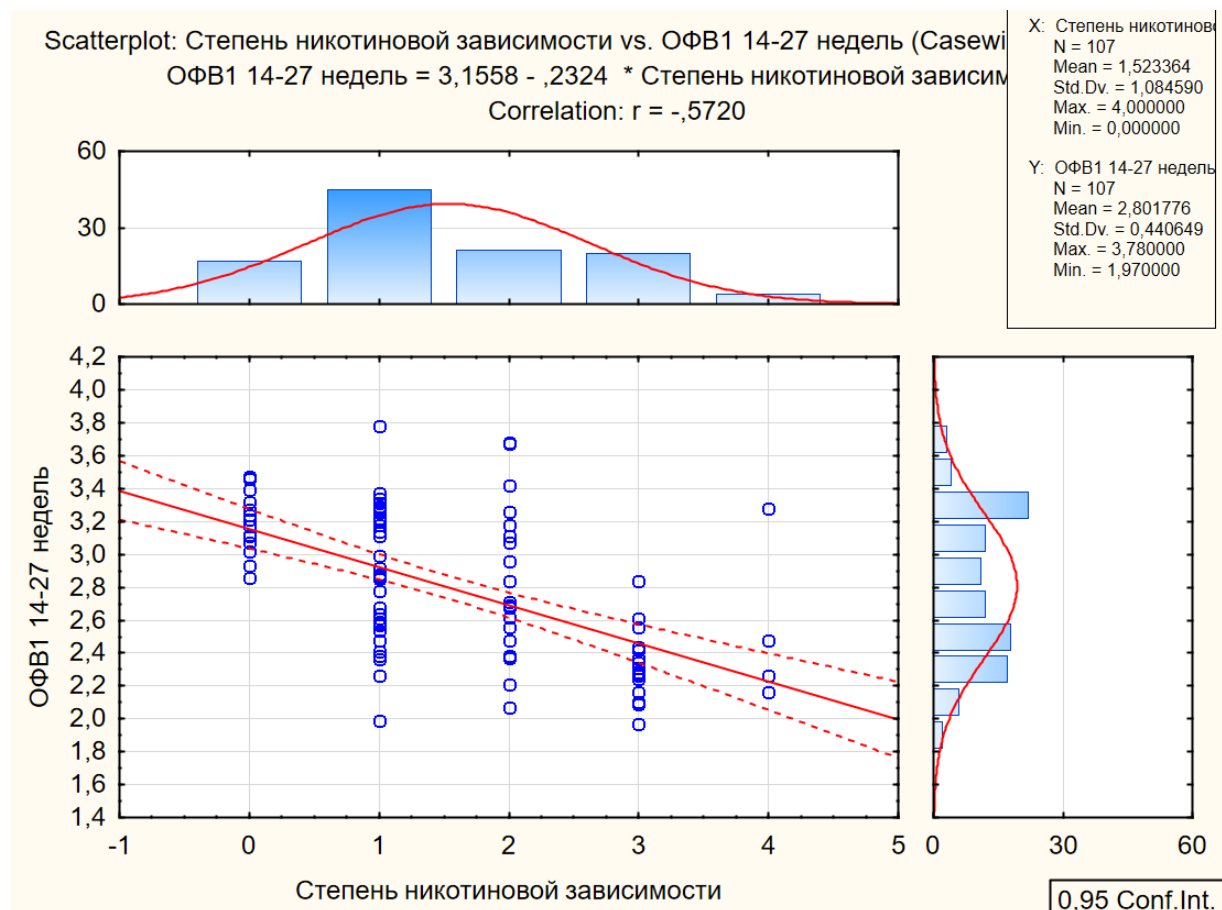


Рисунок 27 - Корреляция СНЗ и ОФВ1 у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением во второй триместр гестации

В период третьего триместра гестации также выявляется обратная, весьма плотная корреляция ($r = -0,51$; $p < 0,05$) СНЗ и объемом форсированного выдоха в первую секунду (рисунок 28). Ситуация с распределением показателей ОФВ1 схожа с представленными данными выше. Однако количество пациенток с показателями ОФВ1 в диапазоне 3,2-3,4 л/с в нулевой и очень слабой СНЗ и 2,6-2,8 л/с очень слабой, слабой и средней СНЗ выравниваются.

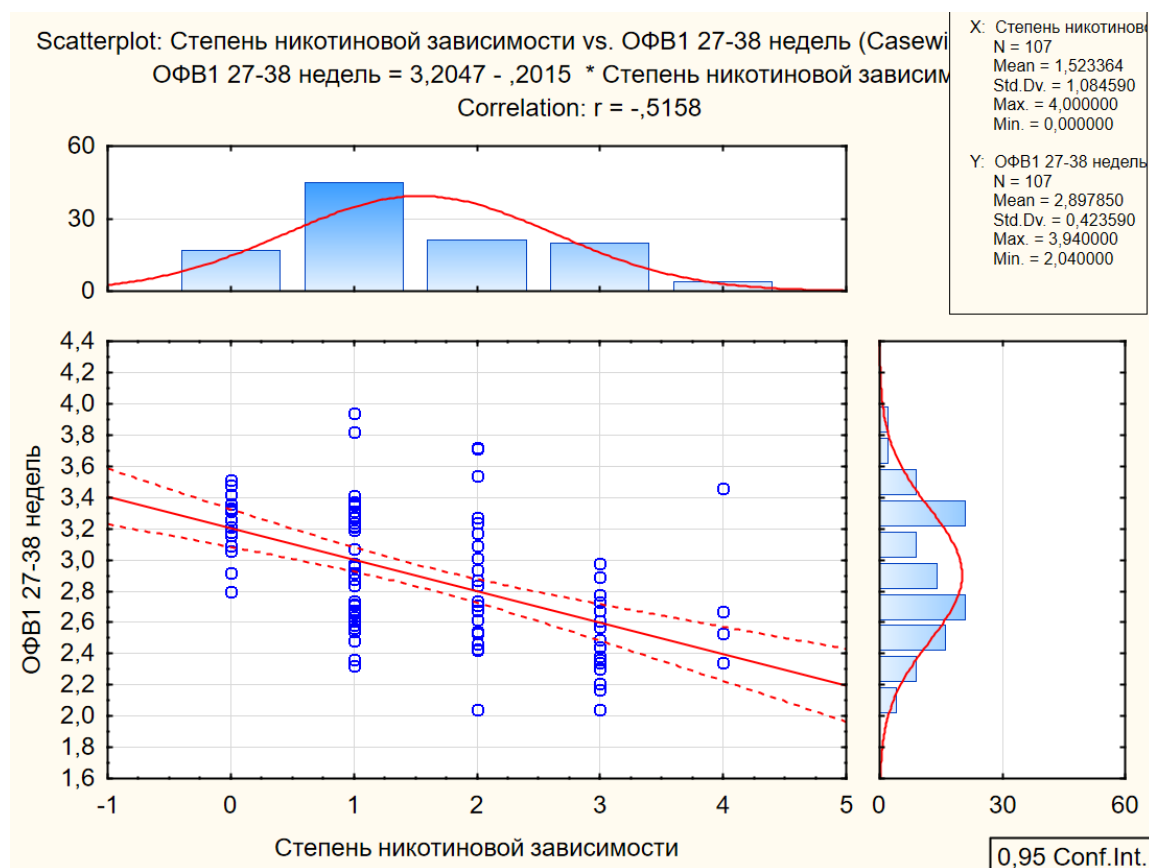


Рисунок 28 - Корреляция СНЗ и ОФВ1 у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением в третий триместр гестации

В периоде вне гестации выявляется обратная, весьма плотная корреляция ($r = -0,47$; $p < 0,05$) СНЗ и объемом форсированного выдоха в первую секунду (рисунок 29). В периоде вне гестации наблюдается группирование показателей ОФВ1 в три основных интервала – 2,0-2,5; 2,5-3,0; 3,0-3,5 л/с. При чем, чем выше степень никотиновой зависимости, тем ниже показатели ОФВ1, что еще раз подтверждает гипотезу о влиянии никотиновой зависимости на формирование и прогноз ХОБЛ у пациентов молодого возраста.

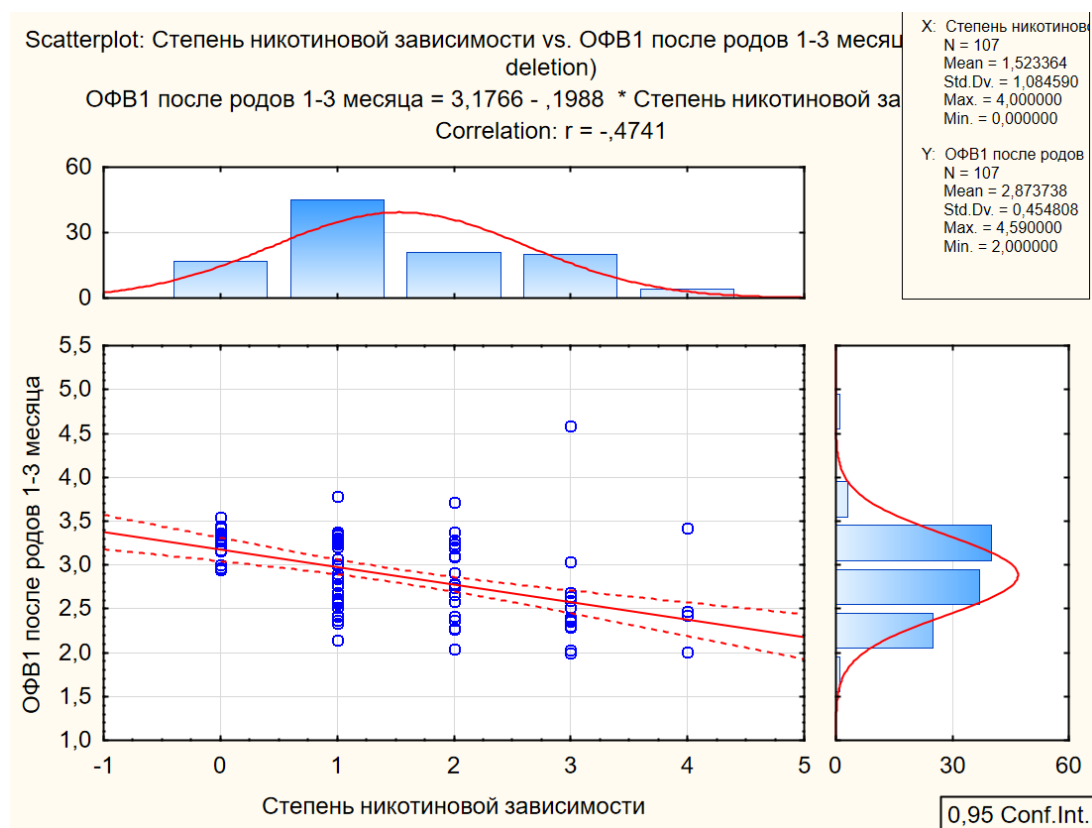


Рисунок 29 - Корреляция СНЗ и ОФВ1 у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением вне гестации

Рассматривая взаимосвязи показателей степени никотиновой зависимости и ФВД, необходимо отметить, что степень никотиновой зависимости имела достаточно тесную корреляционную взаимосвязь с объемным показателем - форсированной жизненной емкостью легких (таблица 47). 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.

После родов данный показатель возвращался на исходный уровень. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16 (2). 18-22 [66].

Таблица 47 – Взаимосвязь СНЗ и ФЖЕЛ у курящих пациенток

Ранговые корреляции Спирмена					
ПД попарно удалены					
Период	Показатель	Число набл.	Коэф. Спирмена R	t(N-107)	p-значение
1 триместр	СНЗ и ФЖЕЛ	107	-0,30	-4,89	<0,05
2 триместр	СНЗ и ФЖЕЛ	107	-0,47	-8,37	<0,05
3 триместр	СНЗ и ФЖЕЛ	107	-0,55	-10,26	<0,05
После род	СНЗ и ФЖЕЛ	107	-0,30	-4,81	<0,05
Группа контр	СНЗ и ФЖЕЛ	0			

Индекс Генслера 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 (таблица 48). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемым ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 18-22 [66].

Таблица 48 – Взаимосвязь СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ у курящих пациенток

Ранговые корреляции Спирмена					
ПД попарно удалены					
Период	Показатель	Число набл.	Спирмена R		
				t(N-107)	p-значение
1	2	3	4	5	6
1 триместр	СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ	107	-0,68	-9,93	<0,05
2 триместр	СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ	107	-0,67	-12,25	<0,05
3 триместр	СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ	107	-0,61	-15,02	<0,05
После род	СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ	107	-0,63	-8,37	<0,05
Группа контр	СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ	0			

Для более детального анализа взаимосвязи СНЗ с ОФВ1/ФЖЕЛ в каждом временном промежутке выполнена визуализация в виде графиков, где отмечены некоторые особенности.

На рисунке 30 представлена корреляция СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ у курильщиц в первом триместре. Максимальный пул курильщиц определялся со слабой СНЗ, при этом при увеличении степени никотиновой зависимости снижается ОФВ1/ФЖЕЛ и, соответственно снижается количество наблюдаемых пациенток в более высоких степенях НЗ.

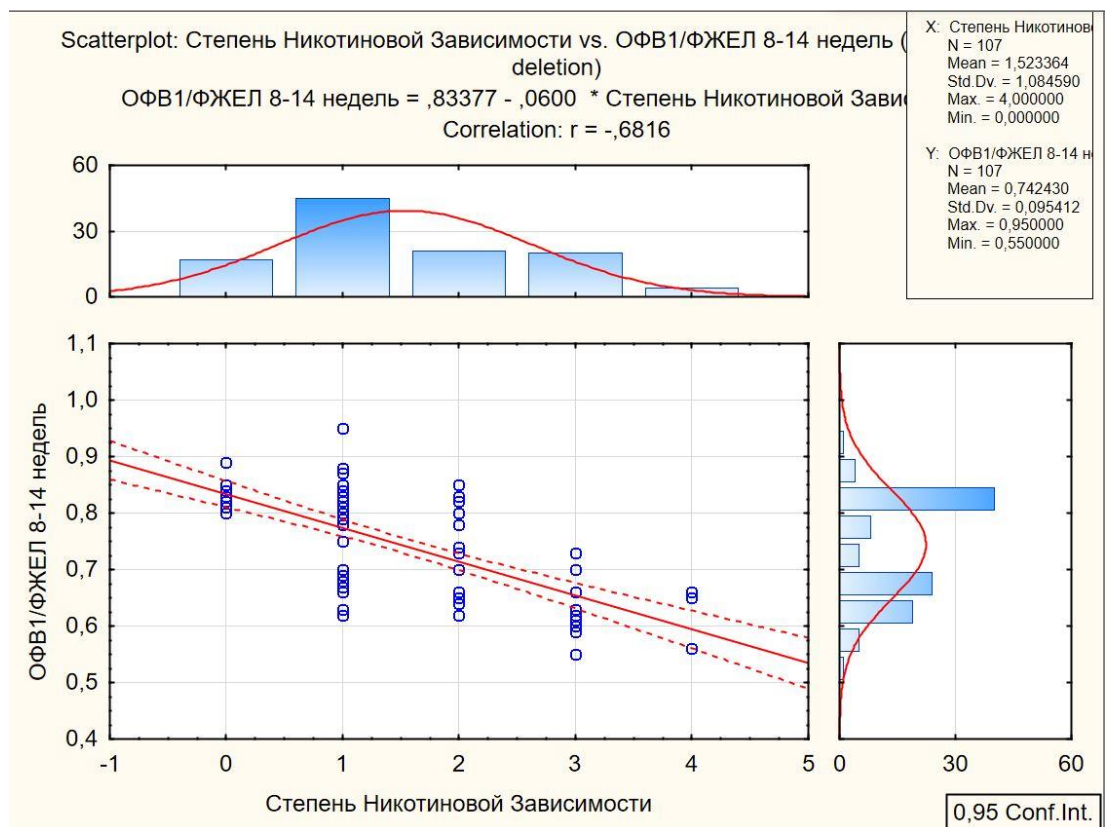


Рисунок 30 - Корреляция СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением в первом триместре гестации

Такая тенденция сохраняется во всех временных периодах (рисунок 31). Необходимо отметить, что ранговая корреляция СНЗ во втором триместре

Спирмена также отрицательна и достаточно плотна с высокой статистически значимой достоверностью с ОФВ1/ФЖЕЛ.

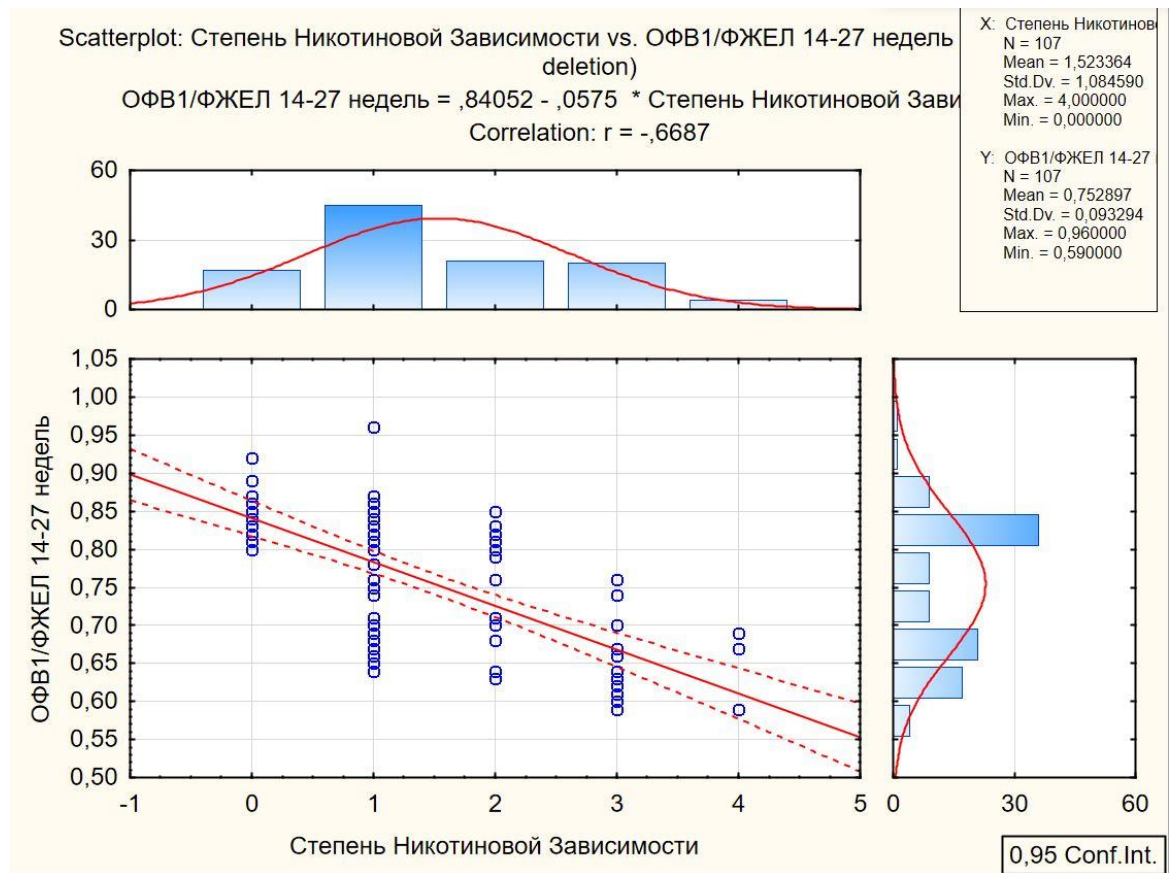


Рисунок 31 - Корреляция СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением во втором триместре гестации

Абсолютно схожая ситуация наблюдается в третьем триместре (рисунок 32) и в периоде вне гестации (рисунок 33).

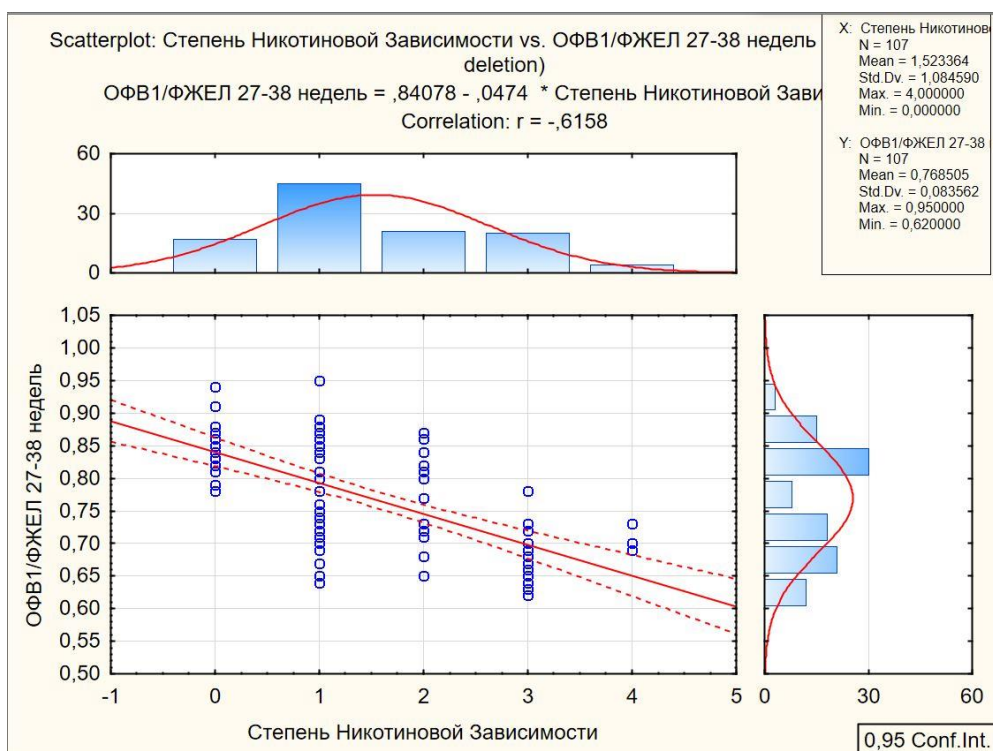


Рисунок 32 - Корреляция СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением в третьем триместре гестации

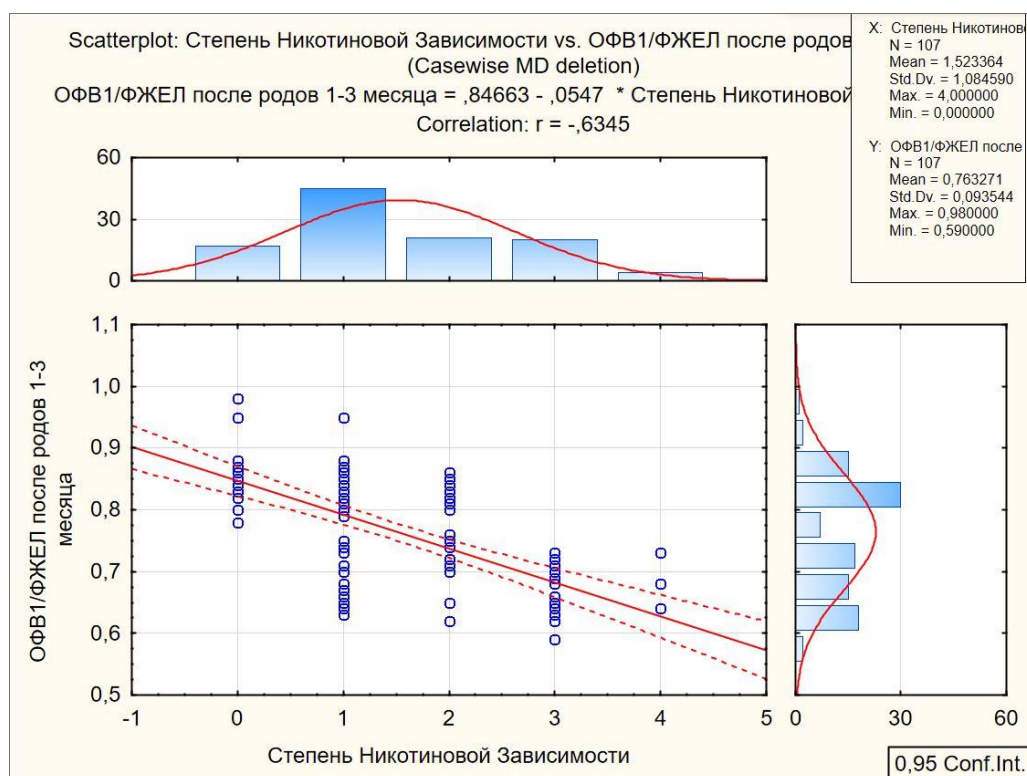


Рисунок 33 - Корреляция СНЗ и ОФВ1/ФЖЕЛ у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением вне гестации

Анализ взаимосвязи никотиновой зависимости и вязкостного дыхательного сопротивления (RFO) представлен на таблице 49. Установлена средняя прямая корреляционная взаимосвязь СНЗ со значениями вязкостного дыхательного сопротивления по F. Simm.

Таблица 49 – Взаимосвязь СНЗ и вязкостного дыхательного сопротивления у курящих женщин

Ранговые корреляции Спирмена					
ПД попарно удалены					
Период	Показатель	Число набл.	Коэффициент Спирмена R	t(N-107)	p-значение
1 триместр	СНЗ и RFO	107	0,39	5,96	<0,05
2 триместр	СНЗ и RFO	107	0,41	5,88	<0,05
3 триместр	СНЗ и RFO	107	0,37	4,66	<0,05
После род	СНЗ и RFO	107	0,41	3,25	<0,05
Группа контр	СНЗ и RFO	0			
1 триместр	СНЗ и RIN	107	0,39	6,12	<0,05
2 триместр	СНЗ и RIN	107	0,36	5,99	<0,05
3 триместр	СНЗ и RIN	107	0,31	5,45	<0,05
После род	СНЗ и RIN	107	0,16	2,51	<0,05
Группа контр	СНЗ и RIN	0			
1 триместр	СНЗ и REX	107	0,47	8,31	<0,05
2 триместр	СНЗ и REX	107	0,36	7,99	<0,05
3 триместр	СНЗ и REX	107	0,31	7,65	<0,05
После род	СНЗ и REX	107	0,25	7,88	<0,05
Группа контр	СНЗ и REX	0			
1 триместр	СНЗ и RHI	107	-0,36	5,28	<0,05
2 триместр	СНЗ и RHI	107	-0,30	5,16	<0,05
3 триместр	СНЗ и RHI	107	-0,23	5,01	<0,05
После род	СНЗ и RHI	107	-0,14	2,01	<0,05
Группа контр	СНЗ и RHI	0			

RFO обладал средней прямой корреляционной взаимосвязью со степенью никотиновой зависимости, причем все зарегистрированные цифры показателя ранговой корреляции Спирмена практически одинаковы в каждом триместре беременности ($r = 0,37-0,41$; $p = <0,05$), и вне гестации, что соответствует снижению данного показателя при снижении степени никотиновой зависимости. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 18-22 [66].

Для более детального анализа взаимосвязи степени никотиновой зависимости с вязкостным дыхательным сопротивлением в каждом временном промежутке выполнена визуализация в виде графиков, где отмечены некоторые особенности. На рисунке 34 представлена корреляция степени никотиновой зависимости и вязкостного дыхательного сопротивления у курильщиц в первом триместре беременности. Максимальный пул наблюдаемых определяется со слабой СНЗ с показателем RFO от 0,4 до 0,5.

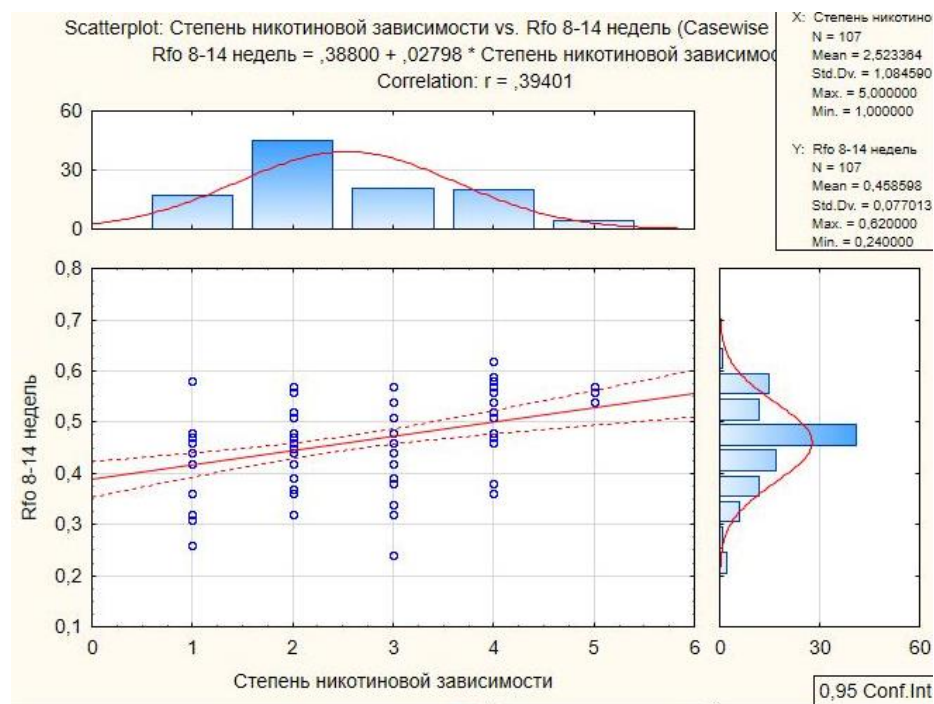


Рисунок 34 - Корреляция СНЗ и RFO у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением в первом триместре

В каждом наблюдаемом периоде вязкостное дыхательное сопротивление изменялось, причем, начиная со слабой СНЗ отмечалось равномерное распределение наблюдаемых в интервалах RFO от 0,4 до 0,6 (рисунок 35).

