

И.Н.Трофименко, Б.А.Черняк

## Предикторы тяжелой одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести

ГБОУ ДПО "Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования" Минздрава России: 664079, Иркутск, мкрн Юбилейный, 100

I.N.Trofimenko, B.A.Chernyak

## Predictors of severe dyspnea in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

*The aim* of this study was to determine early predictors of COPD course.

*Methods.* In 88 COPD patients (GOLD II) aged 41–79 years, clinical data, spirometry, body plethysmography, bronchial hyperresponsiveness (BHR) in methacholine challenge test, and blood concentrations of IL-6 and IL-8 were analyzed. The patients were divided into two groups according to dyspnea severity: the 1<sup>st</sup> group (MRC 0–2) included 48 patients, the 2<sup>nd</sup> group (MRC 3) included 40 patients. Determinants of different severity of dyspnea were identified using the discriminant analysis.

*Results.* FEV<sub>1</sub> values were similar in both groups. The most important determinants of severe dyspnea in COPD patients were duration of the disease ( $p < 0.001$ ), frequency of exacerbations ( $p < 0.001$ ), BHR ( $p < 0.001$ ), lung hyperinflation ( $p = 0.006$ ), and the patient's age ( $p = 0.023$ ).

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchial hyperresponsiveness, dyspnea, lung hyperinflation.

### Резюме

Проанализированы клинические данные, показатели спирометрии, бодиплетизмографии, бронхиальной гиперреактивности (БГР) при помощи теста с метахолином, концентрация в крови интерлейкинов (IL) 6 и IL-8 у больных ( $n = 88$ ) среднетяжелой ХОБЛ (GOLD II) в возрасте 41–79 лет с целью определения ранних предикторов неблагоприятного течения ХОБЛ. По выраженности одышки, оцениваемой по шкале MRC, пациенты стратифицированы на 2 группы: 1-я группа ( $n = 48$ ) – 0–1 балла, 2-я группа ( $n = 40$ ) – 3 балла. Для выявления факторов, определяющих различия степени одышки, использовался дискриминантный анализ. Наиболее значимыми детерминантами тяжелой одышки у больных ХОБЛ независимо от объема форсированного выдоха за 1-ю секунду являются длительность заболевания ( $p < 0,001$ ) и частота обострений ( $p < 0,001$ ), БГР ( $p < 0,001$ ), легочная гиперинфляция ( $p = 0,006$ ), возраст больных ( $p = 0,023$ ).

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная гиперреактивность, одышка, легочная гиперинфляция.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – единственная среди основных причин заболеваемости и смертности патология, распространенность и летальность при которой продолжают возрастать [1]. Длительное время ХОБЛ рассматривалась как заболевание с неуклонно прогрессирующей бронхиальной обструкцией [2]. На сегодняшний день получены данные, свидетельствующие о выраженной вариабельности скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) в ответ на проводимое лечение, что ставит под сомнение представление о ХОБЛ как о заболевании с неуклонно прогрессирующей потерей функции легких [3, 4]. При анализе результатов исследования *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points* (ECLIPSE) показано, что у > 50 % пациентов ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> не отличается от т. н. возрастной нормы или, другими словами, соответствовало темпам снижения легочной функции индивидуумов, не страдающих бронхолегочной патологией [3]. Таким образом, скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> не является стойким фенотипическим признаком ХОБЛ, т. к. наряду с падением легочной функции у части пациентов не отмечается этого признака, а у некоторых имеет место даже его улучшение.

Однако быстрое снижение ОФВ<sub>1</sub> является предиктором частых госпитализаций и смерти больных ХОБЛ и характеризуется отличительным профилем системных биомаркеров [5, 6]. Отсюда следует, что, будучи предиктором тяжести течения ХОБЛ, ОФВ<sub>1</sub> не является маркером активности заболевания, которую, вероятнее всего, следует отождествлять со скоростью снижения ОФВ<sub>1</sub> [3, 7]. Установлено, что факторами, влияющими на прогрессирование ХОБЛ, являются табакокурение [8], гиперреактивность бронхов (БГР) [9], частота обострений заболеваний [10], выраженность эмфиземы и бронходилатационного ответа [3], а также фармакотерапия [11, 12]. Следует отметить также, что, помимо ОФВ<sub>1</sub>, предикторами прогрессирования и летальности при ХОБЛ выступают и другие клинико-функциональные признаки заболевания. Так, например, выживаемость больных ХОБЛ в большей степени ассоциирована с уровнем одышки, чем с показателями ОФВ<sub>1</sub> [13], а толерантность к физической нагрузке (ТФН) является более значимым предиктором смерти, чем ОФВ<sub>1</sub>, вне зависимости от степени бронхиальной обструкции и возраста больных [14]. В ряде длительных наблюдений, проведенных в крупных популяциях, показано, что скорость снижения легочных функциональных параметров у больных

ХОБЛ находится в обратной зависимости от степени тяжести заболевания, т. е. чем тяжелее ХОБЛ, тем меньше показатель ежегодного снижения ОФВ<sub>1</sub>, и наоборот, максимальные показатели прогрессирования бронхиальной обструкции отмечаются на ранних стадиях заболевания, в частности среднетяжелой ХОБЛ [12, 15]. Важной особенностью ХОБЛ является и малосимптомное течение в первые 10–15 лет заболевания, когда еще имеется возможность эффективного лечения прогрессирующей обструкции дыхательных путей. В связи с этим определение факторов неблагоприятного течения ХОБЛ на ее ранних стадиях представляется актуальной задачей, решение которой может повлиять на эволюцию и прогноз заболевания.