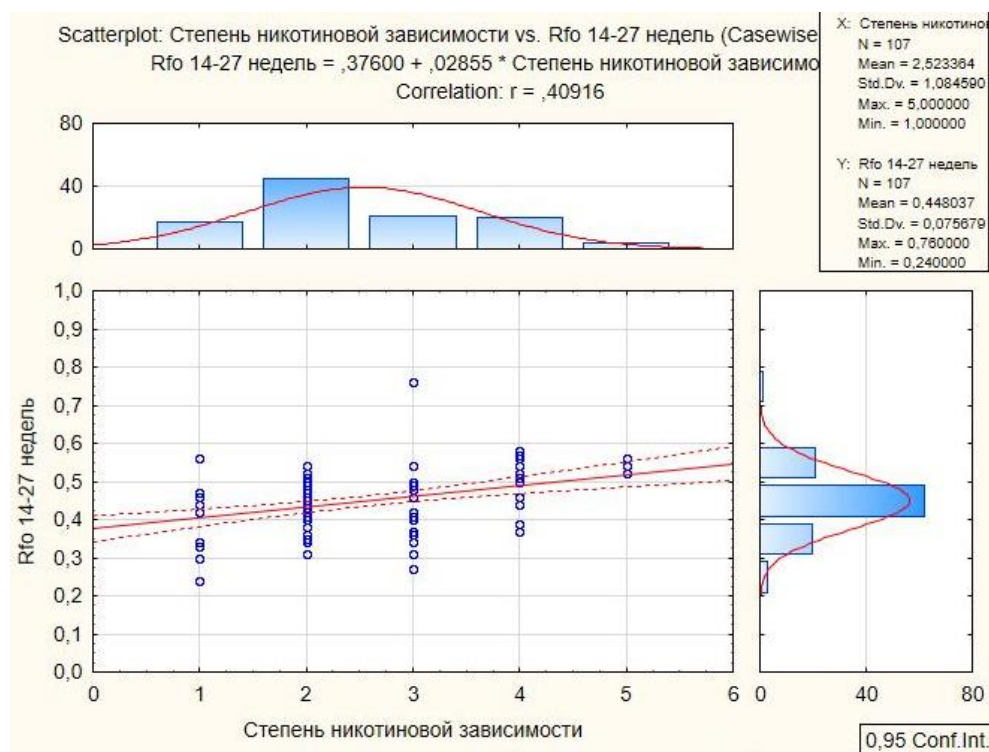


Рисунок 35 - Корреляция СНЗ и RFO у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением во втором триместре

С каждым последующим периодом наблюдения происходило снижение показателя RFO и максимальное количество респондентов отмечалось в интервалах – 0,3 – 0,4 (рисунок 36). В периоде наблюдения курильщиц вне гестации отмечено, что происходило выравнивание количества пациенток в интервалах RFO - 0,35 – 0,40, 0,40 – 0,45, 0,45 – 0,50 (рисунок 37).

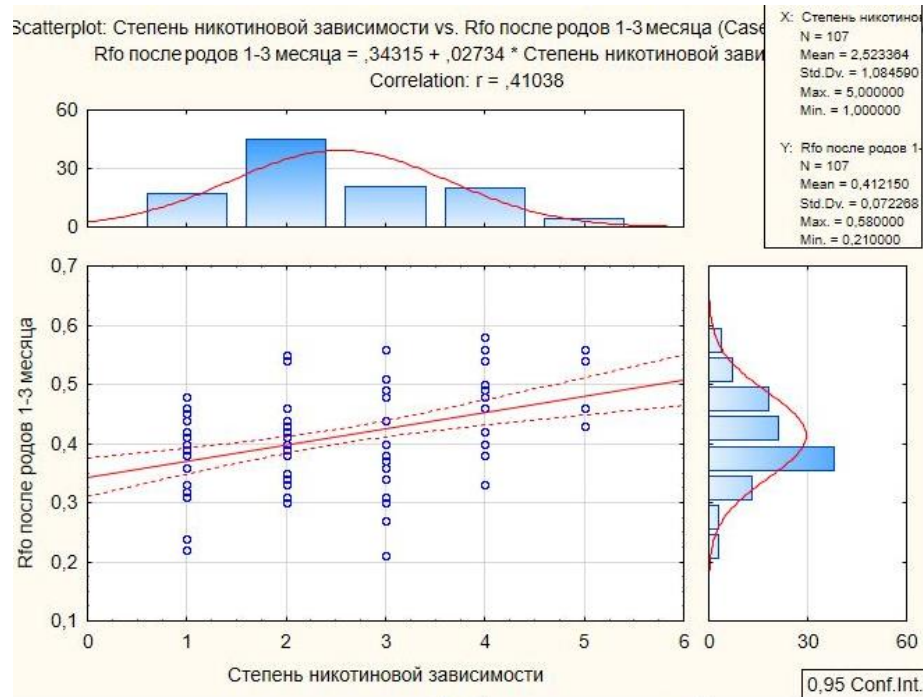


Рисунок 36 - Корреляция СНЗ и RFO у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением в третьем триместре

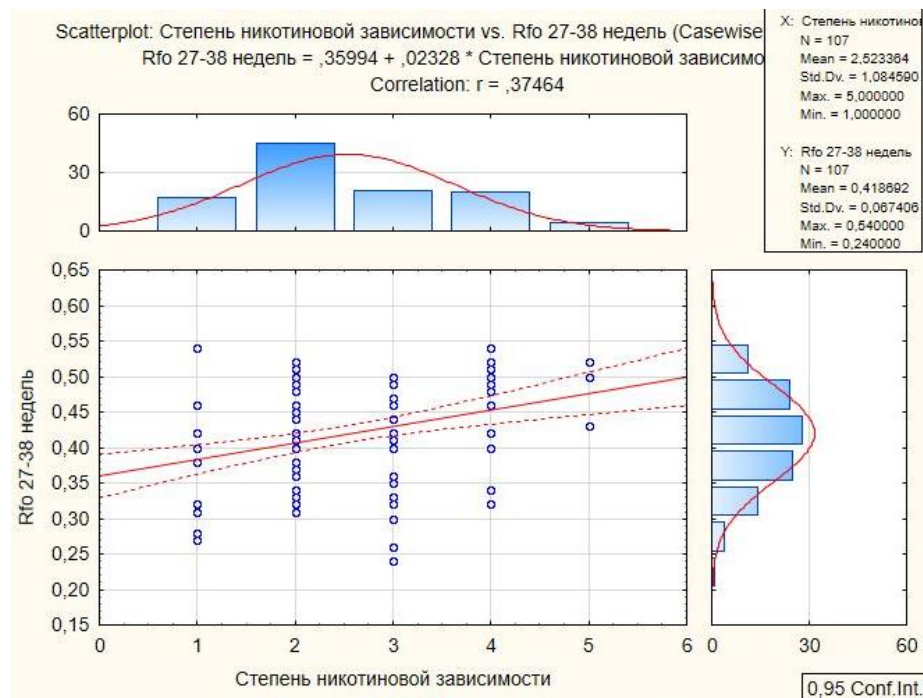


Рисунок 37 - Корреляция СНЗ и RFO у курящих пациенток в группах с активным и пассивным курением в третьем триместре

Таким образом, можно сделать вывод, что уменьшение степени никотиновой зависимости снижает эндобронхиальное сопротивление и повышает эластичность

легочной ткани. Анализ показателей максимального RFO на конце вдоха при спокойном дыхании (RIN) и максимального RFO на конце выдоха (REX) определил, что, начиная со второго триместра показатели увеличиваются, сохраняя среднюю прямую корреляционную взаимосвязь со степенью НЗ, максимально высокую в конце выдоха, что еще раз подтверждает связь курения с развитием обструкции и увеличением эндобронхиального сопротивления в конце вдоха. Данные результаты изложены в публикациях журнала Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. 2023. [273, 273, 274, 275].

Фазовый угол (RHI) имел среднюю, ближе к низкой, обратную корреляционную взаимосвязь со степенью никотиновой зависимости, максимально высокую в первом триместре ($r = -0,36$; $p < 0,05$), что может свидетельствовать о наличии вероятности патологического изменения дыхания у курильщиц, с формированием механизма повышения эндобронхиального сопротивления и снижения эластичности легочной ткани.

С каждым триместром данный показатель изменялся, стремясь к норме, на фоне снижения степени никотиновой зависимости, что связано с уменьшением уровня бронхиального сопротивления.

При анализе взаимосвязи степени никотиновой зависимости и скоростных показателей МОС 25 –МОС 75 (таблица 50), установлена обратная средняя корреляционная взаимосвязь с МОС 25 с максимальным значением показателя в третьем триместре ($r = -0,44$; $p < 0,05$), обратная высокая корреляционная взаимосвязь с МОС 50 с максимальным значением показателя в третьем триместре ($r = -0,60$; $p < 0,05$) и обратная средняя корреляционная взаимосвязь с МОС 75 с максимальным значением показателя в третьем триместре ($r = -0,44$; $p < 0,05$). Вышеуказанные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 18-22 [66].

Таблица 50 – Взаимосвязь степени никотиновой зависимости и скоростных показателей на уровне крупных, средних и мелких бронхов у курящих пациенток

Ранговые корреляции Спирмена					
ПД попарно удалены					
Период	Показатель	Число набл.	Коэффициент Спирмена R	t(N-2)	p-значение
1 триместр	СНЗ и МОС_25	107	-0,33	-4,65	<0,05
2 триместр	СНЗ и МОС_25	107	-0,38	-4,98	<0,05
3 триместр	СНЗ и МОС_25	107	-0,44	-5,11	<0,05
После род	СНЗ и МОС_25	107	0,35	-4,87	<0,05
Группа контр.	СНЗ и МОС_25	0			
1 триместр	СНЗ и МОС_50	107	-0,46	-6,66	<0,05
2 триместр	СНЗ и МОС_50	107	-0,51	-6,87	<0,05
3 триместр	СНЗ и МОС_50	107	-0,60	-6,91	<0,05
После род	СНЗ и МОС_50	107	-0,46	-5,41	<0,05
Группа контр.	СНЗ и МОС_50	0			
1 триместр	СНЗ и МОС_75	107	-0,36	-4,21	<0,05
2 триместр	СНЗ и МОС_75	107	-0,39	-4,65	<0,05
3 триместр	СНЗ и МОС_75	107	-0,44	-5,22	<0,05
После род.	СНЗ и МОС_75	107	-0,29	-4,12	<0,05
Группа контр.	СНЗ и МОС_75	0			

Эти доказательства свидетельствуют о том, что с уменьшением степени никотиновой зависимости происходило увеличение скоростных показателей в большей степени на уровне средних бронхов.

Подводя итоги выполненных исследований, необходимо отметить, что, в ходе корреляционного анализа была установлена достаточно тесная корреляционная взаимосвязь никотиновой зависимости с ОФВ1.

Данная связь отрицательная, при этом максимально высокие цифры показателя ранговой корреляции Спирмена зарегистрированы в первом триместре беременности ($r = -0,57$, $p < 0,05$).

Это обстоятельство свидетельствовало о том, что при снижении никотиновой зависимости происходило увеличение показателя ОФВ1.

Степень никотиновой зависимости имела достаточно тесную корреляционную отрицательную взаимосвязь с форсированной жизненной емкостью легких. При этом максимально высокие цифры уровня ранговой корреляции Спирмена зарегистрированы в третьем триместре беременности ($r = -0,55$; $p < 0,05$). При снижении степени никотиновой зависимости происходило увеличение показателя ФЖЕЛ. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 18-22 [66].

Индекс Генслера имеет достаточно высокую обратную корреляционную взаимосвязь со степенью никотиновой зависимости. Максимально высокие цифры показателя ранговой корреляции Спирмена зарегистрированы в третьем триместре беременности ($r = -0,70$; $p < 0,05$), что говорит о вероятности снижения степени никотиновой зависимости при увеличении данного показателя.

При проведении анализа взаимосвязи никотиновой зависимости и вязкостного дыхательного сопротивления, установлено, что степень никотиновой зависимости имела среднюю прямую корреляционную взаимосвязь с показателями вязкостного дыхательного сопротивления ($r = 0,36$; $p < 0,05$). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16 (2). 18-22 [66].

Можно утверждать, что повышение степени табачной зависимости прямо пропорционально увеличению эндобронхиального сопротивления и формированию эмфиземы легких. С каждым триместром беременности RFO изменялся, стремясь к нормальным значениям. Следовательно, можно сделать вывод, что уменьшение степени никотиновой зависимости снижает эндобронхиальное сопротивление и повышает эластичность легочной ткани.

Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. №10. с. 68-76 [58].

Анализ показателей максимального RFO на конце вдоха при спокойном дыхании (RIN) и максимального RFO на конце выдоха (REX) установил, что, начиная со второго триместра показатели увеличивались, имея среднюю прямую корреляционную взаимосвязь со СНЗ, предельно высокую на конце выдоха, что еще раз подтверждает связь курения с развитием неспецифического воспаления, бронхообструкции и увеличением эндобронхиального сопротивления в конце вдоха. Данные результаты изложены в публикациях журнала Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. 2023 [273, 273, 274, 275].

Фазовый угол - RHI имел среднюю обратную корреляционную взаимосвязь со степенью никотиновой зависимости, максимально высокую в первом триместре, что может свидетельствовать о патологическом изменении дыхания у курильщиц, повышении эндобронхиального сопротивления и формировании эмфиземы. Исследование скоростных показателей на уровне крупных, средних и мелких бронхов свидетельствовало о том, что с уменьшением степени никотиновой зависимости произошло увеличение скоростных показателей в большей степени на уровне средних бронхов.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА НАБЛЮДАЕМЫХ ЖЕНЩИН

6.1. Уровни гормонов гипофиза, щитовидной железы и надпочечников в исследуемых группах

Многими исследованиями зарубежных и отечественных авторов уже установлено изменение уровня гормонов гипофиза, щитовидной железы и надпочечников в период беременности, однако изменения уровня гормонов рассматривались без учета курения и анализа никотиновой зависимости [17].

В ходе данного исследования средние показатели гормонов щитовидной железы, гормонов надпочечников, половых гормонов были сформированы в две большие группы у курящих и некурящих наблюдаемых пациенток в состоянии гестации и вне ее и сравнивались между триместрами с показателями группы контроля.

Анализируя уровни гормонов у курильщиц в различные триместры установлено, что с каждым триместром величины гормонов увеличивались, что характерно для физиологического изменения гормонального статуса во время беременности, а после родов, в течение трех месяцев возвращались на исходный уровень (таблица 51). Уровень прогестерона вне гестации соответствовал референтным значениям состояния данного периода наблюдения.

Показатели кортизола, АКТГ, и прогестерона во всех триместрах имели статистически значимые различия с показателями группы контроля. Тиреотропный гормон во всех триместрах был ниже показателя группы контроля, и после родов вернулся в исходную позицию. Статистически значимыми оказались различия между показателями ТТГ в 1 и 3 триместрах, а также после родов, так как данный

гормон имел тенденцию к снижению с первого триместра и постепенное увеличение в последующем.

Таблица 51 – Показатели гормонов в 1, 2, 3 триместрах и после родов у курильщиц (M(SD)) (N= 107)

Показатель	1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов	Группа Контроля N = 42
Кортизол, нмоль/л	198,82(58,17)*	229,75(81,65)*	272,68(123,54)*	190,86(46,86)*	182,29(54,82)
Прогестерон, нмоль/л	74,87(41,85)*	97,42(23,12)*	196,80(91,25)*	2,92(1,29)*	3,42(0,83)
АКТГ, пг/мл	22,54(9,81)*	25,41(10,97)*	28,00(12,04)*	21,50(8,66)*	17,79(4,97)
ТТГ, мМе/мл	0,42(0,15)*	1,11(0,71)	1,53(0,88)*	1,38(0,67)*	1,85(0,91)
Т4 свободный, пмоль/л	12,95(2,46)	14,57(2,05)*	16,37(1,91)*	11,98(1,99)	11,86(1,95)

Примечание - * достоверность различий показателей с группой контроля ($p < 0,050$)

Свободный тироксин в первом триместре не достигал статистически значимых различий с показателями группы контроля, тогда как во втором и третьем триместрах показатели увеличились и появились статистически значимые различия с показателем в группе контроля. После родов Т4 свободный вернулся в исходную позицию.

При анализе аналогичных гормональных показателей у некурящих беременных установлено (таблица 52), что в каждом триместре показатели увеличивались. Кортизол в первом триместре не имел статистически значимой разницы с контрольной группой. Однако со второго триместра появилась статистически значимая разница ($p < 0,050$). В третьем триместре уровень кортизола уже имел достаточно высокие статистически значимые различия с показателем в группе контроля. После родов уровень кортизола вернулся к исходному состоянию и не имел статистически значимых различий [7].

Таблица 52 – Показатели гормонов в 1, 2, 3 триместрах и после родов у некурящих пациенток (M(SD)) (N= 136)

Показатель	1 триместр	2 триместр	3 триместр	После родов	Группа Контроля N = 42
Кортизол, нмоль/л	176,17(49,17)	186,15(62,35)*	193,15(46,51)*	174,96(37,66)	210,29(54,82)
Прогестерон, нмоль/л	53,17(33,52)	83,42(18,12)*	128,64(65,78)*	28,69(09,75)	31,63(13,07)
АКТГ, пг/мл	18,70(7,52)	19,99(09,78)*	21,24(10,25)*	18,55(5,88)	17,79(4,97)
ТТГ, мМЕ/мл	0,37(0,12)*	0,91(0,51)*	1,13(0,59)	1,34(0,47)	1,85(0,91)
Т4 свободный, пмоль/л	11,57(1,89)	13,32(1,98)*	15,16(1,81)*	10,83(0,91)	11,86(1,95)

Примечание - *достоверность различий показателей с группой контроля ($p < 0,051$)

Показатели прогестерона, АКТГ и Т4 свободного в каждом триместре последовательно прошли такие же изменения и имели статистически значимые различия с идентичными показателями в группе контроля во 2 и 3 триместрах. ТТГ с первого триместра имел склонность к снижению и увеличению в последующем, сохраняя статистически значимые различия между показателями 1, 2 триместров и группы контроля [59]. Свободный тироксин в первом триместре не достиг статистически значимых различий с показателями контрольной группы, тогда как во втором и третьем триместрах установлен статистически значимый рост с показателем в группе контроля. После родов Т4 свободный вернулся в исходную позицию.

6.2. Сравнительный анализ гормонов в группах курящих и некурящих пациенток

Далее, после определения статистически значимых различий величин гормонов в группах курящих и некурящих наблюдаемых пациенток, изучены

данные показатели в четырех группах: курящих беременных с пассивным курением, курящих беременных без пассивного курения, некурящих беременных с пассивным курением и некурящих беременных без пассивного курения. Все показатели сравнивались с показателями группы контроля.

У курящих пациенток с пассивным курением (группа № 1) и без пассивного курения (группа № 2) выявлены статистически значимые различия некоторых показателей гормонов: кортизола после родов, прогестерона в 1 триместре, АКТГ во втором триместре, ТТГ в 1 триместре и после родов (таблица 53).

Таблица 53 – Показатели гормонов в группах курильщиц в 1, 2, 3 триместры и после родов (M(SD))

Показатель	1 группа N=53 (активные курильщицы + пассивное курение)	2 группа N=54 (активные курильщицы без пассивного курения)	p
1	2	3	4
Кортизол 1тр, нмоль/л	224,87(62,99)*	230,29(77,72)*	0,132
Кортизол 2тр, нмоль/л	281,01 (82,61)*	288,37(102,14)*	0,128
Кортизол 3тр, нмоль/л	388,25(114,93)*	359,56(129,97)*	0,377
Кортизол п/р, нмоль/л	229,12(69,98)*	213,90(62,81)*	0,054
Прогестерон 1тр, нмоль/л	148,77(46,65)*	108,22(23,27)*	<0,001
Прогестерон 2тр, нмоль/л	115,34(20,08)*	116,36(19,78)*	0,913
Прогестерон 3тр, нмоль/л	283,58(48,70)*	289,87(56,25)*	0,300
Прогестерон п/р, нмоль/л	34,66(12,99)*	35,71(15,49)*	0,416
АКТГ_1тр, пг/мл	30,57(12,77)*	24,35(9,98)*	0,076
АКТГ_2тр., пг/мл	36,84(13,02)*	27,97(9,62)*	0,030
АКТГ_3тр, пг/мл	42,67(12,17)*	30,73(9,62)*	0,092
АКТГ_п/р, пг/мл	27,01(11,57)*	23,61(8,93)*	0,062
ТТГ 1тр, мМе/мл	0,53(0,15)*	0,43(0,11)*	0,039
ТТГ 2тр, мМе/мл	1,50(0,84)*	1,27(0,69)*	0,165
ТТГ 3тр, мМе/мл	2,15(0,89)	1,95(0,80)*	0,463

Продолжение таблицы 53

1	2	3	4
ТТГ п/р, мМе/мл	1,55(0,73)*	1,29(0,55)*	0,039
T4_С 1тр, пмоль/л	14,51(2,13)	15,08(1,69)	0,099
T4_С 2тр, пмоль/л	16,09(1,33)*	16,37(1,23)*	0,564
T4_С 3тр, пмоль/л	17,99(0,65)*	17,94(0,81)*	0,114
T4_С п/р, пмоль/л	13,19(1,74)	13,83(1,54)	0,389

Примечание: * - достоверность различий показателей с группой контроля ($p < 0,054$)

Изменения перечисленных гормонов в группе с пассивным курением выше, чем показатели во второй группе без пассивного курения. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. – 2023. 16(2). 34-38 [110]. Необходимо отметить, что все показатели в обеих группах имели статистически значимые различия с показателями группы контроля, кроме ТТГ в третьем триместре и свободного Т4 в первом триместре и после родов.

При сравнении уровней гормонов в 3 группе некурящих пациенток без пассивного курения и в 4 группе некурящих пациенток с пассивным курением выявлены статистически значимые различия только показателей гормонов: кортизола и тиреотропного гормона во всех триместрах и после родов с высокой степенью статистически значимых различий. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57]. Так же необходимо отметить, что величины в обеих группах имели статистически значимые различия с показателями группы контроля (таблица 54).

Таблица 54 – Показатели гормонов в группах некурящих пациенток в 1, 2, 3 триместры и после родов (M(SD))

Показатели	3 группа N=74	4 группа N=62	p
1	2	3	4
Кортизол 1тр, нмоль/л	177,19(38,19)*	174,96(20,90) *	<0,001

Продолжение таблицы 54

1	2	3	4
Кортизол 2тр, нмоль/л	186,67(36,78) *	186,29(21,20) *	<0,001
Кортизол 3тр, нмоль/л	194,21(37,58) *	191,88(23,05) *	<0,001
Кортизол п/р, нмоль/л	177,15(37,79) *	172,34(17,53) *	<0,001
Прогестерон 1тр, нмоль/л	48,41(30,63) *	56,99(29,03) *	0,670
Прогестерон 2тр, нмоль/л	82,25(14,27) *	83,70(11,24) *	0,056
Прогестерон 3тр, нмоль/л	127,85(38,46) *	123,82(33,13) *	0,231
Прогестерон п/р, нмоль/л	27,32(14,29)	29,54(13,23)	0,655
АКТГ_1тр, пг/мл	18,03(5,14) *	19,50(5,64) *	0,441
АКТГ_2тр., пг/мл	19,11(5,14) *	20,95(5,76) *	0,350
АКТГ_3тр, пг/мл	20,33(5,05)	22,23(6,24) *	0,084
АКТГ_п/р, пг/мл	17,86(5,11)	19,31(5,60)	0,450
ТТГ 1тр, мМе/мл	0,33(0,13) *	0,42(0,14) *	0,050
ТТГ 2тр, мМе/мл	1,06(0,70) *	0,71(0,30) *	<0,001
ТТГ 3тр, мМе/мл	1,41(0,70) *	0,77(0,38) *	<0,001
ТТГ п/р, мМе/мл	1,36(0,76) *	1,31(0,60) *	0,050
Т4_С 1тр, пмоль/л	11,43(1,71)	11,59(1,83)	0,572
Т4_С 2тр, пмоль/л	13,21(1,51) *	13,32(1,56) *	0,791
Т4_С 3тр, пмоль/л	14,98(1,59) *	15,27(1,56) *	0,891
Т4_С п/р, пмоль/л	10,83(1,27) *	10,71(1,29) *	0,850

Примечание: * - достоверность различий показателей с группой контроля ($p < 0,050$)

Анализируя уровни гормонов в группах курящих и некурящих пациенток (группы № 1 и № 4), установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) показателей гормонов кортизола, прогестерона, АКТГ, тиреотропного гормона во всех триместрах беременности и после родов. Тиреотропный гормон Т4 имел статистически значимые различия только в периоде после родов. Следует отметить, что все величины в обеих группах имеют статистически значимые различия с показателями группы контроля (таблица 55). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. - 2023. 16(2). 34-38 [110].

Таблица 55 – Показатели гормонов в группах курящих и некурящих пациенток в 1, 2, 3 триместры и после родов (M(SD))

Показатели	1 группа N=53	4 группа N=62	p
Кортизол 1тр, нмоль/л	224,87(62,99) *	174,96(20,90) *	<0,001
Кортизол 2тр, нмоль/л	281,01(82,61) *	186,29(21,20) *	<0,001
Кортизол 3тр, нмоль/л	388,25(114,93) *	191,88(23,05) *	<0,001
Кортизол п/р, нмоль/л	208,17(47,98) *	172,34(17,53) *	<0,001
Прогестерон 1тр, нмоль/л	98,77(46,65) *	56,99(29,03) *	<0,001
Прогестерон 2тр, нмоль/л	115,34(20,08) *	83,70(11,24) *	<0,001
Прогестерон 3тр, нмоль/л	283,58(48,70) *	123,82(33,13) *	0,004
Прогестерон п/р, нмоль/л	34,66(12,99) *	29,54(13,23) *	0,951
АКТГ_1тр, пг/мл	30,57(12,77) *	19,50(5,64) *	<0,001
АКТГ_2тр., пг/мл	36,84(13,02) *	20,95(5,76) *	<0,001
АКТГ_3тр, пг/мл	42,67(12,17) *	22,23(6,24) *	<0,001
АКТГ_п/р, пг/мл	27,01(11,57) *	19,31(5,60) *	<0,001
ТТГ 1тр, мМе/мл	0,53(0,15) *	0,42(0,14) *	0,426
ТТГ 2тр, мМе/мл	1,50(0,84) *	0,71(0,30) *	<0,001
ТТГ 3тр, мМе/мл	2,15(0,89) *	0,77(0,38) *	<0,001
ТТГ п/р, мМе/мл	1,55(0,73) *	1,31(0,60) *	0,140
T4_С 1тр, пмоль/л	14,51(2,13) *	11,59(1,83) *	0,257
T4_С 2тр, пмоль/л	16,09(1,33) *	13,32(1,56) *	0,241
T4_С 3тр, пмоль/л	17,99(0,65) *	15,27(1,56) *	<0,001
T4_С п/р, пмоль/л	13,19(1,74) *	10,71(1,29) *	0,027

Примечание: * - достоверность различий показателей с группой контроля (p<0,027)

Установлена статистически значимая разница (таблица 56) между показателями кортизола, прогестерона в периоды беременности; АКТГ, ТТГ после родов и свободного T4 в третьем триместре.

Все величины в обеих группах обладали статистически значимыми различиями с показателями группы контроля. Однако уровни в группе курильщиц были значительно выше показателей некурящих беременных на фоне пассивного

курения, что, несомненно, еще раз подтверждает влияние курения на изменение гормонального статуса беременной женщины.

Таблица 56 – Показатели гормонов в группах курящих и некурящих пациенток в 1, 2, 3 триместры и после родов

Показатель	2 группа N=54 (M(SD))	3 группа N=74(M(SD))	p
Кортизол 1тр, нмоль/л	230,29(77,72) *	177,19(38,19) *	<0,001
Кортизол 2тр, нмоль/л	288,37(102,14) *	186,67(36,78) *	<0,001
Кортизол 3тр, нмоль/л	359,56(129,97) *	194,21(37,58) *	<0,001
Кортизол п/р, нмоль/л	213,90(62,81) *	177,15(37,79) *	<0,001
Прогестерон 1тр, нмоль/л	108,22(23,27) *	48,41(30,63) *	0,037
Прогестерон 2тр, нмоль/л	116,36(19,78) *	82,25(14,27) *	0,010
Прогестерон 3тр, нмоль/л	289,87(56,25) *	127,85(38,46) *	0,003
Прогестерон п/р, нмоль/л	35,71(15,49) *	27,32(14,29) *	0,664
АКТГ_1тр, пг/мл	24,35(9,98) *	18,03(5,14) *	<0,001
АКТГ_2тр., пг/мл	27,97(9,62) *	19,11(5,14) *	<0,001
АКТГ_3тр, пг/мл	30,73(9,62) *	20,33(5,05) *	<0,001
АКТГ_п/р, пг/мл	23,61(8,93) *	17,86(5,11) *	<0,001
ТТГ 1тр, мМе/мл	0,43(0,11) *	0,33(0,13) *	0,443
ТТГ 2тр, мМе/мл	1,27(0,69) *	1,06(0,70) *	0,901
ТТГ 3тр, мМе/мл	1,95(0,80) *	1,41(0,70) *	0,292
ТТГ п/р, мМе/мл	1,29(0,55) *	1,36(0,76) *	0,011
T4_С 1тр, пмоль/л	15,08(1,69) *	11,43(1,71) *	0,947
T4_С 2тр, пмоль/л	16,37(1,23) *	13,21(1,51) *	0,114
T4_С 3тр, пмоль/л	17,94(0,81) *	14,98(1,59) *	<0,001
T4_С п/р, пмоль/л	13,83(1,54) *	10,83(1,27) *	0,114

Примечание: * - достоверность различий показателей с группой контроля (p < 0,037)

При оценке гормональных изменений в группе курящих пациенток и не курящих пациенток (1 и 3 группы) установлено, что величины 1 группы имели статистически значимую разницу фактически со всеми показателями 3 группы, кроме прогестерона после родов, ТТГ в первом триместре и после родов (таблица

57). Все результаты обладали статистически значимой разницей с показателями группы контроля.

Таблица 57 – Показатели гормонов в группах курящих и некурящих пациенток в 1, 2, 3 триместры и после родов

Показатель	1 группа N=53 (M(SD))	3 группа N=74 (M(SD))	p
Кортизол 1тр, нмоль/л	224,87(62,99) *	177,19(38,19) *	<0,001
Кортизол 2тр, нмоль/л	281,01(82,61) *	186,67(36,78) *	<0,001
Кортизол 3тр, нмоль/л	388,25(114,93) *	194,21(37,58) *	<0,001
Кортизол п/р, нмоль/л	208,17(47,98) *	177,15(37,79) *	<0,001
Прогестерон 1тр, нмоль/л	98,77(46,65) *	48,41(30,63) *	<0,001
Прогестерон 2тр, нмоль/л	115,34(20,08) *	82,25(14,27) *	<0,001
Прогестерон 3тр, нмоль/л	283,58(48,70) *	127,85(38,46) *	0,004
Прогестерон п/р, нмоль/л	2,84(1,31) *	2,78(1,49) *	0,365
АКТГ_1тр, пг/мл	34,66(12,99) *	27,32(14,29) *	0,856
АКТГ_2тр., пг/мл	30,57(12,77) *	18,03(5,14) *	<0,001
АКТГ_3тр, пг/мл	36,84(13,02) *	19,11(5,14) *	<0,001
АКТГ_п/р, пг/мл	42,67(12,17) *	20,33(5,05) *	<0,001
ТТГ 1тр, мМе/мл	27,01(11,57) *	17,86(5,11) *	<0,001
ТТГ 2тр, мМе/мл	0,53(0,15) *	0,33(0,13) *	0,426
ТТГ 3тр, мМе/мл	1,50(0,84) *	1,06(0,70) *	<0,001
ТТГ п/р, мМе/мл	2,15(0,89) *	1,41(0,70) *	<0,001
T4_С 1тр, пмоль/л	1,55(0,73) *	1,36(0,76) *	0,140
T4_С 2тр, пмоль/л	14,51(2,13) *	11,43(1,71) *	0,051
T4_С 3тр, пмоль/л	16,09(1,33) *	13,21(1,51) *	0,006
T4_С п/р, пмоль/л	17,99(0,65) *	14,98(1,59) *	<0,001
Кортизол 1тр, нмоль/л	13,19(1,74) *	10,83(1,27) *	0,027

Примечание: * - достоверность различий показателей с группой контроля (p < 0,050)

Анализируя значения гормонов в группе курящих и некурящих пациенток (2 и 4 группы) нами было выявлено, что показатели второй группы имели статистически значимую разницу фактически со всеми показателями четвертой

группы, кроме прогестерона после родов, ТТГ в первом триместре и после родов (таблица 58). Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57]. Эти результаты практически идентичны выявленным изменениям в группах 1 и 3. Все показатели имели статистически значимую разницу с величинами группы контроля.

Во второй группе показатели значительно выше величин четвертой группы, что можно объяснить влиянием изменений гормонального фона, как физиологического противовоспалительного механизма в период беременности и улучшения вентиляционных функций легких.

Подводя итоги вышесказанному, необходимо еще раз отметить, что, при анализе изменений уровня гормонов у курящих и некурящих беременных, установлена статистически значимая разница между уровнями гормонов адренкортикотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, Т4, прогестерона в группах курящих и некурящих беременных женщин. При этом, уровень величин гормонов в пуле курящих женщин существенно превзошёл значения гормонов в группах некурящих беременных. Во всех группах наблюдалась статистически значимая разница данных показателей гормонов с величинами контрольной группы.

Таблица 58 – Показатели гормонов в группах курящих и некурящих пациенток в 1, 2, 3 триместры и после родов

Показатели	2 группа N = 54 (M(SD))	4 группа N = 62 (M(SD))	p
1	2	3	4
Кортизол 1тр, нмоль/л	230,29(77,72)*	174,96(20,90)*	<0,001
Кортизол 2тр, нмоль/л	288,37(102,14)*	186,29(21,20)*	<0,001
Кортизол 3тр, нмоль/л	359,56(129,97)*	191,88(23,05)*	<0,001
Кортизол п/р, нмоль/л	213,90(62,81)*	172,34(17,53)*	<0,001
Прогестерон 1тр, нмоль/л	108,22(23,27)*	56,99(29,03)*	<0,001

Продолжение таблицы 58

1	2	3	4
Прогестерон 2тр, нмоль/л	116,36(19,78)*	83,70(11,24)*	<0,001
Прогестерон 3тр, нмоль/л	289,87(56,25)*	123,82(33,13)*	0,005
Прогестерон п/р, нмоль/л	3,17(1,17)*	2,97(1,04)*	0,562
АКТГ_1тр, пг/мл	35,71(15,49)*	29,54(13,23)*	0,698
АКТГ_2тр., пг/мл	24,35(9,98)*	19,50(5,64)*	<0,001
АКТГ_3тр, пг/мл	27,97(9,62)*	20,95(5,76)*	<0,001
АКТГ_п/р, пг/мл	30,73(9,62)*	22,23(6,24)*	<0,001
ТТГ 1тр, мМе/мл	23,61(8,93)*	19,31(5,60)*	<0,001
ТТГ 2тр, мМе/мл	0,43(0,11)*	0,42(0,14)*	0,985
ТТГ 3тр, мМе/мл	1,27(0,69)*	0,71(0,30)*	<0,001
ТТГ п/р, мМе/мл	1,95(0,80)*	0,77(0,38)*	<0,001
Т4_С 1тр, пмоль/л	1,29(0,55)*	1,31(0,60)*	0,140
Т4_С 2тр, пмоль/л	15,08(1,69)*	11,59(1,83)*	0,037
Т4_С 3тр, пмоль/л	16,37(1,23)*	13,32(1,56)*	0,008
Т4_С п/р, пмоль/л	17,94(0,81)*	15,27(1,56)*	0,025
Кортизол 1тр, нмоль/л	13,83(1,54)*	10,71(1,29)*	0,016

Примечание: * - достоверность различий показателей с группой контроля ($p < 0,037$)

Таким образом, можно сделать заключение, что пассивное курение вдобавок к активному курению приводит к большему индуцированию гормонов и, как следствие, уменьшению бронхиальной обструкции, но при этом не изменяет степень никотиновой зависимости или степень тяжести ХОБЛ.

Показатели в группе курильщиц значительно выше результатов некурящих пациенток, что, еще раз подтверждает противовоспалительное действие гормонов на обструкцию и улучшение вентиляционных функций легких при беременности в виде компенсации неспецифического воспаления, вызванного курением.

6.3 Анализ взаимосвязи кортизола с объемом форсированного выдоха в первую секунду, как основных маркеров функциональных и морфологических изменений бронхолегочной системы

В связи с установленной ранее у курящих пациенток взаимосвязью никотиновой зависимости с кортизолом и скоростным показателем ОФВ1, нами было выдвинуто предположение 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 59).

Таблица 59 - 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

Полученные данные подтверждают предположение о том, что изменение показателей гормонов и изменение показателей функции внешнего дыхания взаимосвязаны и данная связь статистически значима (рисунок 37).

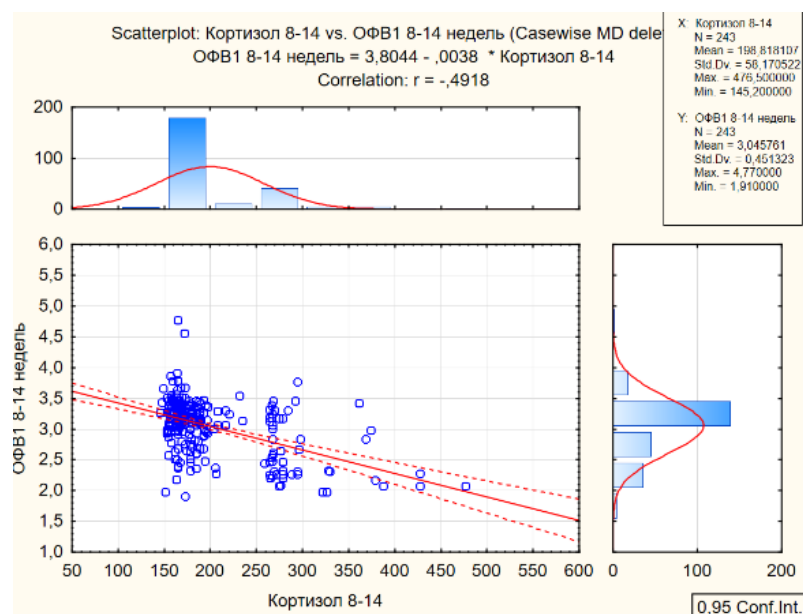


Рисунок 37 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в общей популяции в первом триместре

На рисунке 37 в первый период гестации определяется отрицательная, средняя и статистически значимая корреляция кортизола и ОФВ1. Обращает на себя внимание концентрация респондентов с результатами показателя кортизола в интервале 150-200 нмоль/л. При этом, максимальное количество имело от 2,7 до 3,5 л/с. На рисунке 38 представлена взаимосвязь кортизола и ОФВ1 во втором триместре.

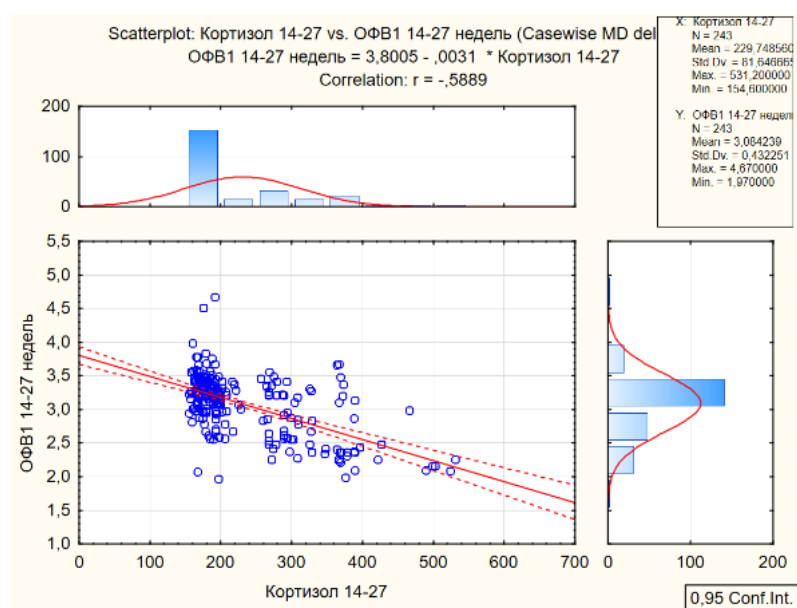


Рисунок 38 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в общей популяции во втором триместре

Необходимо отметить, что во втором триместре корреляция больше плотная, чем в первом триместре ($r = -0,59$; $p < 0,05$), но также отрицательная, средняя и статистически значимая. В третьем триместре, представленном, на рисунке 39 ситуация схожа с предыдущими, однако появляются пациентки, у которых показатели кортизола достигают 600 нмоль/л.

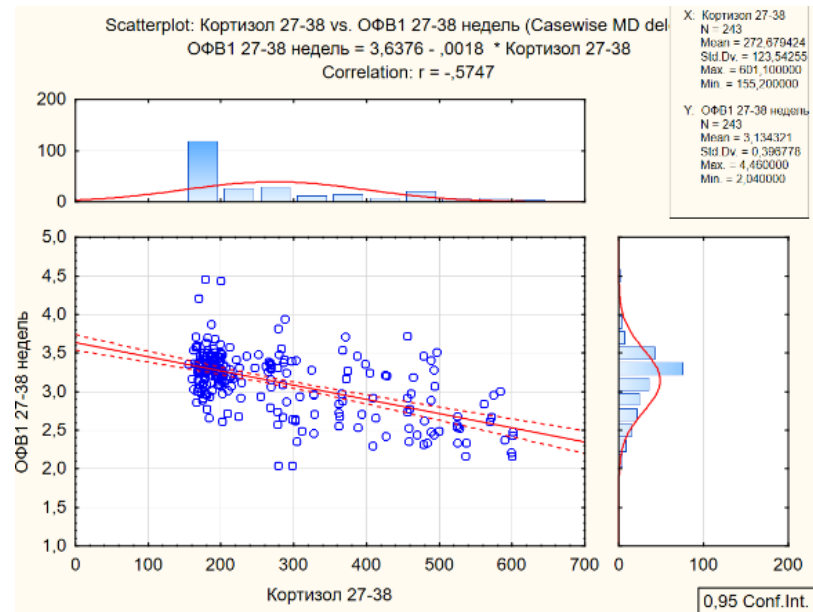


Рисунок 39 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в общей популяции в третьем триместре

Максимальное количество наблюдаемых нами пациенток с показателями ОФВ1 от 3,0 до 4,0 л/с наблюдалось с уровнем кортизола от 180 до 220 нмоль/л.

При изучении результатов корреляционного анализа в периоде наблюдения вне гестации отмечается снижение корреляционной взаимосвязи, но она сохраняется в виде отрицательной, со средними значениями, со статистически значимой достоверностью (рисунок 40).

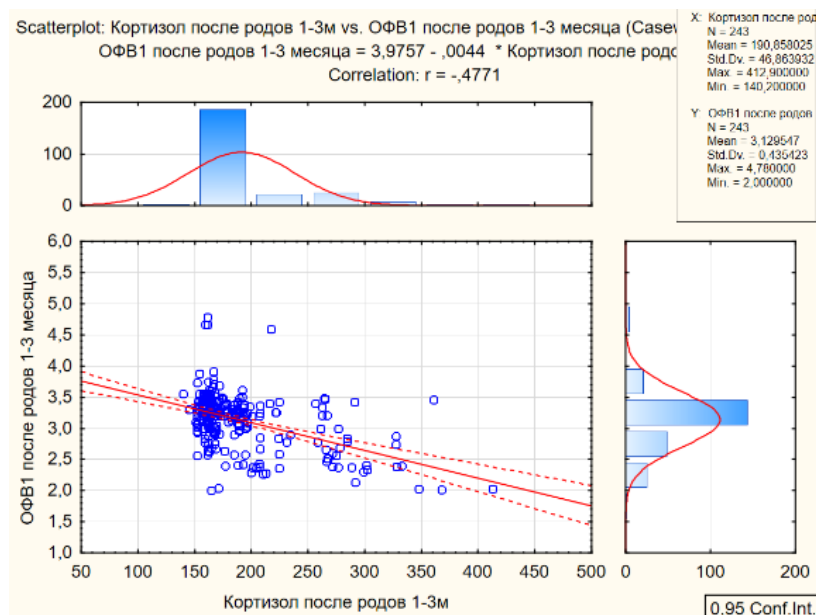


Рисунок 40 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в общей популяции вне гестации

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 60). При чем, максимально высокие цифры ранговой корреляции Спирмена выявлены во 2, 3 триместре и после родов. Чем выше показатели гормона кортизола, тем ниже ОФВ1.

Таблица 60 - 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

Для большей визуализации каждый временной период проанализирован отдельно.

На рисунке 41 изображены связи показателей кортизола и ОФВ1 в триместрах (А, Б, В) и вне гестации (Г).

Данные связи статистически значимы и в период после родов для кортизола стремятся к более высоким значениям ранговой корреляции Спирмена.

При анализе корреляции кортизола и ОФВ1 в группе курильщиц без пассивного курения определяется статистически значимая, отрицательная, средняя корреляционная взаимосвязь, при этом стремящаяся к более высоким значениям ранговой корреляции Спирмена во втором триместре гестации (таблица 61).

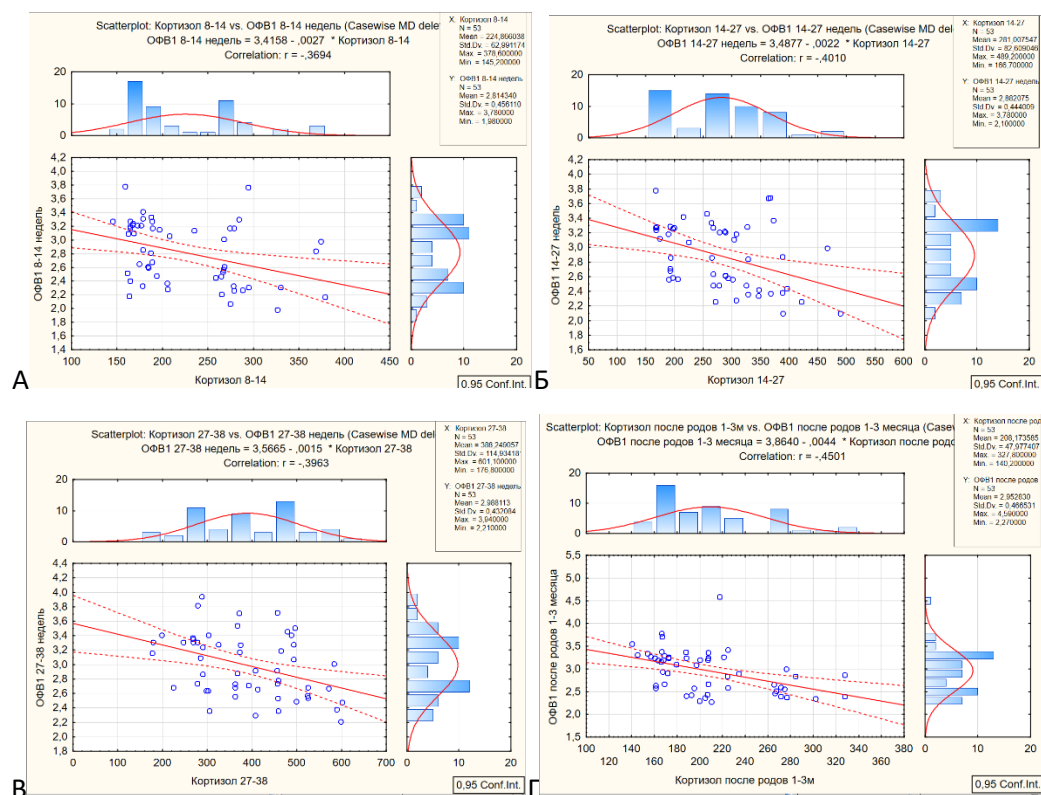


Рисунок 41 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в группе курильщиц с пассивным курением

Таблица 61 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в группе курильщиц 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

Чем выше показатели кортизола, тем ниже регистрировались показатели ОФВ1, что в свою очередь, подтверждает гипотезу о влиянии курения на функциональные гормональные изменения и морфологические изменения в бронхиальном дереве (рисунок 42).

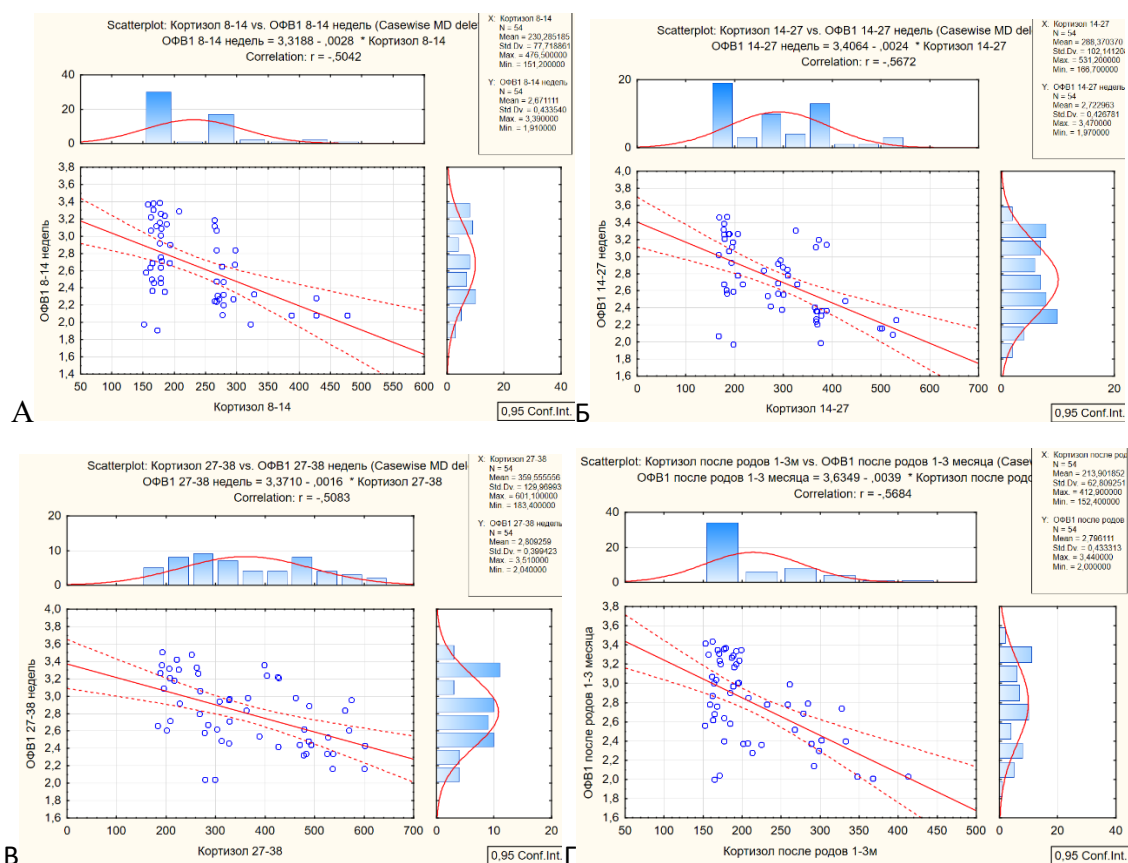


Рисунок 42 - Корреляция показателей кортизола и ОФВ1 в группе курильщиц без пассивного курения

При поиске взаимосвязи кортизола и объема форсированного выдоха в первую секунду в группе некурящих женщин с пассивным курением корреляции не определяется (таблица 62).

Схожие данные получены при поиске взаимосвязи кортизола и ОФВ1 в группе некурящих женщин без воздействия бокового дыма.

Таблица 62 - 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

Корреляция между кортизолом и объемом форсированного выдоха в первую секунду не установлена (таблица 63).

Таблица 63 - 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

Подводя краткие итоги, можно сделать вывод, что кортизол имеет статистически значимую обратную корреляционную взаимосвязь с объемом

форсированного выдоха в первую секунду, также, как и степень никотиновой зависимости имеет высокую корреляционную связь с кортизолом, прогестероном и ОФВ1, тогда как у некурящих пациенток данная взаимосвязь не установлена. Этот факт еще раз подтверждает влияние курения не только на функциональные изменения гормонального фона женщин фертильного возраста, но и изменения скоростных показателей ФВД в различные периоды наблюдения в связи со снижением бронхиальной проходимости.

ГЛАВА 7. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ РАЗВИТИЯ ХОБЛ, УЧИТЫВАЮЩАЯ ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА ВЫКУРИВАЕМЫХ ПАЦИЕНТКАМИ СИГАРЕТ

В предыдущих главах мы описали влияние половых гормонов, в частности эстрогенов и прогестерона на функционирование органов дыхания [57, 110].

Изменение баланса половых гормонов в репродуктивном возрасте и во время беременности может являться одним из значимых предрасполагающих факторов развития воспаления бронхов у женщин [53].

Результаты, полученные при проведении исследований Давудовой Д.М. подтверждают, что у женщин фертильного возраста, страдающих патологией бронхолегочной системы, во вторую фазу менструального цикла отмечается снижение показателей бронхиальной проходимости, что связано с выраженностью нарушений гормональной функции яичников (гипопрогестеронемии в сочетании с гиперэстрогенемией).

Улучшение функционального состояния респираторной системы во время беременности, с индуцированным уменьшением снижения сократительной способности гладких мышц дыхательной системы, вызванные гормональными изменениями послужили обоснованием выбора гормонов кортизола и прогестерона для разработки и выполнения математической модели анализа развития ХОБЛ с учётом количества выкуриваемых сигарет.

Результаты исследования влияния количества выкуриваемых пациентом сигарет анализировались с помощью математической модели, основанной на статистической обработке экспериментальных наблюдений увеличения уровней гормонов кортизола и прогестерона.

В зависимости от количества выкуриваемых сигарет пациенты были распределены на четыре группы:

- 1- некурящих пациентов,
- 2- выкуривающих 5 – 10 сигарет в день,
- 3- курящих 11 – 15 сигарет в день,
- 4- группа – от 16 – 20 сигарет в день.

Для каждой группы вычислялись математические ожидания уровней ОФВ1, гормональных фонов кортизола, прогестерона с формированием соответствующих матриц статистических данных. Далее, с помощью аппарата обыкновенных дифференциальных уравнений строились аналитические зависимости для теоретических ожидаемых уровней ОФВ1, гормональных фонов кортизола и прогестерона, аппроксимирующие соответствующие экспериментальные наблюдения. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57]. Аппроксимация — это способ нахождения функции, которая наиболее соответствует таблице значений. При аппроксимации выбирается вид функции и определяются параметры этой функции, таким образом, что значения аппроксимирующей функции наиболее приближены к табличным значениям. С помощью аппроксимирующих функций возможно вычисление значений функции в точках отличных от табличных. Численный анализ полученных решений дифференциальных уравнений показал хорошее соответствие имеющимся статистическим данным. Беременность женщин физиологически сопровождается ростом уровня гормонов кортизола и прогестерона. Уровень которых, как правило, отражается на функциональных показателях внешнего дыхания: жизненной ёмкости легких, объёмных и скоростных показателей вдоха и выдоха. Увеличение концентрации кортизола и прогестерона, по – видимому является компенсаторной реакцией с целью обеспечения возрастающих физиологических потребностей органов дыхания при беременности. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

Цель предлагаемой математической динамической модели заключалась в выявлении зависимости ОФВ1 от уровня гормонального фона. Статистические данные обследованных двухсот сорока трех (243) беременных были отсортированы по возрастанию количества выкуриваемых сигарет.

Все пациенты были распределены на четыре группы. Для упрощения выполнения расчетов было проведено перераспределение пациенток следующим образом: первая группа была образована некурящими пациентками, во вторую группу вошли лица, выкуривающие 5 – 10 сигарет в день, в третью группу помещены пациенты, выкуривающие 11 – 15 сигарет в день, четвертая группа образована лицами, выкуривающими 16 – 20 сигарет в день.

Для выявления связи ОФВ1 и плазменной концентрации кортизола и прогестерона по каждой группе обследуемых пациенток, были вычислены средние значения (таблица 64).

Таблица 64 – Средние значения показателей [58].

№	Количество выкуриваемых сигарет	Кортизол 8-14 недель N(140,0-600,0 нмоль/л)/100	Кортизол 14-27 недель N(140,0-600,0 нмоль/л)/100	Кортизол 27-38 недель N(140,0-600,0 нмоль/л)/100	Прогестерон 8-14 недель (15,0-161,4 нмоль/л)/100	Прогестерон 14-27 недель (61,7-144,0 нмоль/л)/100	Прогестерон 27-38 недель (80,5-330,0 нмоль/л)/100	ОФВ1 8-14 недель	ОФВ1 14-27 недель	ОФВ1 27-38 недель
I	0	1,762	1,865	1,931	0,523	0,829	1,260	3,285	3,306	3,320
II	5-10	2,068	2,604	3,632	1,106	1,167	2,900	2,830	2,891	3,007
III	11-15	2,238	2,726	3,571	1,022	1,191	2,861	2,781	2,832	2,909
IV	16-20	2,534	3,225	4,016	0,975	1,117	2,839	2,610	2,677	2,772

На основании полученных данных составлены три прямоугольные матрицы размера (3×4), описывающие экспериментальные значения уровней гормонов и

ОФВ1. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

Матрица статистических данных для уровня гормона кортизола $K = (k_{ij}), (i = 1..4, j = 1..3)$ в соответствии с таблицей 64 имеет вид

$$KE = \begin{pmatrix} 1.762 & 1.865 & 1.931 \\ 2.068 & 2.604 & 3.632 \\ 2.238 & 2.726 & 3.571 \\ 2.534 & 3.225 & 4.016 \end{pmatrix}. \quad (1)$$

Матрица статистических данных для уровня гормона прогестерона $P = (p_{ij}), (i = 1..4, j = 1..3)$ в соответствии с таблицей 64 имеет вид

$$PE = \begin{pmatrix} 0.523 & 0.829 & 1.260 \\ 1.106 & 1.167 & 2.900 \\ 1.022 & 1.191 & 2.861 \\ 0.975 & 1.117 & 2.839 \end{pmatrix}. \quad (2)$$

Матрица статистических данных для уровня ОФВ1 $V = (v_{ij}), (i = 1..4, j = 1..3)$ в соответствии с таблицей 64 имеет вид

$$VE = \begin{pmatrix} 3.285 & 3.306 & 3.320 \\ 2.830 & 2.891 & 3.007 \\ 2.781 & 2.832 & 2.909 \\ 2.610 & 2.677 & 2.772 \end{pmatrix}. \quad (3)$$

Индексы $(i = 1..4)$ соответствуют номеру группы обследуемых пациентов, индексы $(j = 1..3)$ соответствуют времени обследования пациентов на уровни гормонов и ОФВ1. Переменная времени t принимает значения на отрезке $[1, 38]$, единица измерения параметра времени t принимается одна неделя. Полученные

результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

Таким образом, индексу $(j = 1)$ соответствует одиннадцатая неделя первого триместра $(t_1 = 11)$, индексу $(j = 2)$ соответствует двадцатая неделя второго триместра $(t_2 = 20)$, индексу $(j = 3)$ соответствует тридцать третья неделя третьего триместра $(t_3 = 33)$.