Целью исследования явилось определение ранних предикторов неблагоприятного течения ХОБЛ.

## Материалы и методы

В исследование включены амбулаторные больные ХОБЛ ( $n = 88$ ) средней степени тяжести (GOLD II) в возрасте от 41 до 79 лет (средний возраст  $57,5 \pm 7,0$  года; 76 мужчин, 12 женщин;  $M \pm SD$ ). Диагностика ХОБЛ, включая оценку степени ее тяжести и обострений, осуществлялась на основании критериев GOLD [16]. У всех пациентов, в т. ч. экс-курильщиков, установлен индекс курения  $> 10$  пачко-лет.

Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал: дневной и ночной кашель – по 5-балльной аналоговой шкале [17], одышка – по 4-балльной шкале *Medical Research Council* (MRC). Показатели легочной функции определялись с использованием спирометрии (*Schiller Spirovit 1*, Швейцария) и бодиплетизмографии (бодикамера *Erich Jaeger Masterscreen*, Германия). Анализировались следующие параметры: ОФВ<sub>1</sub>, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, емкость вдоха, остаточный объем легких (ООЛ) исходно и после 400 мкг сальбутамола. Для исследования ТФН проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом, который включал оценку пройденного расстояния (м) и выраженность одышки в конце теста по 10-балльной визуальной аналоговой шкале Борга.

Выраженность системного воспаления оценивалась на основании концентрации интерлейкинов (IL)-6, IL-8 в сыворотке крови, которые определялись с использованием твердофазного иммуноферментного анализа. У всех пациентов проведено исследование реактивности бронхов в ингаляционном провокационном тесте (резервуарный метод) с 0,33%-ным раствором метахолина (*Pari Provotest 2*, Германия) [18]. БГР определялась на основании значения провокационной дозы метахолина, вызывавшей снижение величины ОФВ<sub>1</sub> на  $> 20\%$  (ПД<sub>20</sub>) от исходного показателя. В соответствии с протоколом метода уровень БГР расценивался как высокий при значениях ПД<sub>20</sub>  $< 0,04$  мг, средний – ПД<sub>20</sub>  $0,04–0,22$  мг и низкий – ПД<sub>20</sub>  $0,23–0,47$  мг [18]. ПД<sub>20</sub> рассчиты-

вался методом линейной интерполяции по общепринятой формуле [19].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики. Для сравнительного анализа результатов исследования использовались критерий Манна–Уитни. Категориальные переменные оценивались с помощью частотных или процентных характеристик. Для идентификации наиболее значимых признаков дифференциации оцениваемых групп и прогнозирования тяжелых клинических проявлений ХОБЛ при средней функциональной степени тяжести был применен метод линейного дискриминантного анализа. Информативность признаков оценивалась по  $F$ -критерию Фишера с уровнем значимости  $p < 0,05$ . В соответствии с поставленной задачей в качестве детерминирующего группового признака использовалась степень одышки по шкале MRC.

## Результаты и обсуждение

Пациенты ( $n = 88$ ) по выраженности одышки по шкале MRC стратифицированы на 2 группы: 1-я ( $n = 48$ ) – 0–1 балл, 2-я ( $n = 40$ ) – 3 балла. Клиническая характеристика больных в зависимости от интенсивности одышки представлена в таблице.

При межгрупповом анализе возрастных особенностей показано, что пациенты 1-й группы были

**Таблица**  
**Клинико-функциональная характеристика больных ( $n = 88$ ) в зависимости от выраженности одышки по MRC ( $M \pm SD$ )**

Показатель	Группа		$p$
	1-я, $n = 48$ ; 0–1 балл	2-я, $n = 40$ ; 3 балла	
Возраст, годы	$56,5 \pm 7,0$	$59,0 \pm 6,8$	0,081
Женщины / мужчины	2 / 46	10 / 30	0,010
Длительность ХОБЛ, годы	$4,7 \pm 2,3$	$10,4 \pm 5,1$	$< 0,001$
Индекс массы тела, кг / м <sup>2</sup>	$27,0 \pm 5,5$	$27,7 \pm 5,3$	0,779
Индекс курения, пачко-лет	$36,9 \pm 18,6$	$40,1 \pm 16,7$	0,096
Кашель днем, баллы	$1,9 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,9$	0,321
Кашель ночью, баллы	$1,1 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,7$	0,002
Одышка по шкале Борга, баллы	$3,1 \pm 0,9$	$3,9 \pm 1,1$	$< 0,001$
6-МШТ, м	$464,6 \pm 59,6$	$448,4 \pm 60,5$	0,462
Частота обострений ХОБЛ в год	$1,2 \pm 0,7$	$2,1 \pm 1,2$	$< 0,001$
ОФВ <sub>1</sub> до БД, %	$57,3 \pm 5,4$	$54,5 \pm 3,6$	0,159
ОФВ <sub>1</sub> после БД, %	$66,4 \pm 7,0$	$65,5 \pm 7,9$	0,583
ООЛ до БД, %	$191,9 \pm 20,1$	$208,4 \pm 15,2$	$< 0,001$
ООЛ после БД, %	$156,8 \pm 14,6$	$171,2 \pm 15,4$	$< 0,001$
IL-6, пг / мл	$3,7 \pm 3,0$	$5,6 \pm 3,6$	0,005
IL-8, пг / мл	$8,8 \pm 2,3$	$10,1 \pm 3,4$	0,026