Для прогнозирования изменений значений уровней гормонов и ОФВ1 на любом наблюдаемом временном интервале необходимо по заданным статистическим данным построить аналитические зависимости.

Самыми простыми такими зависимостями являются линейные функции

$$\begin{cases} K_i(t) = K_i^0 + A_i^K \cdot t, \\ P_i(t) = P_i^0 + A_i^P \cdot t, \\ V_i(t) = V_i^0 + A_i^V \cdot t. \end{cases} \quad (4)$$

Здесь $K_i(t), P_i(t), V_i(t)$ – теоретические функции, аппроксимирующие экспериментальные данные, K_i^0, P_i^0, V_i^0 – их начальные значения, A_i^K, A_i^P, A_i^V – угловые коэффициенты. Следует отметить, что начальное значение уровня гормона прогестерона всегда равно нулю $(P_i^0 = 0)$.

Однако, графически (рисунок 42, рисунок 43 и рисунок 44), геометрическое расположение экспериментальных точек на плоскости показывает их существенное отклонение от линейных зависимостей (4).

Точки и штриховые отрезки прямой линии черного цвета соответствуют первой группе некурящих пациентов.

Точки и штриховые отрезки прямой линии коричневого цвета соответствуют второй группе пациентов, курящих от 5 до 10 сигарет в сутки.

Точки и штриховые отрезки прямой линии синего цвета соответствуют третьей группе, курящей от 11 до 15 сигарет в сутки.

Точки и штриховые отрезки прямой линии красного цвета соответствуют четвертой группе, курящей от 16 до 20 сигарет в сутки. Первые 4 точки данных отрезков, расположенные во временном интервале от 0 до 20 (что соответствует от 0 до 20 недель беременности) являются данными средних значений показателей кортизола в первом триместре беременности наблюдаемых пациенток. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

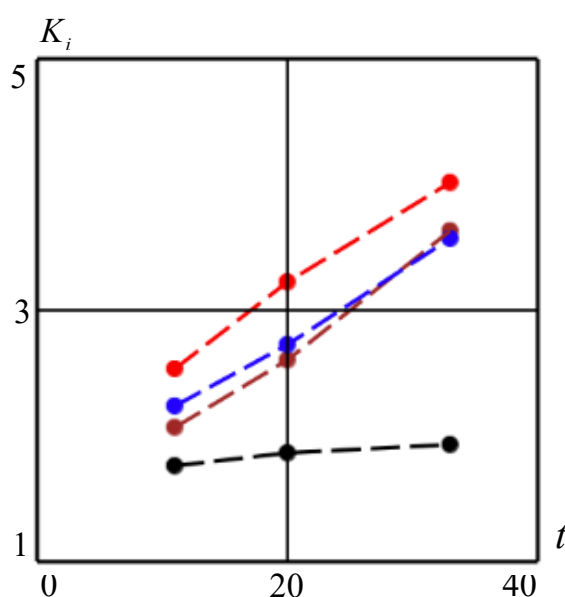


Рисунок 42 – Геометрическое расположение экспериментальных точек для уровня гормона кортизола на координатной плоскости

Вторые 4 точки, расположенные на пересечении временного интервала 20 соответствуют 2 триместру наблюдаемых пациенток.

Третьи 4 точки, расположенные во временном интервале от 20 до 40 недель, соответствуют 3 триместру.

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 происходит рост уровня кортизола, причем разница статистически значима.

На рисунке 43 представлено геометрическое расположение экспериментальных точек для уровня гормона прогестерона на координатной плоскости.

Точки и штриховые отрезки прямой линии черного цвета соответствуют первой группе некурящих пациенток.

Точки и штриховые отрезки прямой линии коричневого цвета соответствуют второй группе пациенток, курящих от 5 до 10 сигарет в сутки.

Точки и штриховые отрезки прямой линии синего цвета соответствуют третьей группе, курящей от 11 до 15 сигарет в сутки.

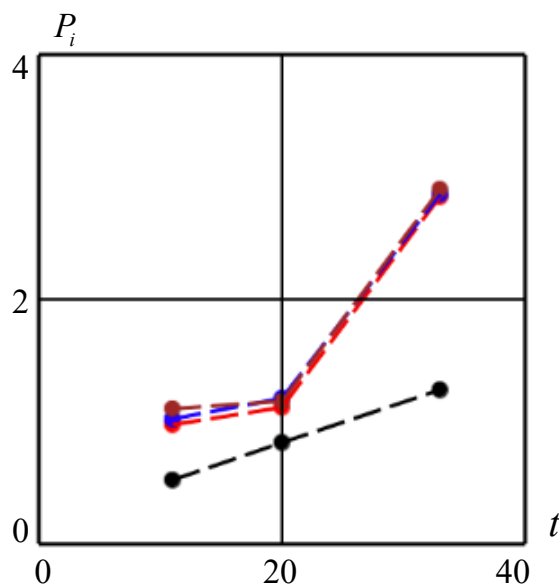


Рисунок 43 – Геометрическое расположение экспериментальных точек для уровня гормона прогестерона на координатной плоскости

Точки и штриховые отрезки прямой линии красного цвета соответствуют четвертой группе, курящей от 16 до 20 сигарет в сутки. Представленные на рисунке данные отрезки курящих пациенток значительно разнятся с отрезком некурящих пациенток. Полученные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

Начиная со второго триместра и перемещаясь в третий показатель уровня прогестерона приближается к 3,0 при этом отрезки сливаются в третьей точке.

Концентрация прогестерона не растет с увеличением количества выкуриваемых сигарет.

На рисунке 44 представлено геометрическое расположение экспериментальных точек для уровня ОФВ1 на координатной плоскости.

Точки и штриховые отрезки прямой линии черного цвета соответствуют первой группе некурящих пациенток.

Точки и штриховые отрезки прямой линии коричневого цвета соответствуют второй группе пациенток, курящих от 5 до 10 сигарет в сутки.

Точки и штриховые отрезки прямой линии синего цвета соответствуют третьей группе, курящей от 11 до 15 сигарет в сутки.

Точки и штриховые отрезки прямой линии красного цвета соответствуют четвертой группе, курящей от 16 до 20 сигарет в сутки. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемым ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

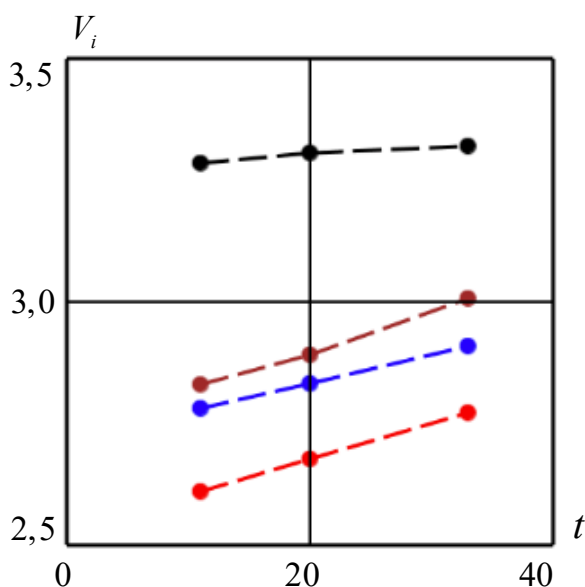


Рисунок 44 – Геометрическое расположение экспериментальных точек для уровня ОФВ1 на координатной плоскости

В отличие от предыдущих рисунков отрезок черного цвета (некурящих пациенток) расположен в промежутке 3,2-3,3 показателя ОФВ1 на всем

протяжении беременности, что соответствует норме, тогда как отрезки 2, 3 и 4 групп начинаются от 2,8 до 2,6 в первом триместре и заканчиваются в промежутках от 3,0 до 2,7 в третьем триместре.

На представленном выше графике прослеживается четкая зависимость – чем больше количество выкуриваемых сигарет, тем меньше показатель ОФВ1. С каждым триместром показатель ОФВ1 растет.

Графики, представленные на рисунке 42, рисунке 43 и рисунке 44 показывают, что отклонения от линейного поведения уровней гормонов и ОФВ1 могут быть как прогрессивными, так и регрессивными. Отсюда отмечаем, что в группе с нулевым курением изменения графиков происходят не значительно. Тогда как, при увеличении количества выкуриваемых сигарет в каждой группе отмечается прогрессивный рост показателей кортизола, прогестерона и ОФВ1 в каждом триместре. Такие отклонения функций $K_i(t), P_i(t), V_i(t)$ можно описать с помощью величин эластичности их роста.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dK_i(t)}{dt} \cdot \frac{t}{K_i(t) - K_i^0} = E_i^K(K_i), \\ \left. \frac{dK_i}{dt} \right|_{t=0} = A_i^K. \end{array} \right. \quad (5)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dP_i(t)}{dt} \cdot \frac{t}{P_i(t) - P_i^0} = E_i^P(P_i), \\ \left. \frac{dP_i}{dt} \right|_{t=0} = A_i^P. \end{array} \right. \quad (6)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV_i(t)}{dt} \cdot \frac{t}{V_i(t) - V_i^0} = E_i^V(V_i), \\ \left. \frac{dV_i}{dt} \right|_{t=0} = A_i^V. \end{array} \right. \quad (7)$$

Безразмерные величины эластичности роста функций E_i^K, E_i^P, E_i^V показывают, на сколько процентов изменятся функции $K_i(t), P_i(t), V_i(t)$, если параметр времени t изменится на один процент.

Линейные функции (4) являются решениями задач Коши (5), (6) и (7) при единичных эластичностях $(E_i^K = 1, E_i^P = 1, E_i^V = 1)$.

Отклонения функций $K_i(t), P_i(t), V_i(t)$ от линейных зависимостей может быть только в том случае, если эластичности E_i^K, E_i^P, E_i^V при увеличении времени t будут изменяться от единичных значений до некоторых постоянных значений $(E_i^K = a_i^K, E_i^P = a_i^P, E_i^V = a_i^V)$.

В качестве функций эластичности E_i^K, E_i^P, E_i^V примем дробно-линейные функции

$$\begin{cases} E_i^K(t) = \frac{a_i^K \cdot t + t_i^K}{t + t_i^K}, \\ E_i^P(t) = \frac{a_i^P \cdot t + t_i^P}{t + t_i^P}, \\ E_i^V(t) = \frac{a_i^V \cdot t + t_i^V}{t + t_i^V}. \end{cases} \quad (8)$$

где t_i^K, t_i^P, t_i^V – моменты времени, при которых соответствующие эластичности принимают средние значения

$$\begin{cases} E_i^K = \frac{a_i^K + 1}{2}, \\ E_i^P = \frac{a_i^P + 1}{2}, \\ E_i^V = \frac{a_i^V + 1}{2}. \end{cases} \quad (9)$$

Решением задач (5) – (7) будут функции

$$\begin{cases} K_i(t) = K_i^0 + A_i^K \cdot t \cdot \left(\frac{t_i^K}{t + t_i^K} \right)^{1-a_i^K}, \\ P_i(t) = P_i^0 + A_i^P \cdot t \cdot \left(\frac{t_i^P}{t + t_i^P} \right)^{1-a_i^P}, \\ V_i(t) = V_i^0 + A_i^V \cdot t \cdot \left(\frac{t_i^V}{t + t_i^V} \right)^{1-a_i^V}. \end{cases} \quad (10)$$

Параметры функций (10) вычислялись с помощью метода наименьших квадратов в соответствии с данными таблицы 64 и матриц (10 –(3).

Расчетные значения для вычисления уровня гормона кортизола приведены в таблице 65. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

Расчетные значения для вычисления уровня гормона прогестерона приведены в таблице 66.

Расчетные значения для вычисления ОФВ1 приведены в таблице 67.

Таблица 65 – Расчетные значения для вычисления уровня гормона кортизола

№	K_i^0	A_i^K	t_i^K	a_i^K
I	1,572	0,674	20	0,353
II	1,608	1,058	20	1,666
III	1,793	1,288	20	1,356
IV	1,530	3,274	20	0,717

Таблица 66 – Расчетные значения для вычисления уровня гормона прогестерона

№	P_i^0	A_i^P	t_i^P	a_i^P
I	0	1,627	20	0,737
II	0	1,953	20	1,405
III	0	1,858	20	1,443
IV	0	1,619	20	1,576

Таблица 67 – Расчетные значения для вычисления ОФВ1

№	V_i^0	A_i^V	t_i^V	a_i^V
I	3,247	0,135	20	0,369
II	2,777	0,124	20	1,635
III	2,721	0,175	20	1,072
IV	2,527	0,252	20	0,972

На рисунке 45 показано сравнение теоретических кривых, построенных для уровня гормона кортизола $K_i(t)$ по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 65.

Так же, как и на рисунке 42, на рисунке 45 прослеживается ярко выраженный рост показателей кортизола у курящих пациенток, в отличие от группы некурящих [58].

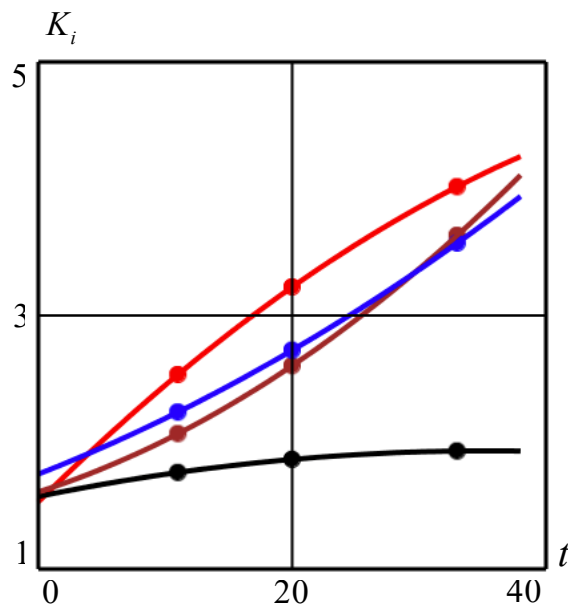


Рисунок 45 – Сравнение теоретических кривых, построенных для уровня гормона кортизола $K_i(t)$ по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 65

На рисунке 46 приведено сравнение теоретических кривых, построенных для уровня гормона прогестерона $P_i(t)$ по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 66.

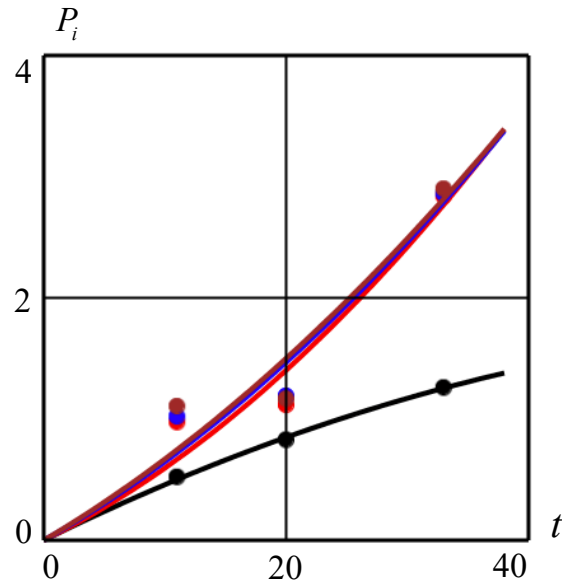


Рисунок 46 — Сравнение теоретических кривых, построенных для уровня гормона прогестерона $P_i(t)$ по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 66

Так же, как и на рисунке 43, на рисунке 46 представленные кривые курящих пациенток значительно разнятся с кривой некурящих пациенток. Начиная со второго триместра и перемещаясь в третий показатель уровня прогестерона приближается к 3,0 при этом отрезки сливаются в третьей точке. Это объясняется тем, что данный гормон не растет с увеличением количества выкуриваемых сигарет. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

На рисунке 47 показано сравнение теоретических кривых, построенных для уровня ОФВ1 $V_i(t)$ по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 67.

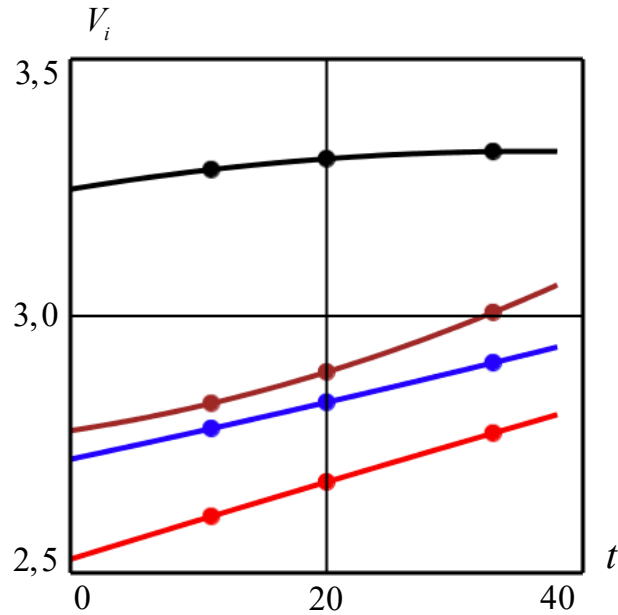


Рисунок 47 — Сравнение теоретических кривых, построенных для уровня ОФВ1 $V_i(t)$ по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблицы 67

В отличие от предыдущих рисунков 42 и 43, на рисунке 47 кривая черного цвета (некурящих пациенток) расположена в промежутке 3,2-3,3 показателя ОФВ1 на всем протяжении беременности, что соответствует варианту нормы, тогда как кривые 2, 3 и 4 групп начинаются от 2,8 до 2,6 в первом триместре и заканчиваются в промежутках от 3,0 до 2,7 в третьем триместре. Прослеживается четкая зависимость — чем больше количество выкуриваемых сигарет, тем меньше показатель ОФВ1. Тут наблюдается рост показателя с каждым триместром.

На рисунке 48 приведено сравнение пространственных теоретических кривых зависимости уровня ОФВ1 V_i от уровней гормонов кортизола K_i и прогестерона P_i , построенных по формулам (10) с экспериментальными точками, соответствующими данным таблиц 65 – 67. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

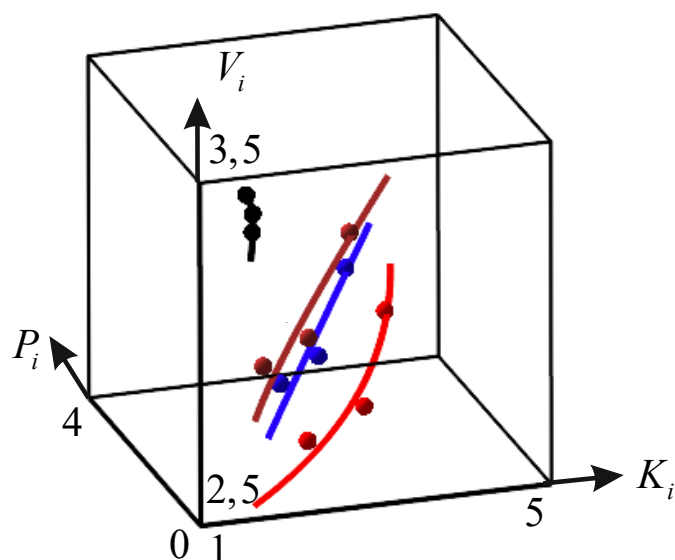


Рисунок 48 – Сравнение пространственных теоретических кривых зависимости уровня ОФВ1 V_i от уровней гормонов кортизола K_i и прогестерона P_i , построенных по формулам (10) с экспериментальными точками соответствующими данным таблиц 65-67

На представленном трехмерном графике, с помощью проведенных расчетов дифференциальных уравнений, приведена модель, где показано сравнение показателей гормонов кортизола, прогестерона и показателя ОФВ1 в группах курильщиц с разным количеством выкуриваемых сигарет.

Чем больше пациентки употребляют табака, тем отмечается больше рост гормонов кортизола и прогестерона в каждом триместре у курящих женщин. Показатель ОФВ1 также изменяется с каждым триместром у курильщиц, однако он ниже значений у некурящих пациенток со статистически значимой разницей.

На фоне увеличения гормональных изменений (кортизол, прогестерон) происходила ответная реакция ФВД, а именно, скоростного показателя ФВД (ОФВ1) объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1) [7, 57]. По-видимому, с увеличением уровней кортизола и прогестерона, происходит повышение эластичности легочной ткани [72].

ГЛАВА 8. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ КУРЯЩИХ ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ ДОГЕСТАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ, А ТАКЖЕ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ С ЦЕЛЮ СНИЖЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИИ ХОБЛ

В настоящее время большое внимание уделяется мероприятиям по профилактике хронических неинфекционных заболеваний в первичном звене.

Основополагающими федеральными законодательными актами, регламентирующими данные мероприятия, являются Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 г. №404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» в редакции Приказов Минздрава РФ от 01.02.2022 г. №44н, от 07.07.2023 г. № 352н, от 28.09.2023 г. № 515н, от 19.07.2024 г. № 378н; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.03.2022 г. «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» в редакции Приказа Минздрава РФ от 28.02.2024 г. № 91н., а также «Методические рекомендации по диспансеризации мужчин и женщин репродуктивного возраста с целью оценки репродуктивного здоровья», утвержденные письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 8 апреля 2024 г. №17 - 6/и/2 – 6434. Законодательно утвержденные меры по профилактике вредных факторов, таких как табакокурение, активно внедрены в работы специалистов амбулаторно-поликлинического звена.

В ходе выполненного нами исследования был систематизирован подход к мерам по раннему проактивному выявлению хронических неинфекционных заболеваний, факторов риска развития патологического состояния бронхолегочной системы, усовершенствована маршрутизация пациенток, проходящих профилактические мероприятия в соответствие с половозрастными особенностями. Разработаны «Алгоритмы ведения курящих женщин на этапе

догестационной подготовки с целью снижения риска развития и прогрессии ХОБЛ» - рисунок 49 и «Алгоритм ведения курящих женщин на этапе гестации с целью снижения риска развития и прогрессии ХОБЛ» - рисунок 50.

При обращении пациентки в женскую консультацию для прохождения догестационной подготовки женщин фертильного возраста, пациентки направляются в отделение профилактики для прохождения первого этапа диспансеризации (рисунок 49).

При проведении анкетирования пациенток и выявления употребления табака, все женщины направляются на проведение спирометрии и пневмотахометрии, для определения нарушения функции внешнего дыхания (вероятного снижения эластичности легочной ткани и бронхиальной проходимости).

При определении заболевания дыхательной системы (хронического обструктивного бронхита, хронического катарального бронхита) пациентка направляется на 2 этап диспансеризации в виде консультирования специалистом - пульмонологом, где определяется степень тяжести бронхиальной обструкции, степень никотиновой зависимости и предлагается методика коррекции никотиновой зависимости. Фактически пациентка направляется в школу по отказу от курения.

Также пациентки направляются на прохождение диспансеризации женщин репродуктивного возраста с целью оценки репродуктивного здоровья. При отсутствии заболевания дыхательной системы пациентка направляется на прохождение диспансеризации женщин репродуктивного возраста с целью оценки последнего. И том и в другом случае пациентки направляются в школу по отказу от курения.

После прохождения необходимого дообследования и санации женщины готовятся к планируемой беременности совместно с врачом терапевтом, врачом акушером – гинекологом.

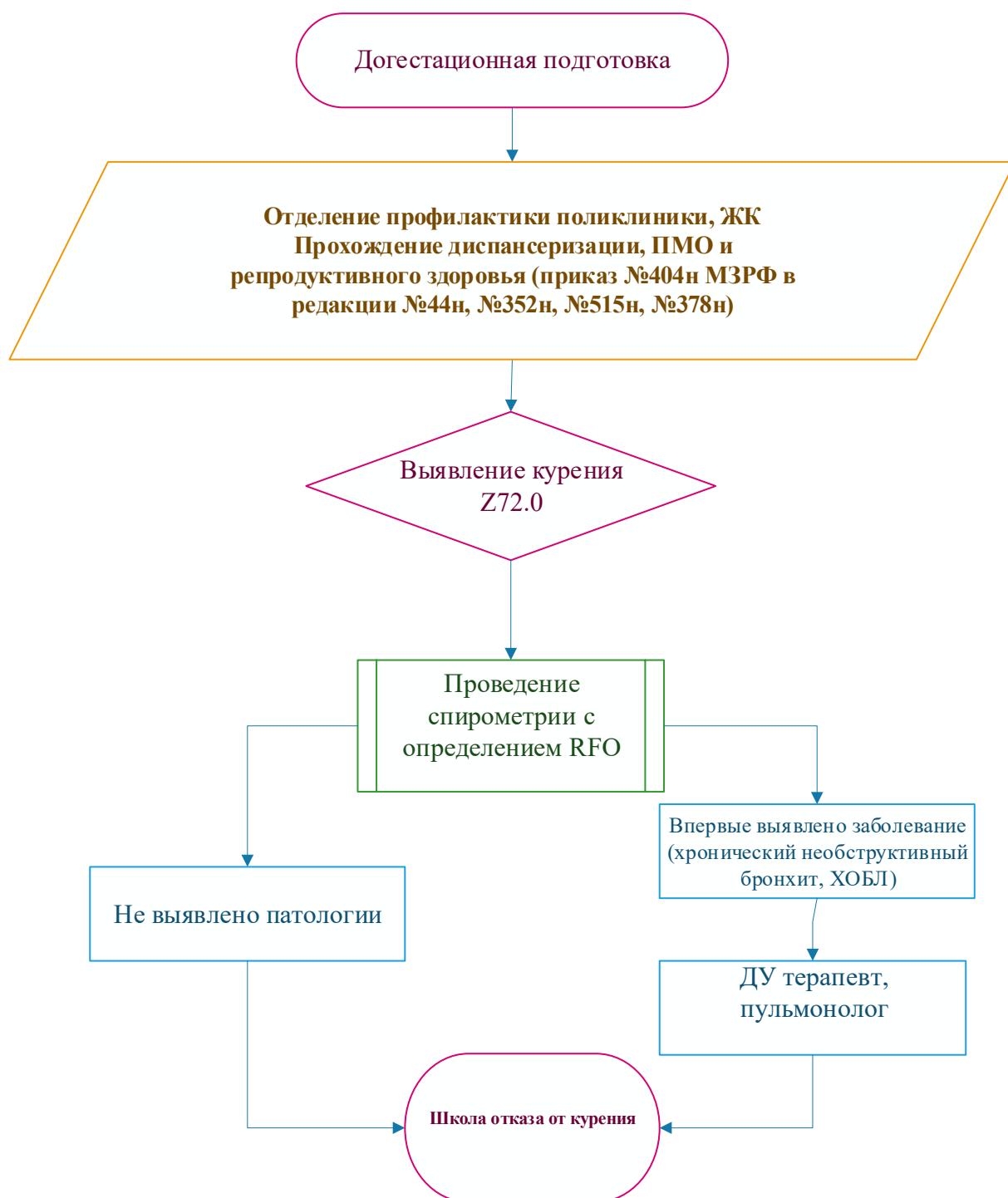


Рисунок 49 - Алгоритм ведения курящих женщин на этапе догестационной подготовки с целью снижения риска развития и прогрессии ХОБЛ

В случае, если женщина обратилась в поликлинику на постановку на учет по состоявшейся беременности, она также направляется врачом акушером –

гинекологом на диспансеризацию определенных групп населения, где проходит анкетирование на выявление факторов риска развития ХНИЗ.

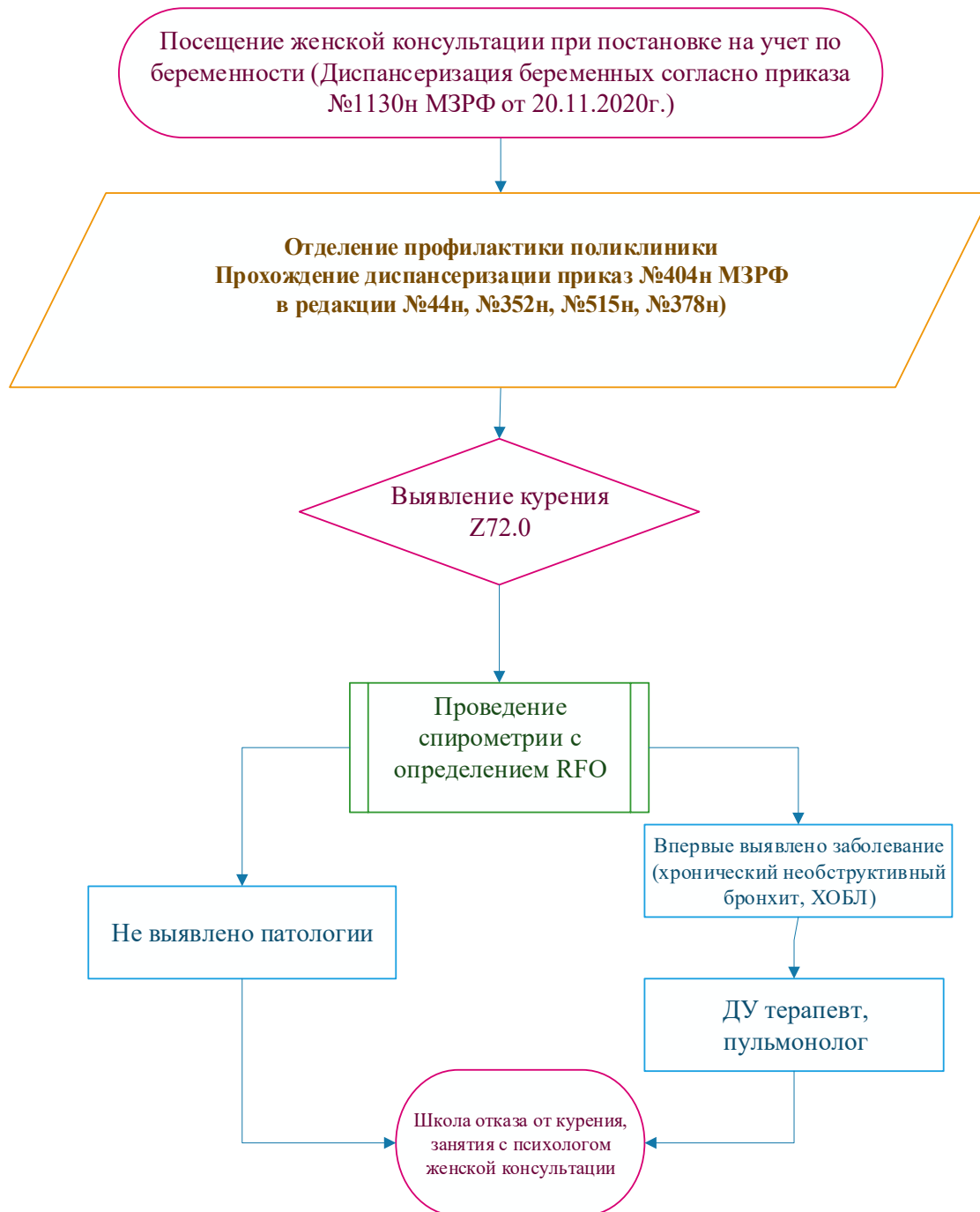


Рисунок 50 - Алгоритм ведения курящих женщин на этапе гестации с целью снижения риска развития и прогрессии ХОБЛ

В ходе анкетирования, при выявлении табакокурения курящие беременные женщины направляются на спирометрию и пневмотахометрию (рисунок 50).

В случае выявления отклонений от нормы пациентки направляются на 2 этап диспансеризации – консультацию врача - пульмонолога с последующим определением степени нарушения бронхиальной проходимости, степени никотиновой зависимости и предлагается адаптированный по данным критериям алгоритм коррекции.

В случае отсутствия изменений функции внешнего дыхания, пациентки направляются в школу по отказу от курения, где определяется степень никотиновой зависимости и предлагаются программы по отказу от курения, проводимые специалистом терапевтом или пульмонологом, проученным на курсах повышения квалификации по лечению табачной зависимости.

ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническая обструктивная болезнь легких остается одной из глобальных проблем мирового практического здравоохранения, в связи с тем, что составляет одну из основных причин смертности населения всего населения [326].

Озабоченность вызывает предсказываемый дальнейший рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких в России.

В настоящее время ХОБЛ является одним из заболеваний, которое обусловлено загрязнением окружающей среды, профессиональными факторами, табакокурением и частыми респираторными воспалительными заболеваниями. По данным ВОЗ, в 2019 году 212,3 млн человек в мире страдали ХОБЛ. От хронической обструктивной болезни легких умерли 3,3 млн пациентов и показатель DALYs составил 74,4 млн. человек. Распространенность ХОБЛ составила 2638,2 на 100 000 человек, смертность – 42,5 на 100 000 человек в мире [329].

В России, по данным Министерства здравоохранения РФ 2,4 млн человек имеют данное заболевание. На самом же деле, по данным эпидемиологических исследований Российского респираторного общества около 11 млн, включая неустановленные случаи.

В настоящее время в РФ ключевая характеристика здоровья населения – ожидаемая продолжительность жизни, которая на 4,8 года ниже, чем в странах ЕС, близких нашей стране по уровню экономического развития, а смертность трудоспособного населения в 3 раза выше.

Такие показатели напрямую связаны с недостаточными мерами по охране здоровья граждан РФ на популяционном уровне (неблагоприятные экологические условия, условия труда на производстве, высокая распространенность

табакокурения, потребление алкоголя, а также с системным кризисом в здравоохранении) [205].

В Российской Федерации разработана и утверждена программа развития здравоохранения постановлением правительства РФ от 26 декабря 2017 г. № 1640 "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения", одной из главных задач которой в области здоровьесбережения населения является снижение смертности населения от всех причин до 11,5 случая на 1000 населения к 2030 году. В составе Национального проекта "Здравоохранение", в том числе включенные в состав Госпрограммы, в виде структурных элементов отображены 9 федеральных проектов, на первом месте - «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». Также, в структуру части государственной программы включены 3 федеральных проекта, реализующихся в рамках национального проекта «Демография», и это «укрепление общественного здоровья» [39, 163, 164, 213].

Таким образом, важно отметить, что на сегодняшний день вопросы профилактики хронических неспецифических заболеваний легких стоят на государственном уровне на первом месте, что приведет к своевременной диагностике заболеваний на ранних этапах формирования, а соответственно, профилактика факторов риска внесет огромный вклад в здоровьесбережение населения, начиная с подросткового возраста.

Изучение распространенности употребления табака, предполагает детальное изучение социальных и демографических факторов, определяющих динамику этой привычки в популяции как одного из главных предиктов развития ХОБЛ [149, 150, 180].

Прекращение курения - единственный наиболее эффективный и экономически обоснованный метод, гарантирующий снижение рисков формирования ХОБЛ и, спрогнозировать тем самым снижение затрат на будущее лечение [2, 114, 116]. Наибольшее результативное влияние на отказ от курения, как

одного из основных факторов риска развития ХОБЛ может быть достигнуто при наиболее раннем прекращении курения [115]. Особенно при разработке и раннем использовании эффективных мер профилактики никотиновой зависимости в различные возрастные периоды у женщин фертильного возраста [18, 20].

Достаточно много исследований подтверждают, что курение в период гестации максимально негативно действует на акушерские исходы. У рожденных детей, матери которых курили длительное время, определяется повышенный риск развития ХОБЛ [32, 34, 89, 103].

В условиях реализации программы «Модернизация первичного звена здравоохранения Российской Федерации» до 2030 г. особое внимание уделяется первичной и вторичной профилактике хронических неинфекционных заболеваний, требующих постоянного диспансерного наблюдения [3, 110], профилактике факторов риска, прогнозированию вероятности развития ХОБЛ в зависимости от стажа курения и степени никотиновой зависимости, как одних из основных факторов развития ХОБЛ [57, 110].

Цель работы: установить влияние табакокурения на прогнозирование и течение ХОБЛ у женщин фертильного возраста на фоне активного и/или пассивного курения.

Наблюдаемые пациентки фертильного возраста в количестве 243 человек были распределены на четыре группы по двум основным критериям – активное курение и пассивное курение. Из них 107 женщин курильщицы с различным стажем курения: 53 пациентки активные курильщицы, подвергающиеся пассивному курению в быту, 54 пациентки активные курильщицы без пассивного курения. Данные результаты изложены в публикациях журнала *Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. 2023* [109, 272, 273, 274, 275]. Остальные 136 человек разделились на группы из 74 человек без пассивного курения и 62 человек с пассивным курением.

Оценка статуса курения проводилась всем курящим женщинам и содержалась в определении: СНЗ, степени мотивации отказа от курения и мотивацию курения. Информированное согласие на проведение исследований получено [57].

Изучая взаимосвязь степени табачной зависимости и степени нарушения бронхиальной проходимости у курильщиц выявлено, что степень НЗ коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ по GOLD ($p \leq 0,05$). При этом, в группе беременных женщин с отсутствием никотиновой зависимости (8 %) не установлена ХОБЛ, на фоне измененных показателей RFO, в виде повышения эндобронхиального сопротивления и падения эластичности легочной ткани (25,7 %), указывающих на начальные проявления нарушения механики дыхания. Такая категория пациентов подпадает в группу, где имеются респираторные симптомы без нарушений ФВД.

Необходимо отметить, что в результате проводимых мероприятий по снижению и полному отказу от табакокурения, в рамках проводимого исследования, за полный период наблюдения из 107 курящих пациенток в период гестации и после него отказались от курения полностью 34 женщины - 31,8% (34/107), отказались от курения на период беременности полностью 13 пациенток - 12,1% (13/107) и 54 пациентки 50,4% (54/107) снизили количество выкуриваемых сигарет в среднем до 5 в сутки ($p < 0,05$).

У женщин с очень слабой степенью НЗ (40 %) без нарушения бронхиальной проходимости, при диагнозе - хроническая обструктивная болезнь легких легкой степени (14,2 %) и ХОБЛ средней степени (36,1 %) аналогично изменялись показатели вязкостного дыхательного сопротивления [56]. Важно отметить, что группы курильщиц со случайным курением и без такового не включали пациенток с крайне высокой степенью никотиновой зависимости и тяжести ХОБЛ, что объясняется недолгим стажем курения [56, 86].

При поиске алгоритмов прогнозирования развития хронической обструктивной болезни легких различной степени тяжести в зависимости от стажа

курения формировались логистические регрессионные модели взаимосвязи бронхиальной обструкции при ХОБЛ со стажем курения. Данные опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]. Из представленной модели, полученной на основе логистической регрессии установлено, что градиент вероятности того, что нарушение вентиляционной функции будет сформировано 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. В данном случае, вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести по GOLD во второй группе может составлять 100% (находилась в интервале $0,00 < p < 1,00$). При этом градиент вероятности того, что ХОБЛ будет формироваться при различном стаже курения, увеличивался от 0 % у некурящих до 40 % у пациентов со стажем курения 10 лет и до 100 % со стажем курения свыше 20 лет. При сравнении полученных данных установлено, что в первой группе развитие хронической обструктивной болезни легких осуществлялось быстрее, чем во второй группе. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]. Вместе с тем, при стаже курения свыше 20 лет, вероятность ХОБЛ в обеих группах приблизилась к 100 %.

Вероятность формирования ХОБЛ средней степени тяжести по GOLD в зависимости от индекса курильщика в первой группе составляет от 40 % до 100 % (развивалась в интервале $0,04 < P < 1,0$ относительных единиц). Градиент вероятности появления бронхообструкции средней степени тяжести увеличивался от 0,8 % при индексе курения 1,0 отн.ед. до 50,0 % при ИК 8,0 отн.ед. и до 100 % при индексе курения 22,0. При анализе логистической 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. Полученные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК:

VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]. Вероятность формирования средней степени тяжести бронхообструкции в зависимости от индекса курильщика во второй группе достигает 100 % (развивалась в интервале $0,0 < p < 1,00$ относительных единиц). Градиент вероятности появления ХОБЛ средней степени тяжести увеличивался от 0,0 % при индексе курения 1,0 до 50,0 % при ИК - 7,0 отн.ед. и до 100 % при индексе курения 16,0. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110].

Несколько иные закономерности наблюдались при анализе взаимосвязей стажа курильщика с развитием никотиновой зависимости. Вероятность формирования никотиновой зависимости высокой степени во второй группе достигает 100 % (формировалась в интервале $0,0 < p < 1,0$), с увеличением градиента вероятности развития никотиновой зависимости от 0 % при стаже курения до 17 лет и 100 % со стажем курения 18 и более лет. Полученные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]. Сравнительная оценка исследований вероятностей формирования никотиновой зависимости между группами пациенток позволила сделать обобщающее заключение:

- в первой группе курящих пациенток с пассивным курением никотиновая зависимость наступала значительно раньше, чем во второй группе курильщиц без пассивного курения [57],

- первые признаки никотиновой зависимости при сочетании активного курения с пассивным курением появлялись через 6 лет после приобщения к регулярному курению,

- во второй группе первые признаки никотиновой зависимости регистрировались лишь спустя 17 лет постоянного употребления табака.

- никотиновая зависимость, со 100-процентной вероятностью во второй группе развивалась значительно быстрее - в течение года, чем в первой группе пациенток в течении четырёх лет. Следовательно, никотиновая зависимость тесно

взаимосвязана со стажем курения и сочетанием собственно курения с пассивным курением. Сочетание активного курения с пассивным курением способствует более быстрому наступлению никотиновой зависимости по сравнению с курением без сочетания. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109]. Также, результаты изложены в публикациях журнала Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. 2023. [272, 273, 274, 275].

При стаже курения в интервале от одного года до десяти лет (2 группа) вероятность формирования ХОБЛ развивалась медленнее по сравнению с таковой в первой группе, в дальнейшем разница вероятностей из года в год постепенно сокращалась.

При стаже курения десять лет вероятности формирования ХОБЛ в обеих группах становились одинаковыми, а затем, вопреки увеличению степени тяжести по GOLD, ситуация менялась на противоположную: в первой группе вероятность ХОБЛ развивалась медленнее по сравнению со второй группой. В дальнейшем, эта разница из года в год постепенно сокращалась, практически сравниваясь, при стаже курения более 20 лет. Данные итоги опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

При выкуривании от 10 до 16 сигарет вероятность формирования ХОБЛ происходила при стаже курения 12 лет. При стаже курения в 13 лет в первой группе появляется незначительная (2 %) вероятность появления никотиновой зависимости [59]. Затем эта вероятность увеличивалась, достигая 100 % в течение последующих двух лет. Во второй группе никотиновая зависимость формировалась значительно позднее — по истечении 16 лет, и также, как в первой группе, в течение последующих двух лет достигала 100 % [109].

Таким образом, при средней активности курения (14 сигарет в сутки) никотиновая зависимость в первой группе (сочетание активного и пассивного

курения) возникала при стаже курения в 12 лет, достигая максимальной вероятности при стаже 15 лет [59].

Во второй группе никотиновая зависимость достигала максимума (100 %) позднее на четыре года по сравнению с первой группой [59].

При увеличении количества сигарет до 16 в день сокращалось время развития никотиновой зависимости до 9 лет с максимальным увеличением до 100 % в течение последующих двух лет [57]. Во второй группе никотиновая зависимость формировалась спустя 7 лет по сравнению с первой группой (5 %), достигая максимума, при средних значениях аналогичного количества выкуривания сигарет в сутки. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

Таким образом, при увеличении количества выкуриваемых сигарет до уровня нижнего квартиля (16 сигарет в сутки) абсолютная никотиновая зависимость в первой группе формировалась на 5 лет раньше, чем при 14 сигаретах в сутки.

Во второй группе динамика никотиновой зависимости была аналогичной с таковой при среднем уровне суточной активности курения. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109]. [109]. Вероятность формирования взаимосвязи никотиновой зависимости высокой степени тяжести с индексом курильщика во второй группе развивалась в интервале $0,0 < P < 1,00$ относительных единиц. Градиент вероятности появления никотиновой зависимости высокой степени тяжести увеличивался от 0,0 % при индексе курильщика 9,4 относительных единиц до 50,0 % при индексе курильщика 10,3 относительных единиц и достигает 100 % при индексе курильщика 11,2 относительных единиц.

В ходе проводимого исследования на всем протяжении беременности и после родов у всей когорты беременных объем форсированного выдоха в первую секунду изменялся. Происходило его увеличение, которое имело статистически значимые различия между триместрами. Кроме того, увеличивался ОФВ1 после родов,

прирост данного показателя после родов выше, чем при сравнении 1 и 3 триместров. Можно сделать вывод, что данное увеличение взаимосвязано с изменением уровня Прогестерона, Кортизола во время беременности, а также усиления мотивации по отказу от употребления табака в связи с пониманием рисков вреда, причиняемого плоду.

Анализируя уровни форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), установлено, что на всем протяжении беременности и после родов у всей когорты беременных ФЖЕЛ претерпевала изменения. Происходило ее увеличение, которое имело статистически значимые различия между триместрами. Кроме того, увеличивалась ФЖЕЛ и после родов, увеличение данного показателя после родов выше, чем при сравнении 1 и 3 триместров. Происходило это на фоне частичного или полного отказа от курения.

При изучении соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ прослеживалась предыдущая закономерность: индекс Генслера увеличивался на всем протяжении беременности и после родов.

Аэродинамическое и тканевое сопротивление лёгких, выявило снижение показателей вязкостного дыхательного сопротивления, на максимальном вдохе и выдохе с каждым триместром беременности. Повышенные уровни RFO на начальном этапе проведения исследований свидетельствовали об изменении эластичности легочной ткани и снижении бронхиальной проходимости даже тогда, когда основные диагностические критерии ХОБЛ отсутствовали. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76; VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [58, 110].

С каждым триместром беременности изучаемые показатели вязкостного дыхательного сопротивления снижались, причем разница предстала статистически значимой. После родов данные показатели приблизились к среднестатистическим нормальным величинам во всей когорте обследуемых пациенток.

Данные изменения, по-видимому, свидетельствуют о том, что высокая мотивация по отказу от курения во время и после беременности, а также изменение гормонального фона во время беременности, приводят к достижению нормальных или близких к ним показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ).

Уровни вязкостного дыхательного сопротивления на вдохе в каждом триместре изменялись. Происходило снижение, которое имело статистически значимую разницу в сравниваемых триместрах и после родов. Необходимо отметить, что среднее значение в сравниваемых 1 и 3 триместрах несколько больше, чем в 1 триместре и после родов. После родов данная величина не имеет тенденции к большему изменению. Уровни вязкостного дыхательного сопротивления на выходе также в каждом триместре претерпевали изменения. Происходило снижение, которое имело статистически не значимую разницу в сравниваемых группах между триместрами и после родов, хотя среднее значение в сравниваемых 1 и 3 триместрах несколько меньше, чем в и 1 триместре и после родов.

Фазовый угол увеличивался, причем разница была статистически значимой. После родов данные изменения стремились к нормальным величинам во всей когорте обследуемых пациенток.

Обсуждаемые результаты свидетельствуют о том, что высокая мотивация по отказу от курения во время и после беременности, а также изменение гормонального фона во время беременности приводят к достижению нормальных или близких к ним величин спирометрии, пневмотахометрии и, соответственно, функциональных показателей легочной ткани. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Скоростные значения функции внешнего дыхания на уровне крупных (МОС 25) бронхов увеличивались с каждым триместром. Разница этих изменений между триместрами статистически значимая.

Важно отметить, что варьирования между 1 и 2 триместрами были менее выражены, чем между 1 и 3 триместрами и еще меньше, чем между 1 триместром и после родов. Таким образом, с каждым триместром и после родов отмечалось улучшение скоростных величин на уровне крупных бронхов, снижение обструкции.

Скоростные показатели на уровне средних (МОС 50) бронхов увеличивались с каждым триместром, однако разница данных изменений между триместрами статистически незначима.

Необходимо отметить, что вариабильность изменения показателей максимальна между 1 и 3 триместрами, тогда как после родов скоростные показатели на уровне средних бронхов становились меньше показателей первого триместра. Таким образом, только в период беременности величины МОС 50 имели положительную динамику. После родов происходило снижение скоростных показателей на уровне средних бронхов, однако мы не можем говорить об усилении обструкции. Скоростные величины на уровне средних, мелких бронхов увеличивались с каждым триместром, однако разница данных изменений между триместрами была также статистически незначима.

Скоростные показатели на уровне мелких (МОС 75) бронхов увеличивались с каждым триместром, однако разница данных изменений между триместрами статистически не значима.

Примечательно, что изменения между 1 и 2 триместрами меньше, чем между 1 и 3 триместрами. При сравнении динамики показателей между 1 триместром и после родов, отмечаются положительные значения, т.е. рост показателей после родов [58]. Таким образом, в период беременности величина МОС 75 имела положительную динамику во всех триместрах и после родов.

Анализируя объемные характеристики функции внешнего дыхания у курильщиц первой группы в каждом триместре и после родов можно утверждать, что с формированием бронхиальной обструкции и усилением степени тяжести

происходило снижение эластичности легочной ткани, а также снижение бронхиальной проходимости. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76; VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [58, 110].

Объемный показатель был максимально низким в первом триместре и постепенно начал увеличиваться. Несмотря на это, форсированная жизненная емкость легких имела статистически значимую разницу с величинами группы контроля.

Скоростные показатели снижены в первом триместре. Значения дыхательного сопротивления были выше нормальных показателей, что говорит о повышении эндобронхиального сопротивления при изменении растяжимости лёгких [56]. Фазовый угол (RHI) имел отрицательное значение не только в первом триместре, но и во втором, в третьем и даже после родов, что говорит о нарастании обструкции. При сравнении уровней ФВД и вязкостного дыхательного сопротивления в каждом триместре с группой контроля отмечались статистически значимые различия, причем достаточно высокие в первом триместре. Со второго триместра и далее разница снижалась, однако оставалась статистически значимой.

Проводя анализ динамики показателей ФВД между собой в триместрах и после родов, было установлено, что объемные и скоростные величины функции внешнего дыхания с увеличением срока беременности статистически значимо увеличивались.

Вязкостное дыхательное сопротивление уменьшалось с каждым триместром. Вязкостное дыхательное сопротивление на максимальном вдохе и максимальном выдохе так же уменьшалось, что говорит о снижении бронхиальной обструкции и повышению эластичности легочной ткани на фоне повышения уровня гормонов, а также снижения табакокурения или полного отказа во время беременности. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач.

2019. 10. 68-76 [58]. Только показатель фазового угла, изменяясь, не имел статистически значимой разницы.

Проводя анализ величин функции внешнего дыхания у пациенток 2 группы, было обнаружено, что объемные показатели снижены, что объясняется снижением эластичности легочной ткани, в сравнении с таковыми в группе контроля. Данные различия статистически значимы. Несмотря на то, что в каждом триместре уровни ФЖЕЛ увеличивались, скоростные показатели: объем форсированного выдоха в первую секунду также снижен в первом триместре. В последующих триместрах имела тенденция к росту, однако данные объема форсированного выдоха в первую секунду имели статистически значимую разницу с таковым группы контроля [7].

Индекс Генслера снижен во всех триместрах беременности и после родов. Различия между его показателями в группе беременных курильщиц и группы контроля статистически значимы.

Скоростные показатели на уровне крупных, средних и мелких бронхов снижены и, несмотря на увеличение этих величин в каждом последующем триместре и после родов, оставались сниженными и имели статистически значимые различия с группой контроля.

RIN и REX достаточно высокие, что указывало на рост эндобронхиального сопротивления при изменении растяжимости лёгких. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 40-44 [56].

RHI имел отрицательное значение не только в первом триместре, но и во втором, в третьем, что говорит о наличии обструкции дыхательных путей. После родов данный показатель становился положительным, однако имел статистически значимые различия с группой контроля.

Анализируя динамику величин функции внешнего дыхания в триместрах и после родов, установлено, что объемные и скоростные показатели ФВД, вязкостное дыхательное сопротивление, в том числе на вдохе и на выдохе с увеличением срока

беременности возрастало. Данное увеличение имело статистически значимые различия с уровнями группы контроля. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58]. Только фазовый угол, изменяясь, не имел статистически значимой разницы.

Изучая величины функции внешнего дыхания у пациенток 3 группы (некурящие пациентки без пассивного курения), установлено, что объемные и скоростные показатели не имели статистически значимых различий с группой контроля, кроме индекса Генслера и фазового угла [7]. Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ у данной когорты пациенток в пределах нормальных значений, однако, имел статистически значимые различия с данным показателем в группе контроля.

Скоростные величины на уровне мелких бронхов снижены и имели статистически значимые различия с группой контроля. У данной группы пациенток на протяжении беременности в динамике величин функции внешнего дыхания в триместрах и после родов отмечалась небольшая. Выявлено, что объемные и скоростные характеристики ФВД, вязкостное дыхательное сопротивление, в том числе на вдохе и на выдохе с увеличением срока беременности увеличивались незначительно. Данное увеличение имело статистически значимые различия с группой контроля. Только фазовый угол, изменяясь, не имел статистически значимой разницы. Здесь можно предположить, что данные изменения, вероятнее всего являются результатом изменения гормонального фона во время беременности.

В ходе анализа изменений у пациенток 4 группы (некурящие пациентки с пассивным курением) установлен ряд определенных закономерностей. Объемные величины— ФЖЕЛ во всех триместрах и после родов не имели статически значимых различий с группой контроля. Показатели МОС % 50, 75, ОФВ1 обладали статистически значимыми различиями с группой контроля. Индекс Генслера также обладал статистически значимыми различиями с показателями группы контроля.

Можно предположить, что пассивное курение также приводит к изменению эластичности легочной ткани и обструкции дыхательных путей. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

Анализируя динамику величин функции внешнего дыхания 4 группы, установлено, что в период беременности и после родов происходят изменения практически всех показателей, кроме форсированной жизненной емкости легких после родов, МОС 50 в третьем триместре и после родов и уровня фазового угла на всем протяжении беременности. Можно предположить, что данные изменения, вероятнее всего являются результатом гормонального фона во время беременности.

Оценивая изменения показателей функции внешнего дыхания в группах курящих беременных, нами установлено, что объемные величины (ФЖЕЛ) между первой и второй группами во всех триместрах и после родов имели статистически значимые различия [58].

Показатели форсированной жизненной емкости легких в первой группе выше, чем во второй [299]. С каждым триместром величины увеличивались, однако в группах оставались статистически значимые различия. Показатели – ОФВ1, МОС 25-75 имели статистически значимые различия во всех триместрах беременности и после родов [7].

При сравнении уровней вязкостного дыхательного сопротивления, в том числе на вдохе и на выдохе, фазового угла, соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ установлено отсутствие статистически значимых различий у данных групп.

Можно сделать вывод, что, несмотря на изменения гормонального фона во время беременности и улучшения объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания, имеет место нестабильное состояние бронхиального просвета и сохранение сниженной эластичности легочной ткани.

Активная работа по профилактике табакокурения, особенно среди населения подросткового возраста, разработка и внедрение программ по снижению

никотиновой зависимости на амбулаторном этапе, включая женские консультации, значительно снизят риски развития ХОБЛ. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 58-63 [109].

Анализируя величины функции внешнего дыхания в 1 группе курящих беременных с пассивным курением и 4 группе некурящих беременных, но имеющих в анамнезе пассивное воздействие табачного дыма, установлено, что объемные показатели (ФЖЕЛ) между первой и четвертой группами во всех триместрах и после родов имели статистически значимые различия.

Уровень объема форсированного выдоха в первую секунду, ФЖЕЛ в первой группе ниже, чем в четвертой. С каждым триместром ФЖЕЛ первой группы увеличивался, однако в группах оставались статистически значимые различия.

Скоростные показатели – МОС 25-75 имели так же статистически значимые различия во всех триместрах беременности и после родов [7, 58].

При сравнении вязкостного дыхательного сопротивления, в том числе на вдохе и на выдохе, фазового угла, установлено отсутствие статистически значимых различий только между показателями фазового угла. Фазовый угол в первой группе даже после родов имел отрицательное значение.

Можно сделать вывод, что, несмотря на изменения гормонального статуса во время беременности и улучшения объемных и скоростных показателей функции внешнего дыхания, имело место нестабильное состояние бронхиального просвета и сохранение сниженной растяжимости ткани легких.

При анализе значений пневмотахометрии в группе курильщиц с наличием пассивного курения и некурящих беременных отмечались статистически значимые различия во всех триместрах и после родов [7].

Таким образом, подтверждается вывод о воздействии курения на изменение бронхиальной проходимости, изменение механики дыхания и, как следствие, появление клинических симптомов нарушения бронхиальной проходимости – кашля, появления мокроты, одышки.

Выявление на ранних этапах основного фактора риска развития ХОБЛ – курения у лиц молодого возраста, своевременная профилактическая работа приводят к улучшению уровня пневмотахометрии, улучшению основных величин функции внешнего дыхания. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2024. 17(2). 40-44 [56].

Сравнивая значения ФВД в группах беременных женщин курящих и некурящих, наблюдалась высокая статистически значимая разница между ними в каждом триместре и после родов.

Сравнивая RFO, в том числе на вдохе и на выдохе, RHI, выявлено отсутствие статистически значимых различий. Здесь следует отметить, что, несмотря на изменения гормонального фона во время беременности и улучшения объемных и скоростных величин ФВД, имело место нестабильное состояние бронхиального просвета и сохранение сниженной эластичности легочной ткани.

Таким образом, необходимо отметить, что объемные и скоростные величины ФВД в группах курящих беременных ниже, чем в группах некурящих беременных и данная разница статистически значимая. Вязкостное дыхательное сопротивление изменено в трех группах, где имеет место активное и пассивное курение (1, 2, 4 группы), что говорит об изменении эластичности легочной ткани, снижении бронхиальной проходимости, и, как следствие, формированию ХОБЛ. Данные выводы опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: Санитарный врач. 2019. 10. 68-76 [58].

Оценивая показатели гормонов у курильщиц в различные триместры беременности установлено, что с каждым триместром показатели гормонов увеличивались, а после родов в течение трех месяцев возвращались на исходный уровень.

Показатели кортизола, АКТГ, и прогестерона во всех триместрах имели статистически значимые различия с группой контроля. Тиреотропный гормон, во

всех триместрах, был ниже уровней группы контроля, и после родов вернулся в исходную позицию, т.е. к норме.

Статистически значимыми оказались различия между показателями ТТГ в 1 и 3 триместрах, с тенденцией к снижению с первого триместра и постепенное восстановление в последующих.

Т4 свободный в первом триместре не имел статистически значимых различий с показателями группы контроля, тогда как во втором и третьем триместрах показатели увеличились со статистически значимыми различиями с группой контроля [7]. После родов Т4 свободный вернулся в исходную позицию.

Кортизол в первом триместре не имел статистически значимой разницы с уровнем данного гормона в группе контроля. Однако со второго триместра у данного показателя появилась статистически значимая разница ($p < 0,051$).

В третьем триместре кортизол уже имел достаточно высокие статистически значимые различия с группой контроля. После родов уровень кортизола вернулся в исходную позицию и не имел статистически значимых различий [7]. Показатели прогестерона, АКТГ и Т4 свободного в каждом триместре последовательно прошли такие же изменения, а именно со второго триместра у них появилась статистически значимая разница ($p < 0,05$) соответственно между собой. Тиреотропный гормон с первого триместра продемонстрировал тенденцию к снижению и увеличению после родов. Поэтому имел статистически значимые различия между показателями 1, 2 триместров и, соответственно, с группой контроля.

В ходе сравнительного анализа показателей гормонов в группах курящих беременных с пассивным курением и без пассивного курения установлено, что существуют статистически значимые различия некоторых гормональных показателей: кортизола после родов, прогестерона в 1 триместре, АКТГ во втором триместре, ТТГ в 1 триместре и после родов [59].

При этом уровни этих гормонов в группе с пассивным курением выше, чем во второй группе без пассивного курения. Результаты опубликованы в журнале,

рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(2). 34-38 [110]. Так же, следует отметить, что все изменения в обеих группах достигали статистически значимых различий с показателями- группой контроля, кроме ТТГ в третьем триместре и свободного Т4 в первом триместре и после родов. По-видимому, пассивное курение, вдобавок к активному курению, приводит к дополнительному воздействию на организм беременной женщины, но при этом не усиливает саму степень никотиновой зависимости или степень тяжести ХОБЛ.

Дополнительное воздействие пассивного курения приводит к более раннему формированию никотиновой зависимости т.е. пагубной привычки к курению, что способствует более раннему формированию ХОБЛ, чем без воздействия «струи бокового дыма».

Сравнительная оценка изменений уровней гормонов в 3 группе некурящих пациенток без пассивного курения и в 4 группе некурящих беременных пациенток с пассивным курением определила статистически значимые различия некоторых показателей гормонов кортизола и тиреотропного гормона во всех триместрах и после родов, в том числе с контрольной группой. Данные итоги исследования опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

Сравнительный анализ гормонального фона в группах курящих и некурящих пациенток (группы № 1 и № 4) выявил статистически значимые различия ($p < 0,05$) гормонов кортизола, прогестерона, тиреотропного гормона во все триместры беременности и после родов [59]. Уровень Т4 свободного имел статистически значимые различия только в периоде после родов. Также, необходимо отметить, что все уровни гормонов в обеих группах имели статистически значимые различия с гормонами группы контроля. Кроме того, что гормональные уровни в группе курильщиц значительно выше показателей некурящих беременных, что, еще раз подтверждает противовоспалительное действие гормонов на обструкцию и улучшение вентиляционных функций легких при беременности в виде компенсации неспецифического воспаления, вызванного курением.

Оценивая гормональный спектр курящих и некурящих беременных женщин в динамике, установлена статистически значимая разница между уровнями кортизола, прогестерона в периоды беременности, АКТГ, ТТГ после родов и свободного Т4 в третьем триместре. Все изменения в обеих группах имели статистически значимые различия с группой контроля.

Важно отметить, что эти уровни в группе курильщиц значительно выше показателей некурящих беременных с воздействием струи «бокового дыма», что, несомненно, еще раз подтверждает влияние курения на изменение гормонального фона беременной женщины.

Сравнительный анализ гормонального фона в группе курящих пациенток и не курящих пациенток (1 и 3 группы) выявил, что уровни гормонов 1 группы имеют статистически значимую разницу со всеми показателями 3 группы, за исключением прогестерона после родов, ТТГ в первом триместре и после родов на фоне группы контроля. Необходимо отметить, значительную межгрупповую разницу гормонального фона между курящими и не курящими пациентами: в первой группе (курящие) уровень статистически значимо был выше показателей третьей группы, что еще раз подтверждает клиническое значение влияния курения на гормональный фон беременной женщины.

Анализируя показатели гормонов в группе курящих пациенток и некурящих пациенток (2 и 4 группы) установлено, что показатели 2 группы имели статистически значимую разницу фактически со всеми показателями 4 группы, кроме прогестерона после родов, ТТГ в первом триместре и после родов. Данное обстоятельство очень схоже при сравнении показателей гормонов в группах 1 и 3.

Все показатели имеют статистически значимую разницу с показателями группы контроля. Во второй группе показатели значительно выше показателей четвертой группы, что подтверждает ранее высказанное мнение о влиянии курения на гормональный статус беременной женщины.

При проведении рангового корреляционного анализа Спирмена в общей группе курильщиц (N-107) между степенью никотиновой зависимости и кортизолом были выявлены следующие особенности. В период первого триместра выявлена прямая корреляция СНЗ и кортизола у курильщиц, причем начиная с нулевой степени никотиновой зависимости максимальное количество респондентов в группе с очень слабой степенью НЗ. Со средней степени НЗ до высокой количество курильщиц постепенно снижается. Уровень кортизола в интервале от 150 до 200 нмоль/л отмечался во всех подгруппах, начиная с нулевой и заканчивая высокой СНЗ. Однако в следующем интервале кортизола от 200 до 250 нмоль/л количество пациенток значительно меньше. В интервале от 250 до 300 нмоль/л количество наблюдаемых нами пациенток так же волнообразно увеличивалось, с максимальным количеством в группе с очень слабой степенью НЗ.

Во временном интервале второго триместра сохранялось максимально высокое количество наблюдаемых пациенток с очень слабой степенью НЗ, однако число наблюдений с уровнем кортизола в интервалах с 250 до 300 и 350 до 400 нмоль/л увеличивалось, максимально поднимаясь до 450 нмоль/л.

В третьем триместре обращает внимание увеличение количества пациенток с уровня кортизола от 150 до 600 нмоль/л. При этом количество пациенток в группе с очень слабой СНЗ с уровнем кортизола от 150 до 200 нмоль/л уменьшалось и переходило в подгруппы с интервалами от 350 до 600 с максимальным количеством в интервале от 450 до 500 нмоль/л.

После родов максимально большое количество наблюдений определялось в подгруппе с очень слабой СНЗ в интервале уровня кортизола от 150 до 200 нмоль/л. Также, как и в первом триместре, количество пациенток в последующих возрастающих интервалах кортизола уменьшалось. Важно отметить, что пациенток с уровнем кортизола 600 и более нмоль/л нет. Данные изменения еще раз подтверждают предполагаемую гипотезу о увеличении уровня кортизола как

функционального состояния в период гестации и снижения во внегестационном периоде. Количество пациенток, у которых показатели кортизола максимально повышались в третьем триместре беременности имели среднюю и высокую степень никотиновой зависимости. При этом, чем больше степень никотиновой зависимости, тем больше уровень показателей кортизола.

При проведении рангового корреляционного анализа Спирмена между СНЗ и ОФВ1 в период первого триместра выявлена статистически значимая, обратная, весьма плотная корреляция СНЗ и ОФВ1 у курильщиц, причем начиная с нулевой степени никотиновой зависимости максимальное количество респондентов отмечалось в группе с очень слабой степенью НЗ. Со средней степени НЗ до высокой количество курильщиц постепенно снижалось. Показатели ОФВ1 в интервале от 2,2 до 2,4 л/с отмечались во всех подгруппах, начиная с очень слабой и заканчивая высокой СНЗ - в единичных случаях. У пациенток с отсутствием СНЗ показатели ОФВ1 имели разбег от 2,8 до 3,4 л/с. При повышении СНЗ распределение ОФВ1 происходило в сторону снижения.

Во втором триместре определялась схожая картина с первым триместром. Определялась статистически значимая обратная, достаточно плотная корреляция ($r = -0,57$; $p < 0,05$) СНЗ с ОФВ1, причем максимальное количество респондентов относилось к группе с очень слабой степенью НЗ и распределение в ней по ОФВ1 начиналось от 2,0 л/с, волнообразно поднимаясь до 3,8 л/с. Анализируя максимальную концентрацию пациенток по степени НЗ и ОФВ1, с высокими цифрами скоростного показателя ФВД, необходимо отметить, что в нулевой степени НЗ показатели ОФВ1 максимальны (3,4-3,6 л/с) и с каждым повышением степени идет его снижение.

В период третьего триместра гестации также выявлена обратная, весьма плотная корреляция ($r = -0,51$; $p < 0,05$) СНЗ и объемом форсированного выдоха в первую секунду (рисунок 28). Ситуация с распределением показателей ОФВ1 схожа с представленными данными выше. Однако количество пациенток с

показателями ОФВ1 в диапазоне 3,2-3,4 л/с в нулевой и очень слабой СНЗ и 2,6-2,8 л/с очень слабой, слабой и средней СНЗ выравнивались. В периоде вне гестации выявлена обратная, весьма плотная корреляция ($r = -0,47$; $p < 0,05$) СНЗ и объемом форсированного выдоха в первую секунду (рисунок 29). В периоде вне гестации наблюдалось группирование показателей ОФВ1 в три основных интервала – 2,0-2,5; 2,5-3,0; 3,0-3,5 л/с. При чем, чем выше СНЗ, тем ниже показатели ОФВ1.

При проведении рангового корреляционного анализа Спирмена между кортизолом и ОФВ1 во всей когорте наблюдаемых пациенток полученные данные подтверждают предположение о том, что изменение показателей гормонов и изменение показателей функции внешнего дыхания взаимосвязаны и данная связь статистически значима. В группе курящих женщин с пассивным курением ($N = 53$) во всех триместрах и после родов отмечалась отрицательная, статистически значимая корреляционная взаимосвязь кортизола с ОФВ1. При чем, максимально высокие цифры ранговой корреляции Спирмена выявлены во 2, 3 триместре и после родов. Чем выше показатели гормона кортизола, тем ниже ОФВ1.

При анализе корреляции кортизола и ОФВ1 в группе курильщиц без пассивного курения ($N=54$) определялась статистически значимая, отрицательная, средняя корреляционная взаимосвязь, при этом стремящаяся к более высоким значениям ранговой корреляции Спирмена после родов [59]. Чем выше показатели кортизола, тем ниже регистрировались показатели ОФВ1, что в свою очередь, подтверждает гипотезу о влиянии курения на функциональные гормональные изменения и морфологические изменения в бронхиальном дереве. При поиске взаимосвязи кортизола и ОФВ1 в группе некурящих женщин с пассивным курением корреляции не определяется. Схожие данные получены при поиске взаимосвязи кортизола и ОФВ1 в группе некурящих женщин без воздействия бокового дыма. Корреляция между кортизолом и ОФВ1 не установлена.

Подводя краткие итоги, можно сделать вывод, что кортизол имеет статистически значимую обратную корреляционную взаимосвязь с объемом

форсированного выдоха в первую секунду, также, как и степень никотиновой зависимости имеет высокую корреляционную связь с кортизолом, прогестероном и ОФВ₁, тогда как у некурящих пациенток данная взаимосвязь не установлена. Данный факт еще раз подтверждает влияние курения не только на функциональные изменения гормонального фона женщин фертильного возраста, но и изменения скоростных показателей ФВД в различные периоды наблюдения в связи со снижением бронхиальной проходимости. При анализе 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. Данные результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

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 [57, 58]. Однако с каждым триместром значение показателя увеличивалось.

С помощью проведенных расчетов дифференциальных уравнений создана модель, где показано сравнение показателей гормонов кортизола, прогестерона и объема форсированного выдоха в первую секунду в группах курильщиц с разным количеством выкуриваемых сигарет. Вышеуказанные итоги опубликованы в

журнале, рецензируемом ВАК: VSKM, 2023, Т. 16., №5, 113-119 [57]. Чем больше пациентки курят табака, тем больше рост гормонов кортизола и прогестерона в каждом триместре у курящих. Показатель объема форсированного выдоха в первую секунду также изменялся с каждым триместром у курильщиц, однако он ниже значений у некурящих пациенток со статистически значимой разницей, подтверждая негативное влияние никотиновой зависимости на скоростные параметры функции внешнего дыхания [57, 58].

С увеличением уровней кортизола и прогестерона объема 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. Результаты опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57, 72, 225].

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.

Обобщая представленные данные, необходимо еще раз подчеркнуть, что разработка мер общественного и медицинского характера по борьбе с табакокурением должна строиться с учетом возрастных профессиональных, социальных, ментальных особенностей населения, что является сложным, но необходимым процессом. Доказательная оценка риска табакокурения, с позиций клинической эпидемиологии, должна быть доступна любому человеку, курящему

или начинающему курить, в чем могут помочь современные средства массовой коммуникации.

В связи с возрастающим количеством курящего населения, в особенности молодого возраста, и особенно с использованием электронной системы доставки никотина, необходимо проводить работу по выявлению семей с факторами риска развития у детей вредных привычек совместно с педиатрами и школьными учреждениями, активизировать работу с родителями курящих подростков в целях профилактики не только развития бронхита курильщика, но и прочих неинфекционных заболеваний [82, 162, 291]. Необходимо внедрять массовое проведение пропаганды здорового образа жизни и отказа от курения на уровне амбулаторного звена, в обязательном порядке организовывать школы по лечению никотиновой зависимости в женских консультациях. Как итоги исследования, выводы опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

Необходимо сформировать систему целостного наблюдения за пациентами, подготовить врачей, обладающих современными знаниями медицины, психологии, экономической заинтересованности для улучшения качества оказания медицинской помощи на амбулаторно – поликлиническом этапе.

Активная работа по профилактике табакокурения, особенно среди населения молодого возраста, разработка, внедрение программ по снижению никотиновой зависимости на амбулаторном этапе, включая женские консультации, значительно снизят риски формирования хронических неспецифических заболеваний легких. Данные заключения опубликованы в журнале, рецензируемом ВАК: VSKM. 2023. 16(5). 113-119 [57].

На основании законченного 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 профилактики 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.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АД – артериальное давление

АКТГ – аденокортикотропный гормон

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ГАМК – гаммааминомаслянная кислота

ДН – дыхательная недостаточность

ЗГТ – заместительная гормонотерапия

ИК – индекс курильщика

ИМТ – индекс массы тела

ИЛ 1 – 8 – интерлейкин 1 - 8

ИПЛ – индекс пачка - лет

НЗ – никотиновая зависимость

МОС 25 – 75 – максимальная скорость выдоха на уровне крупных – мелких бронхов

НЗ – никотиновая зависимость

НЗТ – никотинзаместительная терапия

ОАК – общий анализ крови

ОФВ1 -объем форсированного выдоха в 1 секунду

ПГ – прогестерон

ПН- плацентарная недостаточность

ПТГ – пневмотахография

СТ4 – свободный тироксин

ТТГ - тиреотропный гормон

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ЦНС – центральная нервная система

ЭСДН – электронные средства доставки никотина

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

RFO –дыхательное сопротивление

RHI – фазовый угол

RIN – дыхательное сопротивление на конце вдоха

REX – дыхательное сопротивление на конце выдоха

COHb - карбоксигемоглобин

GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

SpO₂- насыщение гемоглобина кислородом, определяемое при пульсоксиметрии, %

Hb- гемоглобин

Список литературы

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5–19.
2. Агеева, О. Н. Исследования наличия связи курения и ХОБЛ / О. Н. Агеева, Е. В. Юшманова, А. О. Ким // Инновации. Наука. Образование. – 2020. – № 19. – С. 710–715.
3. Алексеенко, С. Н. Профилактика заболеваний / С. Н. Алексеенко, Е. В. Дробот. – Москва : Академия Естествознания, 2015. – 245 с.
4. Анализ развития детей, родившихся от курящих матерей / Л. С. Федосеева, С. В. Гурвич, О. Г. Дороднова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 598.
5. Андреева, Е. А. Распространенность курения среди жителей двух городов Северо-Западного региона России по данным международного исследования «РЕСПЕКТ» / Е. А. Андреева, М. А. Похазникова, О. Ю. Кузнецова // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 92–99.
6. Андреева, Т. И. Табак и здоровье / Т. И. Андреева, К. С. Красовский. – Киев : Полиграфцентр ТАТ, 2004. – 224 с.
7. Антонов, В. Н. Анализ факторов риска и особенностей сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца : диссертация доктора медицинских наук : 14.01.04 / Антонов Владимир Николаевич; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Челябинск. - 2019. - 341 с. : ил.
8. Астафьева, Н. Г. Сравнительная оценка репродуктивного поведения и показателей качества жизни курящих и некурящих женщин фертильного возраста / Н. Г. Астафьева, О. Ф. Кусмарцева // Сборник – резюме 15 Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2005. – XXXII. – С. 149.

9. Ахмедов, В. А. Роль гормональных механизмов в формировании и течении бронхиальной астмы / В. А. Ахмедов, А. А. Шевченко // Медицинский Совет. – 2015. – № 16. – С. 108–112.
10. Бабанов, С. А. Гендерные и возрастные особенности табачной зависимости среди городского населения в Среднем Поволжье / С. А. Бабанов, И. А. Агаркова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 197–200.
11. Бабанов, С. А. Распространение табакокурения среди медицинских работников / С. А. Бабанов, Г. Ф. Васюкова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2006. – № 1. – С. 39–41.
12. Бабанов, С. А. Табакокурение и другие факторы риска, влияющие на здоровье медицинских работников / С. А. Бабанов, О. Н. Ивкина, И. А. Агаркова // Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 9–12.
13. Бабанов, С. А. Эпидемия табакокурения / С. А. Бабанов // Врач. – 2006. – № 3. – С. 45–48.
14. Батагов, С. Я. Особенности течения бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте : специальность 14.00.43 «Пульмонология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Батагов Сергей Ярославович. – Санкт–Петербург, 1999. – 40 с.
15. Батожаргалова, Б. Ц. Табакокурение среди современных сельских подростков (национальные различия) / Б. Ц. Батожаргалова, Ю. Л. Мизерницкий // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 63 – 67.
16. Батожаргалова, Б. Ц. Табакокурение у подростков / Б. Ц. Батожаргалова // Земский врач. – 2012. – № 5(16). – С. 28 – 34.

17. Бацазова, Н. Е. Взаимосвязь гипофизарно-тиреоидной системы матери и плода во время беременности/ Н. Е. Бацазова, Я. В. Гирш // Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции: Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. – Сургут : Сургутский государственный университет. - 2018. - с. 217 – 221.
18. Белова, А. А. Информированность населения о профилактике вреда пассивного курения и табакокурения до планирования беременности / А. А. Белова, А. П. Потапова, Ю. А. Емелина // Аллея науки. – 2022. – Т. 1, № 12(75). – С. 167–174.
19. Березанцев, А. Ю. Судебная психиатрия: учебник для вузов в 2 т. / А. Ю. Березанцев // Издательство «Юрайт». - Т. 2. - 2-е изд., перераб. и доп., - 2015 г.
20. Блинов, Ф. В. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности / Ф. В. Блинов, М. С. Непримерова // Современная парадигма естественных и технических наук : сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции (Белгород, 29 апреля 2019 года) / под общ. ред. Е. П. Ткачевой. – Белгород : Агентство перспективных научных исследований, 2019. – С. 84–87.
21. Боднар, П. Н. Атипичные проявления гипотиреоза / П. Н. Боднар, Р. М. Донин, С. В. Ромашкин // Клиническая медицина. – 1986. – № 5. – С. 86–91.
22. Борзенко, Е. С. Эффективность патогенетической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях первичного звена здравоохранения : специальность 14.01.25 «Пульмонология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Борзенко Елена Сергеевна. – Благовещенск, 2012. – 167 с.
23. Борсова, Ф. Р. Влияние курения на состояние здоровья женщин с неразвивающейся беременностью / Ф. Р. Борсова, Н. Ю. Трифонова // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2011. – № 2(17). – С. 25–26.

24. Боткина, Т. В. Комплексная оценка состояния репродуктивной системы у женщин с гиперандрогенией / специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Боткина Татьяна Валериевна ; Новосибирский государственный университет. – Томск, 2001. – 23с.
25. Бронхиальная астма и табакокурение / В. В. Гноевых, А. Ю. Смирнова, Ю. С. Нагорнов [и др.]. – Текст : электронный // Медлайн.ру. – 2011. – Т. 12. – С. 261–289. – URL: <https://medline.ru/public/art/tom12/art23.html?ysclid=lzbkc8e9mv157798296> (дата обращения: 23.04.2024).
26. Бузунов, Р. В. Компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне / Р. В. Бузунов, И. В. Легейда, В. А. Ерошина // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 5. – С. 93 - 96.
27. Вавилова, О. В. Оценка влияния моторно-эвакуаторной дисфункции желудочно-кишечного тракта на течение хронической обструктивной болезни легких : диссертация на соискание кандидата медицинских наук : 14.01.25 «Пульмонология» : / Вавилова Олеся Владимировна. ГОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия". – Воронеж, 2013. — 140 с.
28. Василенко, Л. В. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких в промышленном городе Среднего Урала / Л. В. Василенко, Е. К. Бельтюков // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 21а–24а.
29. Вихрева, О. В. Современные медикаментозные методы лечения табачной зависимости / О. В. Вихрева // Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. – 2002. – № 3. – С. 35–42.
30. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности и родов // О. А. Чурсина, О. Д. Константинова, Ж. В. Сенникова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – № 4. – С. 47–52.

31. Влияние курения на заболевания терапевтического профиля. Управление рисками : учебное пособие / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, О. А. Полякова [и др.]. – Москва : ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 123 с.
32. Влияние курения на прибавку массы тела при беременности / Н. А. Штаркова, Н. Г. Баклаенко, С. М. Семитов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2002. – № 1. – С. 150–154.
33. Влияние курения на состояние кислородтранспортной системы крови юношей в зависимости от уровня их двигательной активности / Т. В. Антипина, Е. Е. Исаева, В. Г. Шамратова [и др.] // Физическая культура, спорт – наука и практика. – 2019. – № 1. – С. 78–83.
34. Влияние курения на течение беременности и антропометрические признаки новорожденных / С. Н. Титов, А. А. Булдаков, К. А. Шайдуров [и др.] // Синергия Наук. – 2018. – № 20. – С. 589–592.
35. Влияние курения табака на течение беременности и перинатальные исходы: анализ результатов регистра беременных берег / Р. И. Стрюк, Э. Э. Локшина, О. В. Крикунова [и др.] // Лечебное дело. – 2022. – № 2. – С. 79–84.
36. Влияние численности курящих родственников на вовлечение в курение подростков 12-17 лет / Е. И. Гакова, Е. В. Акимова, А. А. Гакова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – С. 66a–66b.
37. Влияние эндогенных гормонов с анаболическими свойствами на течение и исход хронической обструктивной болезни легких / С. А. Кожевникова, А. В. Будневский, Е. Ю. Малыш [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 519–523.
38. Волкова, А. С. Пассивное курение при беременности / А. С. Волкова, Е. О. Дементьева, О. А. Кузина // Молодежный инновационный вестник. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 197–198.

39. Выявление ранних стадий заболеваний органов дыхания, ассоциированных с табакокурением / О. А. Суховская, А. Г. Козырев, Е. А. Киселева [и др.] // Тюменский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 3–6.
40. Гаврилюк, Л. А. Влияние курения на содержание тиоцианата и креатинина в крови новорожденных, куривших женщин / Л. А. Гаврилюк, Н. В. Котова, Т. Е. Гаврилюк // Sciences of Europe. – 2017. – № 16–1(16). – С. 22–25.
41. Газизова, Г. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин в пре- и менопаузе / Г. Газизова, Л. Ибрагимова, Ф. Камилов. // Врач. – 2012. -№11. – С. 73–75.
42. Гамбарян, М. Г. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов / М. Г. Гамбарян, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 45-62. – DOI 10.17116/profmed20182105145.
43. Гасанова, Б. М. Репродуктивный потенциал девочек - подростков с хроническими обструктивными болезнями легких : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гасанова Бахтыкей Мусалавовна ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2009. – 22 с.
44. Гендерные аспекты никотиновой зависимости при хронической обструктивной болезни легких / А. И. Кириллова, М. А. Смирнова, В. Д. Куликов [и др.] // Медицинский альянс. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 105–109.
45. Герасименко, Н. Ф. Здоровье и табак / Н. Ф. Герасименко, Д. Г. Заридзе, Г. М. Сахарова. – Москва : Форум «Здоровье или табак», 2007. – 80 с.
46. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ., под ред. А. С. Белевского. – Москва : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с. : ил.

47. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А. С. Белевского. – Москва : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
48. Голуб, Н. И. Влияние табакокурения на иммунную и неспецифическую резистентность / Н. И. Голуб // Пульмонология. – 1992. – № 1. – С. 83–88.
49. Гостимский, А. В. Хирургическое лечение детей и подростков с патогенетически разным раком щитовидной железы : дис. доктор медицинских наук : 14.00.35 – Детская хирургия / Гостимский Александр Вадимович – Санкт-Петербург. - 2009 . – 234 с.
50. Грачева, О. Н. Диспансеризация женщин группы высокого риска по развитию врожденной патологии сердечно-сосудистой системы у плода : дис. кандидат медицинских наук : 14.00.01 – Акушерство и гинекология / Грачева Ольга Николаевна. - Самара. – 2004. – 182 с.
51. Гунько, Ю. В. Влияние табакокурения на потомство родителей / Ю. В. Гунько, Н. И. Ахмина, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 84–90.
52. Давидян, О. В. Курение во время беременности как медико-социальная проблема / О. В. Давидян, К. В. Давидян // Молодой ученый. – 2011. – № 1. – С. 251–253.
53. Давудова, Д. М. Особенности клинического течения бронхиальной астмы и коррекция дисгормональных нарушений у женщин фертильного возраста вне и во время беременности : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Давудова Джамиля Муратовна. – Махачкала, 2008. – 21 с.
54. Дворецкий, Л. И. Пожилой больной в практике терапевта / Л. И. Дворецкий // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, № 20. – С. 1299–1305.
55. Дедов, И. И. Диагностика, профилактика и лечение ятрогенных йод - индуцированных заболеваний щитовидной железы / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Н. Ю. Свириденко и др. // Вестник РАМН. – 2006 г. № 2. – с. 15 – 22.

56. Дзюбайло, А. В. Анализ взаимосвязи 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. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 40 – 44. DOI: 10.20969.
57. Дзюбайло, А. В. Варианты развития 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, вып. 5. – С. 113 - 119. DOI: 10.20969.
58. 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.
59. Дзюбайло, А. В. Роль активного и пассивного курения в формировании показателей здоровья общества: учебное пособие / А. В. Дзюбайло. – Самара : Изд-во «Самарский университет». - 2015. – 48 с.
60. 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.
61. 62. 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.
62. 63. 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.
63. 64. 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.

64. 65. 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. – 2010. – Т. 91, № 6. – С. 735–737.
65. 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.
66. 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.
67. 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. 53-57.
68. Дзюбайло, А. В. Особенности влияния употребления табака на акушерский анамнез женщин в период беременности / А. В. Дзюбайло, С. Н. Остапенко // Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сборник научных работ научно-практической конференции. – Самара : Самарский государственный медицинский университет. - 2017. – С. 89–92.
69. Диагностика и лечение субклинического гипотериоза при планировании и во время беременности: современный подход к проблеме / Е. С. Шилова, Н. В. Боровик, П. В. Попова, М. И. Ярмолинская // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 6. – С. 65-73.
70. Дикке, Г. Б. Курение табака среди женщин и стратегия успешного отказа от табакокурения во время беременности / Г. Б. Дикке // Фарматека. – 2014. – № 4(277). – С. 76–79.

71. Дмитриева, О. В. Табакокурение подростков, как медико-социальная проблема / О. В. Дмитриева, О. В. Казаева // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2012. – № 1. – С. 71–75.
72. Довжикова, И. В. Кортизол при беременности / И. В. Довжикова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 6 – 1. – С. 226–229.
73. Ермаков, Г. И. Хроническая обструктивная болезнь легких: некоторые аспекты патогенеза, терапии и профилактики : дис. доктор медицинских наук : 14.01.04 – внутренние болезни, 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение / Геннадий Иванович Ермаков / ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия». – Ижевск. – 2012 г. – 294 с.
74. Ефимова, Н. В. Адаптивные реакции внешнего дыхания у здоровых студентов в годовом цикле на Европейском Севере / Н. В. Ефимова, О. Н. Попова // Экология человека. – 2012. – № 03. – С. 23–26.
75. Жумашева, К. Э. Влияние курения на течение беременности и родов у женщин / К. Э. Жумашева, Д. О. Лункевич, А. И. Никишина. – Текст : электронный // Научное сообщество студентов. Междисциплинарные исследования: Электронный сборник статей по материалам XXXVIII студенческой международной научно-практической конференции. – Новосибирск : Ассоциация научных сотрудников «Сибирская академическая книга», 2018. – № 3(38). – С. 105–108. – URL: [https://sibac.info/archive/meghdis/3\(38\).pdf?ysclid=lzbl9wcr1c909712445](https://sibac.info/archive/meghdis/3(38).pdf?ysclid=lzbl9wcr1c909712445) (дата обращения: 23.04.2024).
76. Зайцев, А. А. Обострение хронической обструктивной болезни легких: эпидемиология, основы диагностики, режимы антибактериальной терапии / А. А. Зайцев, Е. В. Крюков // Практическая пульмонология. – 2017. – № 4. – С. 58–62.
77. Земсков, А. М. Иммунопатология и иммунокоррекция неспецифических воспалительных заболеваний легких / А. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов. – Москва ; Воронеж, 2000. – 440 с.

78. Ибрагим, Р. Х. Влияние курения табака на состояние микроциркуляции крови в десне / Р. Х. Ибрагим, В. И. Козлов, О. А. Гурова // Лазерная медицина. – 2017. – № 21(3). – С. 40–43.
79. Изучение распространенности курения среди подростков – основа разработки мероприятий по профилактике сердечно–сосудистых заболеваний / А. А. Александров, В. Ю. Александрова, А. Д. Ваганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 65–69.
80. Ильина, О. Ю. Особенности развития, клиники и течения бронхиальной астмы в сочетании с патологией щитовидной железы : дис. кандидата медицинских наук : 14.00.43 – пульмонология / Ильина Ольга Юрьевна. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет». - Санкт-Петербург. - 2006. – 125 с.
81. Илькович, М. М. Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких / М. М. Илькович, Н. А. Кузубова, Е. А. Киселева // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 37–39.
82. Ильченко, С. И. Клинико-функциональные особенности хронического бронхита у подростков-курильщиков / С. И. Ильченко, В. И. Чергинец, А. А. Фиалковская // Современная педиатрия. – 2017. – № 3(83). – С. 112–116.
83. Ингаляционные и интраназальные глюкокортикоиды в лечении заболеваний органов дыхания : пособие для врачей / А. В. Емельянов. – Москва. - 2012. – 30. с.
84. Инфекционное обострение ХОБЛ. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике : пособие для врачей / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов [и др.]. – Москва, 2005. – 37 с.

85. Исаева, Е. Е. Особенности влияния карбоксигемоглобина на показатели кислородного режима крови у некурящих и курящих юношей / Е. Е. Исаева, С. Р. Усманова, В. Г. Шамратова. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=13129&ysclid=lblo4p54t958581240> (дата обращения: 23.04.2024).
86. Казачков, Е. Л. Современное учение о хронической обструктивной болезни легких: вопросы терминологии, этиологии, механизмов развития, патоморфологии (обзор литературы) / Е. Л. Казачков, А. Б. Кузнецова, К. С. Шумилина // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2009. – № 3(6). – С. 39–44.
87. Карабешкина, В. А. Физиологическая роль альдостерона при беременности, значимость коррекции при патологических состояниях. Что известно о фармакологических мишенях? / В. А. Карабешкина, В. В. Ишкараева, И. Е. Зазерская // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 4. – С. 34–45.
88. Караулов, А. В. Клиническая иммунология и аллергология : учебное пособие для системы послевузовской подготовки врачей / А. В. Караулов. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2002. – 650 с.
89. Кельмансон, И. Курение матери во время беременности как фактор риска развития плода и ребенка / И. Кельмансон // Врач. – 2017. – № 8. – С. 2–6.
90. Кицера, А. Е. Некоторые изменения верхних дыхательных путей у больных аутоиммунным тиреоидитом / А. Е. Кицера, Я. Н. Томашевский, М. А. Солтан // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1988. – № 4. – С. 11–14.
91. Козлов, А. И. Курение, стресс и кортизол: краткий обзор зарубежной литературы / А. И. Козлов, М. А. Козлова // Наркология. – 2015. – Т. 14, № 3(159). – С. 83–91.
92. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне : учебно-методическое пособие для врачей / Р. В. Бузунов, И. Л. Иванова, Ю. Н. Кононов, С. Л. Лопухин, Л. Т. Пименов // - ИГМА. - Ижевск. - 2013 г. – с. 40.

93. Коровина, О. В. Бронхообструктивный синдром, как «маска» гипотиреоза / О. В. Коровина, Э. И. Гаспарян, Г. М. Ласкин // Тезисы доклада 6 национального конгресса по болезням органов дыхания. – Новосибирск, 1996. – № 2144. – С. 78.
94. Кортизол у курящих и некурящих при дозированной психической нагрузке / А. И. Козлов, Г. Г. Вершубская, Д. С. Корниенко [и др.] // Наркология. – 2015. – № 7. – С. 67 – 72.
95. Косарев, В. В. Эпидемиологические аспекты табакокурения среди городского населения / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2002. – № 6. – С. 33–35.
96. Котикова, И. В. Акушерские и перинатальные исходы у курящих пациенток : дис. кандидат медицинских наук : 14.00.01 – акушерство и гинекология / Котикова Ирина Викторовна ; Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии. – Москва. – 2010 г. –148 с.
97. Котикова, О. Ю. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний / О. Ю. Котикова, Т. А. Гвозденко, М. В. Антонюк // Бюллетень. – 2017. – № 64. – С. 97–100.
98. Кузина, О. А. Об актуальности пассивного курения при беременности / О. А. Кузина, Г. В. Василевская, М. Е. Авдеева // Интерактивная наука. – 2016. – № 1. – С. 42–43.
99. Кузнецова, В. К. Критерии оценки границ нормальных значений параметров, рассчитываемых из регистрации отношений поток, объем, время маневра форсированной жизненной емкости выдоха / В. К. Кузнецова, Е. С. Аганезова // Пульмонология. – 1996. – № 2. – С. 42 – 45.
100. Кукес, В. Г. Варениклин - препарат нового поколения для лечения табачной зависимости / В. Г. Кукес, В. Ф. Маринин, Е. В. Гаврисюк // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18, № 3. – С. 66-70.

101. Куни, Т. П. Рост и развитие легких при анэнцефалии и гидранэнцефалии / Т. П. Куни, У. М. Терлбек // Американский обзор респираторных заболеваний. – 1985. – № 132. – С. 596 – 601.
102. Курение как предиктор обострения хронических бронхолегочных заболеваний во время беременности / О. Б. Приходько, А. С. Зенкина, И. В. Кострова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2018. – Т. 19, № 2. – С. 114.
103. Курение как фактор риска неразвивающейся беременности / А. А. Олина, Т. А. Метелева, Г. К. Садыкова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – № 17(5). – С. 35–39.
104. Куташов, В. А. Наркология. Клиника. Диагностика. Лечение / В. А. Куташов, И. Е. Сахаров. – Воронеж : Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко, 2016. – 982 с.
105. Куценко, С. А. Основы токсикологии: научное издание / С. А. Куценко. – Санкт–Петербург : Фолиант, 2004. – 119 с.
106. Лизурчик, Л. В. Влияние табачной интоксикации на баланс макроэлементов в системе мать – плацента – плод / Л. В. Лизурчик, О. В. Маршинская, Т. В. Казакова // Эколого-физиологические проблемы адаптации : материалы XVII Всероссийского симпозиума (Рязань, 23–26 мая 2017 года). – Рязань : Российский университет дружбы народов (РУДН), 2017. – С. 140–141.
107. Литвинов, Р. И. Достижения и проблемы борьбы с табакокурением в США / Р. И. Литвинов // Казанский медицинский журнал. – 2000. – № 5. – С. 441–443.
108. Лопаткин, Л. Г. Табакокурение / Л. Г. Лопаткин // Главврач. – 2019. – № 2. – С. 66–72.
109. Лотков, В. С. Вероятность формирования никотиновой зависимости у курящих пациенток с хронической обструктивной болезнью легких с учетом стажа курения и количества выкуриваемых сигарет / В. С. Лотков, А. В. Дзюбайло // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С. 58 – 63. DOI: 10.20969.

110. 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, вып. 2. – С. 34 - 38. DOI: 10.20969.
111. Лю, Тао. Течение хронической обструктивной болезни легких при низком уровне общего трийодтиронина / Тао Лю // Китайский журнал туберкулеза и респираторных заболеваний. – 2000. – № 23. – С. 741–743.
112. Мала, П. Удивительная связь между курением и гипертензией во время беременности / П. Мала // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 120–126.
113. Масленникова, Г. Я. Курение и демографический кризис в России: Тезисы Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России» / Г. Я. Масленникова, В. Л. Габинский, М. Э. Богачек // Профзаболевания и укрепление здоровья. – 2005. – № 5. – С. 44.
114. Масленникова, Г. Я. Медицинские и социально–экономические потери, обусловленные курением мужского населения России / Г. Я. Масленникова, С. А. Мартынчик, С. А. Шальнова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2004. – № 3. – С. 5–9.
115. Медико-экономический анализ последствий расширения программы лекарственного обеспечения больных хронической обструктивной болезнью легких в российской федерации / А. Г. Малявин, А. В. Дзанаева, М. В. Авксентьева [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2019. – № 3(37). – С. 53–61.
116. Международная кампания «Брось курить и выиграй». Руководство по проведению / Национальный институт общественного здоровья. – Хельсинки. – 2001. – 15с.
117. Минчук, О. В. Социально-психологические аспекты табакокурения студенческой молодёжи / О. В. Минчук, Е. А. Паршева // Молодой ученый. – 2016. – № 21(125). – С. 786–789.

118. Митягина, Т. С. Курение и здоровье человека: учебно-методические рекомендации / Т. С. Митягина. – Архангельск : Поморский университет, 2007. – 19 с.
119. Морфофункциональные изменения фетоплацентарного комплекса крыс на фоне табачной интоксикации / Г. И. Корнеев, Л. В. Лизурчик, О. Ю. Сипайлова [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2014. – № 6(167). – С. 67–70.
120. Нагимова, Э. М. Последствия курения в период беременности / Э. М. Нагимова, Р. И. Низамутдинова, А. Э. Хусаинов // Гигиена: здоровье и профилактика. Сборник материалов IV Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием (Самара, 25 ноября 2020 года). – Самара : Самарский государственный медицинский университет ; Контролс-Самара, 2020. – С. 117–118.
121. Невзорова, В. А. Курение табака и функционально-морфологическое ремоделирование слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей / В. А. Невзорова, Е. А. Гиляфанов, Т. В. Тилик // Российская оториноларингология. – 2010. – № 4(47). – С. 115–119.
122. Негативный эффект аддитивного воздействия курения табака и железодефицитной анемии во время беременности / Р. И. Стрюк, Э. Э. Локшина, Я. В. Брыткова [и др.] // Лечебное дело. – 2023. – № 1. – С. 81–88.
123. Новик, Г. А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга) / Г. А. Новик, А. В. Боричев ; под ред. заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., проф. И. М. Воронцова. – Санкт–Петербург : ГПМА, 2005. – 68 с.
124. О пассивном курении при беременности / О. А. Кузина, О. Д. Константинова, Т. Е. Гусева [и др.] // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 2-2. – С. 52–54.

125. О распространенности активного и пассивного курения при беременности / О. А. Кузина, О. Д. Константинова, Л. М. Дёмина [и др.] // Лечение и профилактика. – 2017. – № 2(22). – С. 35–37.
126. Общая врачебная практика по Джону Нобелю / под ред. Джон Нобель ; пер. с англ. Е. Р. Тимофеевой, Н. А. Федоровой. – Москва : Практика, 2005. – 1760 с.
127. Овсянников, Н. В. Хроническая обструктивная болезнь легких. Вопросы диагностики комплексной терапии и реабилитации / Н. В. Овсянников // Методические рекомендации для клинических интернов, ординаторов, практических врачей. – Омск, 2013. – 24 с.
128. Овчаренко, С. И. Проблема ХОБЛ у женщин / С. И. Овчаренко, В. А. Капустина // Врач. – 2010. – № 10. – С. 14 – 18.
129. Овчаренко, С. И. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин / С. И. Овчаренко, В. А. Капустина // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11. – С. 5–12.
130. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство : монография / [Бакулина Лариса Сергеевна и др.] ; под ред. О. Г. Хурцилавы, Н. Н. Плужникова, Я. А. Накатиса ; ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, ФГУЗ КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России, НИИ военной медицины МО РФ. – Санкт–Петербург : Изд–во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. – 338 с.
131. Оскола, С. А. Курение во время беременности / С. А. Оскола // Трибуна ученого. – 2023. – № 2. – С. 136–138.
132. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова, Д. Ю. Белоусов, А. И. Вялков ; под общ. ред. Белоусова Ю.Б., Леоновой М.В. / - Москва : Бионика, 2002. - 357 с.
133. Особенности своеобразия проявлений бронхиальной астмы в гериатрическом возрасте / С. Я. Батагов, В. И. Трофимов, В. И. Немцов [и др.] // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С. 38–42.

134. Особенности статуса курения беременных с бронхиальной астмой / О. А. Суховская, Л. Лаврова, М. Петрова [и др.] // Врач. – 2011. – № 3. – С. 63–65.
135. Особенности течения беременности у курящих пациенток / И. В. Котикова, Н. К. Никифорский, В. Н. Покусаева [и др.] // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2010. – № 1. – С. 46–50.
136. Особенности течения родов у женщин, подверженных при беременности пассивному курению / О. А. Чурсина, О. Д. Константинова, Ж. В. Сенникова [и др.] // Современные тенденции развития естествознания и технических наук. Сборник научных трудов по материалам Международной научно–практической конференции (г. Белгород, 29 марта 20218 г.). – Белгород : АПНИ, 2018. – С. 124–127.
137. Оценка содержания микроэлементов в системе "мать-плацента-плод" при экспериментальном моделировании пассивного курения / С. В. Нотова, Е. В. Кияева, Л. В. Лизурчик [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 27–33.
138. Павлова, О. В. Особенности функционального состояния коры надпочечников у больных хронической обструктивной болезнью легких : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Павлова Ольга Владимировна ; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. – Чебоксары, 2016. – 23 с.
139. Павлова, О. В. Содержание гормонов коры надпочечников в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких / О. В. Павлова, В. А. Кичигин, И. В. Мадянов // Здравоохранение Чувашии. – 2012. – № 4(32). – С. 66–72.
140. Павлова, Т. В. Влияние патологии щитовидной железы на состояние течения беременности и родов / Т. В. Павлова, Е. С. Малютина // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – № 10(105). – С. 9–14.

141. Пассивное табакокурение больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / О. Н. Титова, О. А. Суховская, В. Д. Куликов [и др.] // Медицинский альянс. – 2022. – № 10(1). – С. 41–46.
142. Петров, Г. А. Табакокурение и эффективность оперативной умственной деятельности / Г. А. Петров, А. В. Аксенова // Современные проблемы экологии. Тезисы докладов XIV Международной научно–технической конференции. – Тула : Инновационные технологии, 2016. – С. 108–110.
143. Пиркина, Г. Р. Проблема никотиновой зависимости современного российского студенчества / Г. Р. Пиркина // Наука сегодня: проблемы и пути решения. Материалы международной научно–практической конференции. – Вологда : Маркер, 2018. – Ч. 2. – С. 115–116.
144. Пиркина, Г. Р. Табакозависимость у современной студенческой молодежи России / Г. Р. Пиркина, А. Ю. Суслов // Инновации в науке и практике. Сборник статей по материалам VI международной научно–практической конференции (Барнаул, 15 марта 2018 года). – Уфа : Дендра, 2018. – Ч. 2. – С. 30–33.
145. Половые различия в созревании легких плода / Дж. С. Тордей, Х. К. Нильсен, М. М. Фенкл [и др.] // Американский обзор респираторных заболеваний. – 1981. – № (2). – С. 205–208.
146. Попкова, А. С. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета II и ХОБЛ в период менопаузального перехода / А. С. Попкова, А. В. Черкашина, М. В. Чачиашвили, Н. С. Сметнева // Аллергология и иммунология. – 2016. - №4. – С. 242–245.
147. Попова, О. Н. Морфофункциональные особенности дыхательной системы у северян / О. Н. Попова, А. Б. Гудков // Экология человека. – 2009. – № 02. – С. 53–56.

148. Прилуцкий, А. С. Физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности / А. С. Прилуцкий, С. Ю. Глушич // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 5(69). – С. 140–146.
149. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР Медиа, 2013. – 800 с.
150. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 768 с.
151. Пятин, В. Ф. Сравнительная клинико-функциональная оценка статуса легочного здоровья у курящих и некурящих молодых людей / В. Ф. Пятин, Е. Д. Мокин. – Текст : электронный // Вестник «Здоровье и образование в XXI веке». – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 65–67. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnaya-kliniko-funktsionalnaya-otsenka-statusa-legochnogo-zdorovya-u-kuryaschih-i-nekuryaschih-molodyh-lyudey/viewer> (дата обращения 12.06.2024).
152. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в Иркутской области / Ю. Н. Краснова, Е. В. Гримайлова, А. А. Дзизинский [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 98–102.
153. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica : монография / О. Ю. Реброва. – Москва : Сфера, 2006. – 312 с.
154. Резниченко, И. А. Метод определения реально потребляемых курильщиком количеств смолы и никотина / И. А. Резниченко, Т. А. Зайцева // Сборник научных трудов Всероссийского научно–исследовательского института табака, махорки и табачных изделий, 2012. – № 180. – С. 432–435.
155. Рекомендации ВОЗ по профилактике и контролю потребления табака и пассивного курения при беременности 2013 / Всемирная организация здравоохранения. – 2014. – URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/94555/9789244506073_rus.pdf;%20jsessionid=1681BCC9994F8891F79FCA74FF2EB92A?sequence=5 (дата обращения 24.07.2024). – Текст : электронный.

156. Реологические параметры крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М. М. Егорова, О. А. Овчинникова, Е. П. Петроченко [и др.] // Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 61–67.
157. Респираторная медицина : руководство : в 3 томах / Российское респираторное общество ; под ред. акад. РАН А. Г. Чучалин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Литтерра, 2017.
158. Респираторная медицина : руководство в 4 томах. Том 3 / Российское респираторное общество ; под ред. акад. РАН А. Г. Чучалин. - 3-е изд., доп. и перераб. - Москва: 2024.
159. Рис, Дж. Диагностические тесты в пульмонологии / Дж. Рис. // – Москва. - 1994. – 240 с.
160. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2024. –91с.
161. Русский медицинский журнал : Пульмонология. Фтизиатрия. Независимое издание для практикующих врачей / ИД "Волга". — Т. 9, № 21. — 2001. — с. 904 - 962.
162. Сараева, Н. И. Экологически обусловленные особенности статуса курения и состояния респираторной системы у курящих подростков Самарской области : специальность 14.01.25 «Пульмонология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сараева Надежда Илларионовна ; Центральный научно–исследовательский институт туберкулеза. – Москва, 2010. – 179 с.
163. Сахарова, Г. М. Мониторинг распространенности потребления табака в Российской Федерации: глобальный опрос взрослого населения в 2009 и 2016 г. г. / Г. М. Сахарова, Н. С. Антонов, О. О. Салагай // Медицина. – 2017. – № 5(2). – С. 64–72.

164. Сахарова, Г. М. Табакокурение и репродуктивная функция женщин / Г. М. Сахарова, Н. С. Антонов // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 12–20.
165. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2020660475 Программа для расчета вероятности формирования никотиновой зависимости и ХОБЛ у пациенток, сочетающих пассивное и активное курение в зависимости от стажа курения : заявка № 2020619292, 19.08.2020 : опубл. 04.09.2020 / А. В. Дзюбайло. – Бюл. № 9. – 1 с.
166. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2020660104 Программа для расчета вероятности формирования никотиновой зависимости и ХОБЛ у пациенток, сочетающих пассивное и активное курение в зависимости от индекса курильщика : заявка № 2020619300, 19.08.2020 : опубл. 27.08.2020 / А. В. Дзюбайло. – Бюл. № 9. – 1 с.
167. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2021617642 Программа для расчета вероятности формирования ХОБЛ у курящих женщин в зависимости от изменения показателей функции внешнего дыхания : заявка № 2021616801, 07.05.2021 : опубл. 18.05.2021 / А. В. Дзюбайло. – Бюл. № 5. – 1 с.
168. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2021617640 Программа для расчета вероятности формирования ХОБЛ у курящих женщин в зависимости от изменения показателей вязкостного дыхательного сопротивления : заявка № 2021616804, 07.05.2021 : опубл. 18.05.2021 / А. В. Дзюбайло. – Бюл. № 5. – 1 с.
169. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2024615579 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 : заявка № 2024614487, 27.02.2024 : опубл. 11.03.2024 / А. В. Дзюбайло. – Бюл. № 3. – 1 с.

170. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2024615928 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 : заявка № 2024614582, 27.02.2024 : опубл. 14.03.2024 / А. В. Дзюбайло. – Бюл. № 3. – 1 с.
171. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2020660103 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 : заявка № 2020619298, 19.08.2020 : опубл. 27.08.2020 / А. В. Дзюбайло. – Бюл. № 9. – 1 с.
172. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU2024661015 Программа для расчета вариантов развития хронической обструктивной болезни легких в зависимости от количества выкуриваемых сигарет на фоне гормональных изменений при беременности : заявка № 2024619908, 06.05.2024 : опубл. 15.05.2024 / А. В. Дзюбайло. – Бюл. № 5. – 1 с.
173. Свободные радикалы в живых системах / Ю. А. Владимиров, О. А. Азизова, И. А. Деев [и др.] // Итоги науки и техники. Серия: Биофизика. – 1991. – Т. 29. – с. 1-249.
174. Связь табакокурения с объемом щитовидной железы и уровнем тиреотропного гормона у мужчин и женщин Новосибирска / Ю. П. Никитин, О. Д. Рымар, С. В. Мустафина [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 44 – 48.
175. Сердюк, С. Е. Состояние липидного спектра крови у больных гипотиреозом, вызванным длительным применением амиодарона / С. Е. Сердюк, С. А. Бакалов, С. П. Голицин и др. // Кардиология. – 2005 г. - № 45 (2). – с. 11 - 4.

176. Сивакова, Е. В. Диагностическая и прогностическая значимость функциональных методов исследования при профессиональных болезнях легких : автореферат дис. кандидата медицинских : 14.00.43 «Пульмонология» / Сивакова Елена Викторовна. ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет». - Самара. - 2006 г. – 21 с.
177. Сидоров, П. И. Экология человека на Европейском Севере России / П. И. Сидоров, А. Б. Гудков // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 15–21.
178. Сидорова, И. С. Беременность и эндокринная патология / И. С. Сидорова. – Москва : Практическая медицина, 2007. – 51 с.
179. Симм, Ф. Измерение вязкостного дыхательного сопротивления методом форсированных осцилляций в исследовании функции внешнего дыхания / Ф. Симм. – Вильнюс, 1992. – 25 с.
180. Синопальников, А. И. Антибактериальная терапия обострений хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких. Ключевые положения / А. И. Синопальников, А. А. Зайцев // Медицинский совет. – 2017. – № 18. – С. 14–20.
181. Смирнова, А. Ю. Клиническое значение дисфункций пульмокардиальной системы у курильщиков с персистирующей бронхиальной астмой : дис. кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Смирнова Анна Юрьевна / ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет». – Ульяновск. – 2011 г. – 149 с.
182. Современная медицина глаза молодых ученых / Республиканской 50 научно - практической онлайн видеоконференции Студенческого Научного Общества посвященной «Году обеспечения интересов человека и укрепления махалли» // Ташкент. – 2022 г. – с. 673. https://tashpmi.uz/wp-content/uploads/2023/10/tpti_tizh_20_05_2022_50_konferencziya_tuplami.pdf
183. Соодаева, С. К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2006. – Т. 5. – С. 122–126.

184. Социальное бремя основных заболеваний органов дыхания. Результаты пилотного исследования в Рязанской области / А. Г. Чучалин, Н. Г. Халтаев, В. Г. Макарова [с соавт.] // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. тез. – Москва, 2005. – С. 260.
185. Социальные аспекты табакокурения женщин / О. А. Суховская, О. В. Лаврова, Е. А. Шаповалова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 60(2). – С. 115–120.
186. Социобиологические факторы физического развития детей при рождении: курение матери во время беременности и социальное окружение / Р. Ж. Мухамедрахимов, Л. А. Цветкова, Н. А. Антонова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 201–207.
187. Статистический сборник 2017 год. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Российской Федерации [официальный сайт]. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения 12.06.2024).
188. Степень никотиновой зависимости у курящих пациентов с различной соматической патологией / Н. В. Страхова, О. Н. Краснорущая, Ю. А. Котова [и др.] // Молодёжь и медицинская наука. Материалы V Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых. – Тверь, 2018. – С. 417–420.
189. Стручков, П. В. Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания / П. В. Стручков, Р. С. Вишневская, И. А. Люкевич. – Москва, 1996. – 72 с.
190. Суплотова, Л. А. Табакокурение как модифицируемый фактор риска развития метаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста при ожирении / Л. А. Суплотова, С. А. Сметанина // Терапевт. – 2014. – № 10. – С. 10–14.
191. Суховская, О. А. Практический алгоритм по отказу от курения табака / О. А. Суховская // Практическая пульмонология. – 2018 – № 2 – С. 30–32.

192. Суховская, О. А. Табакокурение во время беременности: оценка рисков и их минимизация [электронный ресурс] / О. А. Суховская // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 2 (I). – с. 30 – 32. - Режим доступа : жестк. диск.
193. Суходоло, И. В. Структурно-функциональная организация клеток диффузно эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии / И. В. Суходоло, Е. А. Геренг // Бюллетень сибирской медицины, № 1, 2008 г. – с. 71 – 75.
194. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких / В. Н. Антонов, Г. Л. Игнатова, О. В. Родионова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 6(90). – С. 75–78.
195. Табакокурение как фактор риска возникновения плацентарной недостаточности / Л. В. Дикарева, П. Х. Гаджиева, О. С. Полунина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–1. – С. 56–58.
196. Табакокурение среди женщин в удмуртской республике / В. Н. Савельев, С. В. Юдицкая, В. Ю. Борисова [и др.] // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 6. – С. 31.
197. Тахирова, Р. Н. Особенности клинического течения бронхолегочной патологии у детей при пассивном курении / Р. Н. Тахирова, Ф. И. Давлатова // Авиценна. – 2022. – № 100. – С. 15–18.
198. Титова, О. Н. Гендерные различия в формировании и эффективности лечения табачной зависимости / О. Н. Титова, О. А. Суховская, В. Д. Куликов // Наркология. – 2017. – № 11. – С. 107–111.
199. Титова, О. Н. Динамика заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких взрослого населения северо-западного федерального округа за десятилетний период наблюдения / О. Н. Титова, В. Д. Куликов // Медицинский альянс. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 18–26.

200. Тиунова, С. А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у новорожденных от матерей с никотиновой зависимостью / С. А. Тиунова, И. И. Логвинова, Л. Н. Цветикова // Тенденции науки и образования в современном мире. – 2015. – № 8(8). – С. 38–42.
201. Трушенко, Н. В. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких – путь к персонализированной терапии / Н. В. Трушенко, М. И. Сопова, В. И. Сопова // Практическая пульмонология. – 2019. – № 3. – С. 32–39.
202. Туев, А. В. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / А. В. Туев, В. Ю. Мишланов. – Москва, 2008. – 227 с.
203. Убайдуллаева, Н. Н. Роль курения в формировании гиперреактивности бронхов и бронхиальной обструкции / Н. Н. Убайдуллаева, Б. С. Арипов // Сборник – резюме. 12 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2002 – XLVII.15. – С. 269.
204. Уэст, Дж. Физиология дыхания. Основы / Дж. Уэст. – Мир, 1988. – 200 с.
205. Федеральный закон "Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции" от 23.02.2013 N 15-ФЗ (последняя редакция).
206. Хаитов, Р. М. Электронное издание на основе: Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов // - М. : ГЭОТАР-Медиа. - 3-е изд., перераб. и доп., 2018. - 496 с.
207. Халимова, Ф. Т. Оценка и прогнозирование репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста / Ф. Т. Халимова, Ф. А. Шукуров, А. А. Нурматов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Т. 9, № 2(30). – С. 199–208.
208. Характеристика эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких / Л. Е. Муравлёва, В. Б. Молотов-Лучанский, Р. Е. Бакирова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 167–173.
209. Харьков, О. А. Локус контроля у женщин с никотиновой зависимостью во время беременности / О. А. Харьков, А. Г. Соловьев, П. И. Сидоров // Экология человека. – 2008. – № 5. – С. 40–43.

210. Хелимская, И. В. Влияние курения на показатели функции внешнего дыхания и микроциркуляцию у учащихся железнодорожных вузов / И. В. Хелимская, В. Г. Бондарь // Амурский медицинский журнал. – 2014. – № 2(6). – С. 13–16.
211. Хроническая обструктивная болезнь легких : монография / под ред. А. Г. Чучалина. – 2-е издание. – Москва : Атмосфера. - 2011. – 568 с.
212. Хроническая обструктивная болезнь легких : руководство для практикующих врачей / С. И. Овчаренко, И. В. Лещенко [и др.] / под ред. А. Г. Чучалина. - М. : ГЭОТАР-Медиа. - 2016. — 192 с.
213. Хроническая обструктивная болезнь легких в амбулаторной практике / Н. М. Шмелева, В. П. Сидорова, А. С. Белевский [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № (6). – С. 29–33.
214. Хроническая обструктивная болезнь легких и функциональное состояние щитовидной железы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / С. А. Кожевникова, А. В. Будневский, В. Т. Бурлачук [и др.]. — Текст : непосредственный // Молодой ученый. — 2016. — № 19 (123). — С. 157-162. — URL: <https://moluch.ru/archive/123/34024/> (дата обращения: 08.08.2024).
215. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин / О. Н. Титова, Н. А. Кузубов, О. А. Суховская [и др.] // Медицинский альянс. – 2018. – № (1). – С. 46–50.
216. Цветкова, О. А. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин / О. А. Цветкова, М. Х. Мустафина // Пульмонология. – 2010. – № 1. – С. 111–118.
217. Червоннова, Н. А. Влияние дефицита гормонов щитовидной железы на ребенка в пренатальном и неонатальном периодах / Н. А. Червоннова, Е. С. Самошкина // Наукосфера. – 2022. – № 12–1. – С. 111–115.
218. Черняк, А. В. Измерение сопротивления дыхательных путей при бодиплетизмографии / А. В. Черняк // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 32–39.

219. Чучалин, А. Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин. – Москва, 2001. – 48 с.
220. Чучалин, А. Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости / А. Г. Чучалин, Г. М. Сахарова, К. Ю. Новиков. – Москва, 2001. - № 21. – с. 11.
221. Шехтман, М. М. Артериальная гипертензия у беременных / М. М. Шехтман, И. З. Закиров, Г. А. Глезер. – Ташкент : Медицина, 1982. – 236 с.
222. Шехтман, М. М. Заболевания внутренних органов и беременность / М. М. Шехтман, Т. П. Бархатова. – Москва : Медицина, 1982. – 272 с.
223. Шик, Л. Л. Руководство по клинической физиологии дыхания / Л. Л. Шик, Н. Н. Канаев. – Ленинград : Медицина. Ленинградское отделение, 1980. – 376 с.
224. Широбокова, К. А. Взаимосвязь факторов риска в развитии хронической обструктивной болезни легких / К. А. Широбокова, Е. А. Андреева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4–2. – С. 327–329.
225. Шмагель, К. В. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 3. – С. 61–71.
226. Эгарт, Ф. М. Нетипичные клинические варианты гипотиреоза / Ф. М. Эгарт, К. Г. Камалов, Е. В. Васильева // Проблемы эндокринологии. – 1991. – Т. 37. – С. 4–7.
227. Эндотелиальная дисфункция, агрегация тромбоцитов и реологические свойства крови у курильщиков / Е. В. Ройтман А. А. Раскуражев, О. В. Лагода [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 2. – С. 13–22.
228. Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких / Ю. Н. Краснова, А. А. Дзизинский, Е. В. Гримайлова [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2006. – № 1. – С. 54 – 57.
229. Ямашкина, А. С. Хроническая обструктивная болезнь легких / А. С. Ямашкина // StudNet. – 2020. – Т. 3, № 11. – С. 27.

230. Ястребов, Г. С. Безопасность жизнедеятельности и медицина катастроф: учебное пособие / Г. С. Ястребов, под ред. Кабарухина Б.В. // Ростов на Дону. - Феникс. - 2016. – 397 (15) с.
231. Aaron, S. D. Management and prevention of exacerbations of COPD / S.D. Aaron // BMJ. – 2014. – Vol. 22, n 349. – P. 5237
232. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis / E. Gamble, D. C. Grootendorst, K. Hattotuwa [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30. – P. 467–471.
233. Allergic airway inflammation in hypothyroid rats / S. Manzolli, M. F. Macedo-Soares, E. O. Vianna [et al.] // Journal of Allergy & Clinical Immunology. – 1999. – Sep., vol. 104(3 Pt 1). – P. 595–600.
234. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease / K. C. Meyer, G. Raghu, R. P. Baughman [et al.] / Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 185(9). – P. 1004–1014.
235. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis / A. T. Hill, E. J. Campbell, D. L. Bayley [et al.] // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 109. – P. 288–295.
236. Association of Non-Obstructive Chronic Bronchitis with All-Cause Mortality: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis / Spyridon Fortis, Zacariah K. Shannon, Crystal J. Garcia [et al.]. – Text : electronic // ResearchGate [web]. – 2022. – Feb., chest 162(1). – URL: <https://www.researchgate.net/publication/358507252> (date accessed: 24.01.2022).
237. Asthma and hyperthyroidism. A report of 4 cases / N. W. White, R. I. Raine, E. D. Bateman // S. Afr. Med. J. – 1990. – Dec 15, vol. 78(12). – P. 750–752.
238. Baldacara, R. P. Association between asthma and female sex hormones / R. P. Baldacara, I. Silva // Sao Paulo medical journal. Revista paulista de medicina. – 2017. – Vol. 135(1). – P. 4–14.

239. Barnes, P. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids / P. Barnes // *Eur. Respir. J.* – 2002. – 19. – P. 182–191.
240. Barnes, P. J. Chronic Obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *N. Engl. Med.* – 2004. – Vol. 343, n 4. – P. 269–280.
241. Barr, R. G. Hormone replacement therapy and obstructive airway diseases / R. G. Barr, C. A. Camargo Jr. // *Treat Respir. Med.* – 2004. - Vol. 3(1). – p. 1-7.
242. Becklake, M. R. Gender differences in airway behavior over the human life span / M. R. Becklake, F. Kauffmann // *Thorax.* – 1999. – Dec., vol. 54(12). – P. 1119–1138.
243. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force / C. D. Patnode, J. T. Henderson, J. H. Thompson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Oct. 20, vol. 163(8). – P. 608–621.
244. Benowitz, N. L. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction / N. L. Benowitz // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Apr., vol. 83(4). – P. 531–541.
245. Bérard, A. Success of smoking cessation interventions during pregnancy / A. Bérard, J. P. Zhao, O. Sheehy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 21(5). – P. 611.e1–611.e8.
246. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function / MeiLan K Han, Wen Ye, Di Wang [et al.] // *N. Engl. J Med.* – 2022. – Vol. 387(13).- P. 1173-1184.
247. Camilli, A. E. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease / A. E. Camilli, D. R. Robbins, M. D. Lebowitz // *Am. J. Epidemiol.* – 1991. – Vol. 133. – P. 795–800.
248. Carter, R. Differing effects of airway obstruction on physical work capacity and ventilation in men and women with COPD / R. Carter, B. Nicotra, G. Huber // *Chest.* – 1994. – Vol. 106. – P. 1730–1739.

249. Cause-specific mortality adjudication in the UPLIFT COPD trial: findings and recommendations / L. P. McGarvey, S. Magder, D. Burkhart [et al.] // *Respir. Med.* – 2012. – Apr., vol. 106(4). – P. 515–521.
250. CD8+ T-lymphocytes in the peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease / M. Saetta, A. Di Stefano, G. Turato [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Mar., vol. 157(3 Pt1). – P. 822–826.
251. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease / M. Saetta, G. Turato, P. Maestrelli [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1304–1309.
252. Chandra, R. The Effects of Cigarette Smoking on Anesthesia / R. Chandra // *Anesth. Prog.* – 2000. – Vol. 47. – P. 143–150.
253. Characterization of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease / H. Makita, Y. Nasuhara, K. Nagai [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 932–937.
254. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study / A. M. Menezes Perez, R. Padilla, J. R. Jardim [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1875–1881.
255. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD / M. K. Han, A. Agustí, P. M. Calverley [et al.] // *Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182(5). – P. 598–604.
256. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Current burden and future projections / A. D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 397–412.
257. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation / A. G. Chuchalin, N. Khaltayev, N. S. Antonov [et al.] // *Int. J. COPD.* – 2014. – Vol. (9). – P. 963–974.

258. Chronic respiratory symptoms and lung function in agricultural workers – influence of exposure duration and smoking open access Macedonian / S. Stoleski, J. Minov, D. Mijakoski [et al.] // Journal of medical sciences. – 2015. – Mar. 15, vol. 3(1). – P. 158–165.
259. Citri, A. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms / A. Citri, R. C. Malenka // Neuropsychopharmacology. – 2008. – Jan., vol. 33(1). – P. 18–41.
260. Clarke, P. B. Dopaminergic mechanisms in the locomotor stimulant effects of nicotine / P. B. Clarke // Biochem. Pharmacol. – 1990. – Vol. 40, n 7. – P. 1427–1432.
261. Clarke, P. B. Tobacco smoking, genes and dopamine / P. B. Clarke // Lancet. – 1998. – Vol. 352, n 9122. – P. 84–85.
262. Clausen, J. Measurement of absolute lung volumes by imaging techniques / J. Clausen // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 2427–2431.
263. Clausen, J. L. Measurement of lung volumes in humans: review and recommendations from an ATS/ERS workshop / J. L. Clausen, A. L. Coates, P. H. Quanjer // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 1205–1206.
264. COPD phenotype description using principal components analysis / K. Roy, J. Smith, U. Kolsum [et al.] // Respir. Res. – 2009. – Vol. 10. – 41.
265. COPD prevalence in Salzburg, in Austria: results from the Burden of Obstructive Lung disease (BOLD) Study / L. Schirnhofner, B. Lamprecht, W. M. Vollmer [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 131. – P. 29–36.
266. CT scanning – based phenotypes vary with polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease / W. J. Kim, Y. M. Oh Sung [et al.] // Respir. Med. – 2009. – Vol. 103. – P. 98–103.
267. Davies, D. Biological Essentialist versus Social Constructionist Approaches to Human Sexuality / D. Davies // The Debate Continues. – 1998. – Vol. 35. – P. 426–428.

268. Death from tobacco. In: WHO Regional Office for Europe [website]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/diseaseprevention/tobacco/data-and-statistics/death-from-tobacco> (accessed 31 October 2013)).
269. Differences and similarities between occupational and tobacco induced COPD / T. Soumagne, D. Caillaud, B. Degano [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2017. – Vol. 34(6). – P. 607–617.
270. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis / M. Weatherall, J. Travers, P. M. Shirtcliffe [et al.] // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34. – P. 812–818.
271. Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults / W. G. Kuschner, A. D'Alessandro, H. Wong [et al.] // Eur. Respir. J. – 1996. – Vol. 9(10). – P. 1989–1994.
272. Dzyubailo, A. V. Assessment of the correlation of the degree of nicotine dependence and indicators of respiratory function in pregnant smokers / A. V. Dzyubailo // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference. Beijing. – 2023. - p. 168 – 174.
273. Dzyubailo, A. V. Features of the change in rheological properties of blood in women under the influence of tobacco use / A. V. Dzyubailo // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference, Beijing. - 2023. - p. 179 – 182.
274. Dzyubailo, A. V. The probability of COPD formation in women of fertile age who combine passive and active smoking, depending on the length of service of the smoker / A. V. Dzyubailo // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference, Beijing - 2023. - p. 161 – 167.
275. Dzyubailo, A. V. The role of tobacco smoking in the formation of a complicated obstetric history / A. V. Dzyubailo // Scientific research of the SCO countries: synergy and integration : Proceedings of the International Conference, Beijing. - 2023. – p. 175 – 178.

276. Effect of exposure to second-hand smoke from husbands on biochemical hyperandrogenism, metabolic syndrome and conception rates in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction / Li Jian, Q Wu, Xiao-Ke Wu [et al.] // Hum. Reprod. – 2018. – Apr. 1, vol. 33(4). – P. 617–625.
277. Effect of Maximal Respiratory Manoeuvres on Bronchial Sensitivity of Asthmatic Patients as Compared to Normal People / J. Orehek, P. Gayrard, C. Grimaud [et al.] // Br. med. J. – 1975. – Jan. 18, vol. 1(5950). – P. 123–125.
278. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on sodium excretion in patients with hypoxaemic COPD / A. G. Stewart [et al.] // Thorax. — 2014. □ N49. □ P. 995–998.
Новая ссылка
279. Effects of hypothyroidism on bronchial reactivity in non-asthmatic subjects / S. Wieshammer, F. S. Keck, A. C. Schäuffelen [et al.] // Thorax. – 1990. – Dec., vol. 45(12). – P. 947–950.
280. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review / J. M. Tetrault, K. Crothers, B. A. Moore [et al.] // Arch Intern. Med. – 2007. – Vol. 167. – P. 221–228.
281. Effects of sex hormones on bronchial reactivity during the menstrual cycle / M. Matteis, F. Polverino [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2014. - 14. - Vol. 108. – P.2 – 8.
Новая ссылка
282. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis / D. Raad, S. Gaddam, H. J. Schunemann [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 139. – P. 764–774.
283. Enhanced chemotaxis of macrophages by strenuous exercise in trained mice: thyroid hormones as possible mediators / E. Ortega, M. A. Forner, J. J. Garcia [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 1999. – Nov., vol. 201(1–2). – P. 41–47.
284. Epithelial permeability, inflammation, and oxidant stress in the air space of smokers / D. Morrison, I. Rahman, S. Lannan [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 473–479.

285. Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human bronchial epithelial cells / W. Han, B. T. Pentecost, R. L. Pietropaolo [et al.] // *Mol. Carcinog.* – 2005. – Vol. 44. – P. 202–211.
286. Explorative data analysis techniques and unsupervised clustering methods to support clinical assessment chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / M. Paoletti, G. Camiciottoli, E. Meoni [et al.] // *J. Biomed. Inform.* – 2009. – Vol. 42. – P. 1013–1021.
287. Fagerstrom, K. Varenicline in the treatment of tobacco dependence / K. Fagerstrom, J. Hughes // *Neuropsychiatric Disease Treatment.* – 2008. – Vol. 4(2). – P. 353–363.
288. Forner, M. A. Exercise-induced stimulation of murine macrophage phagocytosis may be mediated by thyroxine / M. A. Forner, C. Barriga, E. X. Ortega // *J. Appl. Physiol.* – 1996. – Mar., vol. 80(i3). – P. 899–903.
289. Foulds, J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline / J. Foulds // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 60. – P. 571–576.
290. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal study / E. Prescott, A. M. Bjerg, P. K. Andersen [et al.] // *Eur. Respir J.* – 1997. – Vol. 10(4). – P. 822–827.
291. Gerald, L. B. Changes in environmental tobacco smoke exposure and asthma morbidity among urban school children / L. B. Gerald // *Chest.* – 2009. – Vol. 135(4). – P. 911–916.
292. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Report 2022). – 2022. – 177 p. – URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf (date accessed: 23.06.2024). – Text: electronic.
293. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) / — Updated. – 2023. — p. 93.

294. Gluckman, P. D. The role of develop-mental plasticity and epigenetics in human health / P. D. Gluckman, M. A. Hanson, F. M. Low // Birth. Defects Res. C Embryo Today. – 2011. – Vol. 93(1). – P. 12–18.
295. Graziottin, A. Perimenstrual asthma: from pathophysiology to treatment strategies / A. Graziottin, A. Serafini // Multidisciplinary respiratory medicine. – 2016. - 11:30.
296. Haddad, A. Tobacco smoking cessation in adults and pregnant women: behavioral and pharmacotherapy interventions / A. Haddad, A. M. Davis // JAMA. – 2016. – Vol. 315(18). – P. 2011–2012.
297. Haustein, K. O. Tobacco or Health / K. Haustein. – N.Y. : Springer, 2003.
298. <https://ishim.bezformata.com/listnews/vsemirnij-den-otkaza-ot-kureniya/70956485/>
299. <https://lab102.ru/stati/funkcii-vneshnego-dyhaniya-opredelenie.html>
300. <https://www.bioteclab.ru/about/equipment/>
301. <https://www.sleepnet.ru/library/kompyuternaya-pulsoksimetriya-v-diagnostike-narusheniy-dyihaniya-vo-sne/>
302. Huiart, L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.
303. Hypoxia increases production of interleukin – 1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells / P. Ghezzi, C. A. Dinarello, M. Bianchi [et al.] // Cytokine. – 1991. – Vol. 3. – P. 189–194.
304. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice / M. Pistolesi, G. Camiciottoli, M. Paoletti [et al.] // Respir. Med. – 2008. – Vol. 102. – P. 367–376.
305. Improving adherence for management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / L. Sonstein, C. Clark, S. Seidensticker [et al.] // Am. J. Med. – 2014. – Vol. 127(11). – P. 1097–1104.
306. Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the U.S. / P. M. Dietz, L. J. England, C. K. Shapiro-Mendoza [et al.] // Am. J. Prev. Med. – 2010. – Vol. 39. – P. 45–52.

307. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and COPD / I. Vachier, A. M. Vignola, G. Chiappara [et al.] // *Thorax*. – 2004. – Vol. 59. – P. 303–307.
308. 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. – Vol. 370. – P. 741–750.
309. Is maternal smoking during pregnancy associated with an increased risk of congenital heart defects among offspring? A systematic review and meta-analysis of observational studies / D. Zhang, H. Cui, L. Zhang [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2017. – Vol. 30(6). – P. 645–665.
310. Islam, M. Diagnostic value of “closing volume” in comparison to “airway resistance-lung volume plot” / M. Islam, W. Ulmer // *Respiration*. – 1974. – Vol. 31(6). – P. 449–458.
311. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress / P. Montuschi, P. J. Barnes, L. J. Roberts [et al.] // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1791–1800.
312. Jousilahti, P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease / P. Jousilahti, E. Vartiainen, P. Puska // *Lancet*. – 1996. – Vol. 348(9027). – P. 567–572.
313. Lee, P. Emphysema in nonsmokers: alpha -1- antitrypsin deficiency and other causes / P. Lee, T. R. Gildea, J. K. Stoller // *CleveClin. J. Med.* – 2002. – Vol. 69. – P. 928–936.
314. Leptin and TNF-Alpha levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relationship to nutritional parameters / M. Calikoglu, G. Sahin, A. Unlu [et al.] // *Respiration*. – 2004. – Vol. 71. – P. 45–50.
315. Limanova, Z. Pregnancy and functional disorders of the thyroid gland / Z. Limanova // *Ceskoslovenská Gynekologie* – 1986. – Vol. 51. – P. 358–362.
316. Long term follow-up of participants in the Collaborative / M. A. Klebanof, B. S. Zemel, S. L. Buka [et al.] // *Perinatal Project subjects. Pediatric and Perinatal Epidemiology*. – 1998. – Vol. 12(3). – P. 334–346.
317. Lung profile; sex differences in normal pregnancy / B. Fleisber, M. V. Kulovch, M. Hallman [et al.] // *Obstet. Gyn.* – 1985. – Vol. 66. – P. 327–330.

318. Luong, K. V. Hyperthyroidism and asthma / K. V. Luong, L. T. Nguyen // *Journal of Asthma*. – 2000. – Apr., vol. 37(2). – P. 125–130.
319. Lynn, T. Tanoue. Pulmonary pathology during pregnancy / T. Tanoue Lynn // *MD "Clinical Pulmonary Medicine"*. – 1998. - vol. 5(2), - P. 83–92.
320. Mackey, J. The Tobacco Atlas / J. Mackey, M. Eriksen, O. Shafey. – Atlanta : American Cancer Society, 2006. – 92 p.
321. MacNee, W. Clinical Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / W. MacNee, R. L. ZuWallack, J. Keenan. – N.Y. : Professional Communications, inc., 2007.
322. MacNee, W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease / W. MacNee // *Eur. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 429. – P. 195–207.
323. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study / W. C. Tan, C. Lo, A. Jong [et al.] // *CMAJ*. – 2009. – Apr. 14, vol. 180. – P. 814–820.
324. Marsh, J. A. The effects of triiodothyronine and thymulin on avian NK cytolytic activity / J. A. Marsh, P. G. Merlino, P. Staeheli // *Int. Immunopharmacol.* – 2001. – Sep., vol. 1 (9–10). – P. 1823–1830.
325. Mateos, F. Iron metabolism in the lower respiratory tract / F. Mateos, J. H. Brock, J. L. Perez–Arellano // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53. – P. 594–600.
326. Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // *PLoS Med.* – 2006. – Nov., vol. 3(11). – e442.
327. Miller, A. L. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease / A. L. Miller, N. W. Lukacs // *Immunol Allergy Clin. North. Am.* – 2004. – Vol. 24(4). – P. 667–683.
328. Modification of nonspecific bronchial reactivity in hypothyroid children under different regimens of substitutive opotherapy / M. P. Villa, G. Cerimoniale, F. Bernardi [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1986. – Nov.–Dec., vol. 2(6). – P. 353–357.

329. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases / National Heart, Lung, and Blood Institute. – Bethesda ; Maryland : US Department of Health and Human Services ; Public Health Service ; National Institutes of Health. – URL: https://archive.org/details/morbiditymortality00nati_1/page/n7/mode/2up (date of access: 09.07.2024). – Text : electronic.
330. Natural Course of the Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide in COPD: Importance of Sex / C. Casanova, E. Gonzalez-Dávila, C. Martínez-Gonzalez [et al.] // Chest. – 2021. – Aug., vol. 160(2). – P. 481–490.
331. Natural killer activity and thyroid hormone levels in young and elderly persons / Z. Kmiec, J. Mysliwska, D. Rachon [et al.] // Gerontology. – 2001. – Sep.-Oct., Vol. 47(5). – P. 282–288.
332. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases / D. A. Groneberg, D. Quarcoo, N. Frossard [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59(11). – P. 1139.
333. Newman, R. B. The effect of active and passive household cigarette smoke exposure on pregnant women with asthma / R. B. Newman // Chest. – 2010. – Vol. 137(3). – P. 601–608.
334. Nicotine activation of $\alpha 4^*$ receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization / A. Tapper, S. McKinney, R. Nashmi [et al.] // Science. – 2004. – Nov. 5, vol. 306(5698). – P. 1029–1032.
335. No penetration of orally administered N-acetylcysteine into bronchoalveolar lavage fluid / I. A. Cotgreave, A. Ekiund, K. Larsson [et al.] // Eur. J. Respir. Dis. – 1987. – Vol. 70. – P. 73–77.
336. Novel Spirometric Measure Identifies Mild COPD Unidentified by Standard Criteria / Asli Gorek Dilektasli, Janos Porszasz, Richard Casaburi [et al.] // Chest. – 2016. – Nov. – Vol. 150(5). – P. 1080-1090.
337. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914," Malmö, Sweden / G. Engström, P. Wollmer, B. Hedblad [et al.] // Circulation. – 2001. – Jun. 26, vol. 103(25). – P. 3086–3091.

338. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers / S. Hagstad, A. Bjerg, L. Ekerljung [et al.] // Chest. – 2014. – Vol. 145(6). – P. 1298–1304.
339. Pistolesi, M. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease / Massimo Pistolesi, Francesca Bigazzi, Lucia Cestelli, Matteo Paoletti [et al.] // <https://medi.ru/info/4869/> - 2013 г.
340. Proinflammatory cytokine levels in hyperthyroidism / T. Senturk, L. D. Kozaci, F. Kok [et al.] // Clin. Invest. Med. – 2003. – Apr., vol. 26(2). – P. 58–63.
341. Quantitative assessment of emphysema, air trapping, and airway thickening on computed tomography / Y. K. Lee, Y. M. Oh, J. H. Lee [et al.] // Lung. – 2008. – Vol. 186. – P. 157–165.
342. Qureshi, H. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications / H. Qureshi, A. Sharafkhaneh, N. A. Hanania // Ther. Adv. Chronic. Dis. – 2014. – Vol. 5(5). – P. 212–227.
343. Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of $\alpha 4\beta 2$ nACh receptors for smoking cessation / H. Rollema, J. Coe, L. Chambers [et al.] // Trends Pharmacol. Sci. – 2007. – Vol. 28. – P. 316–325.
344. Relation of birthweight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease / D. J. P. Barker, K. M. Godfrey, C. H. D. Fal [et al.] // BMJ. – 1991. – Vol. 303. – P. 671–675.
345. Respiratory muscle strength in hypothyroidism / N. M. Siafakas [et al.] // Chest. — 2012. - N 120. - P. 189–194. Новая ссылка, вместо Лю.Я.
346. Revealing the multidimensional framework of the Minnesota nicotine withdrawal scale / J. Cappelleri, A. Bushmakin, C. Baker [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2005. – Vol. 21(5). – P. 749–760.
347. Rosenow, F. Sleep apnoea in endocrine diseases / F. Rosenow, V. McCarthy, A. C. Caruso // J. Sleep Res. – 1998. – Mar., vol. 7(1). – P. 3–11.

348. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement / US Preventive Services Task Force; C. M. Mangione, M. J. Barry, W. K. Nicholson // JAMA. – 2022. – May 10. – Vol. 327(18). – P. 1806–1811.
349. Sensitivity of bronchial responsiveness measurements in young infants / L. Loland, F. F. Buchvald, L. B. Halkjaer [et al.] // Chest. – 2006. – Mar., vol. 129(3). – P. 669–675.
350. Serum cytokines in thyrotoxicosis / A. Siddiqi, J. P. Monson, D. F. Wood [et al.] // Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Feb., vol. 84(2). – P. 435–439.
351. Significance of FEV3/FEV6 in Recognition of Early Airway Disease in Smokers at Risk of Development of COPD: Analysis of the SPIROMICS Cohort / N. Yee, D. Markovic, R. G. Buhr [et al.] // Chest. – 2022. – Apr., vol. 161(4). – P. 949–959.
352. Smoking and alcohol inpregnancy. Survey in the immediate post-partum period / H. Millan, S. Smaarani, T. Walsh [et al.] // Ir. Med. J. – 2006. – Vol. 99.9. – P. 283.
353. Smoking and Tobacco Monograph Series. Monograph 13. Risks Associated with Smoking Cigarettes with Low Machine-Measured Yields of Tar and Nicotine / U.S. Department of Health and Human Services // National Institute of Health; National Cancer Institute. – NIH Pub. No. 02-5047, October 2001. – 236p.
354. Smoking cessation strategies in pregnancy: Current concepts and controversies / N. Ioakeimidis, C. Vlachopoulos, V. Katsi [et al.] // Hellenic J. Cardiol. – 2019. – Jan.-Feb., vol. 60(1). – P. 11–15.
355. Smoking prevalence among pregnant women from 2007 to 2012 at a tertiary-care hospital / A. Schultze, H. Kurz, I. Stumpflen [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2016. – Vol. 175(6). – P. 833–840.
356. Sofuoglu, M. Progesterone effects on subjective and physiological responses to intravenous nicotine in male and female smokers / M. Sofuoglu, E. Mitchell, M. Mooney // Hum. Psychopharmacol. – 2009. – Oct., vol. 24(7). – P. 559–564.
357. Stoller, J. K. Alpha –1–antitripsin deficiency / J. K. Stoller, L. S. Aboussouan // Lancet. – 2005. – Vol. 365(9478). – P. 2225–2236.

358. Systematic review and meta-analyses of perinatal death and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy / B. L. Pineles, S. Hsu, E. Park [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 184(2). – P. 87–97.
359. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers / I. Rahman, D. Morrison, K. Donaldson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Oct., vol. 54 (4 Pt 1). – P. 1055–1060.
360. Textbook of Pulmonary Diseases / L. Gerald L. Baum, Bartolome R. Celli, James D. Crapo [et al.]. – Philadelphia : Lippincott–Raven, 1998. – 38 p.
361. The Burden of Lung Disease Initiative (BOLD): rationale and design / A. S. Buist, W. M. Vollmer, S. Sullivan [et al.] // *COPD.* – 2005. – Vol. 2. – P. 277–283.
362. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis / M. Schatz, K. Harden, A. Forsythe [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1988. – Mar., vol. 81(3). – P. 509–517.
363. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification / J. Haughney, K. Gruffydd-Jones, J. Roberts [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43(4). – P. 993–1002.
364. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs / W. MacNee, B. Wiggs, A. S. Belzberg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 924–928.
365. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago / B. Burrows, C. M. Fletcher, B. E. Heard [et al.] // *Lancet.* – 1966. – Apr. 16, vol. 1(7442). – P. 830–835.
366. The interrelationship between markers of inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: modulation by inhaled steroids and antioxidant / A. M. Sadowska, F. J. van Overveld, D. Gorecka [et al.] // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99. – P. 241–249.

367. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort / R. Kohansal, P. Martinez–Cambor, A. Agusti, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Jul. 1, vol. 180(1). – P. 3–10.
368. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease / D. M. Mannino, G. Watt, D. Hole [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, n 3. – P. 627–643.
369. COPD: a complex disease: The role of bronchial and systemic inflammation in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / John R. Hurst // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Jun. 1. URL: <https://medi.ru/info/3914/>
370. Thomson, N. C. Humoral control of airway tone / N. C. Thomson, D. D. Dagg, S. G. Ramsay // *Thorax.* – 1996. – Vol. 51. – P. 461–464.
371. Thurlbeck, W. M. Postnatal human lung growth / W. M. Thurlbeck // *Thorax.* – 1982. – Vol. 37. – P. 564–571.
372. Thyroid status during pregnancy and post partum in regions of iodine deficiency and endemic goiter / K. Bauch, W. Meng, [F. E. Ulrich](#), [et al.] // *Endocrinologia experimentalis.* – 1986. – Vol. 20. – P. 67–77.
373. Tobacco. – Text : electronic // World Health Organization [website]. – 2023. – July 31. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (date accessed: 24.07.2024).
374. Torday, J. S. The sex differences fetal lung surfactant production / J. S. Torday, H. C. Nielsen // *Exp. Lung Res.* – 1987. – Vol. 12(1). – P. 1–19.
375. Turan, O. Smoking status and the presence of chronic obstructive pulmonary disease in prison / O. Turan // *Journal of addiction medicine.* – 2015. – Vol. 9, n 2. – P. 118–122.
376. Warren, J. S. Consequences of oxidant injury / J. S. Warren, K. J. Johnson, P. A. Ward // *The Lung Scientific Foundations* / ed. by R. G. Crystal, J. B. West, E. R. Weibel [et al.]. – 2nd ed. – N.Y. : RavenPress. Ltd., 1997. – P. 2279–2288.
377. Watkins, S. S. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal / S. S. Watkins, G. F. Koob, A. Markou // *Nicotine Tob. Res.* – 2000. – Vol. 2. – P. 19–37.

378. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Water Pipe smoking: health effects, research needs, and recommended actions by regulators. World Health Organization Publication. – 2014. URL: <http://tobacco.who.int> (date accessed: 24.07.2024).
379. Zapletal, A. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age) / A. Zapletal, J. Chalupova // *Pediatr. Pulmonol.* – 2003. – Mar., vol. 35(3). – P. 200–207.