Примечание: БД – бронходилатация.

моложе больных с тяжелой одышкой в среднем на 2,5 года, однако достоверных статистических различий не получено ( $p = 0,081$ ). Этот факт свидетельствует о том, что возраст больных ХОБЛ не оказывает определяющего влияния на выраженность одышки. Среди больных ХОБЛ с тяжелой одышкой было значительно больше женщин, чем в группе пациентов с легкой одышкой ( $p = 0,01$ ), что соответствует данным литературы о более тяжелом течении ХОБЛ у женщин по сравнению с мужчинами при сопоставимых параметрах бронхиальной обструкции [20, 21].

По данным анамнеза длительность заболевания существенно варьировала, но у пациентов с легкой одышкой в среднем была в 2,2 раза меньше ( $p < 0,001$ ), чем у больных с тяжелой одышкой (см. таблицу). В то же время для пациентов с тяжелой одышкой более характерным был анамнез с частыми обострениями ХОБЛ. Так, в группе больных с легкой одышкой частые обострения ( $\geq 2$  раз в год) встречались у 12 (25 %) из 48 пациентов, тогда как у больных с тяжелой одышкой частые обострения за предшествующие 12 мес. выявлены у 26 (65 %) из 40 обследуемых. Следует подчеркнуть, что частые обострения регистрировались у  $> 20$  % больных среднетяжелой ХОБЛ и в других исследованиях [22], что имеет важное клиническое значение, поскольку снижению частоты обострений на ранних стадиях заболевания в настоящее время не уделяется столько же внимания, сколько при тяжелом течении ХОБЛ. Доля больных со среднетяжелой ХОБЛ существенно больше, чем тяжелых больных, соответственно и бремя обострений на ранних стадиях болезни может быть выше.

Значимых межгрупповых различий показателей ОФВ<sub>1</sub> до и после применения БД, определяющих функциональную степень тяжести заболевания, не отмечено. Однако параметры легочной гиперинфляции существенно отличались в зависимости от выраженности одышки: более высокими значениями постбронходилатационного ООЛ определяется и более выраженная степень одышки. Так, во 2-й группе пациентов величина ООЛ составила в среднем 171,2 %<sub>долж.</sub> (см. таблицу) и была на 14,4 % выше аналогичного показателя 1-й группы ( $p < 0,001$ ). Большей степени одышки сопутствовал и более интенсивный кашель у пациентов в ночное время.

Уровень бронхиальной реактивности по результатам метахолинового теста также значительно варьировал в зависимости от тяжести одышки. Как видно

из рис. 1, БГР значительно чаще определялась у пациентов с тяжелой одышкой – у 95 % больных, тогда как в 1-й группе БГР выявлена в 52 % случаев ( $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи степени одышки с уровнем БГР у больных ХОБЛ, демонстрируя более выраженную одышку у пациентов с высокой реактивностью бронхов.

Различия между сравниваемыми группами не ограничиваются только клинико-функциональными показателями. У больных ХОБЛ с большей выраженностью одышки регистрировался и более высокий уровень системного воспаления, о чем свидетельствует содержание IL-6 и IL-8 в крови. Таким образом, несмотря на сопоставимость степени тяжести бронхиальной обструкции (GOLD II), представленные данные свидетельствуют о значительной гетерогенности клинических проявлений ХОБЛ, оказывающих влияние на прогноз и определяющих в настоящее время объем медикаментозной терапии при этом заболевании [16].

При многофакторном анализе различных клинико-функциональных параметров показано, что наиболее информативными коэффициентами дискриминантной функции при определении отличительных характеристик больных среднетяжелой ХОБЛ в зависимости от степени одышки явились следующие: уровень бронхиальной реактивности, частота обострений, длительность заболевания, постбронходилатационный показатель ООЛ и в меньшей степени – возраст пациента. Результаты дискриминантного анализа подтверждаются существенными межгрупповыми различиями по 4 из 5 заявленных показателей при использовании критерия Хотеллинга ( $T_2 = 124,32$ ;  $F = 16,52$ ;  $p < 0,001$ ). Анализ таблицы "Оценка чувствительности решающих правил" при проверке линейными классифицирующими функциями предварительно проведенной стратификации пациентов свидетельствует о неверной групповой принадлежности только 7 пациентов: 3 – с легкой одышкой (качество распознавания 93,8 %) и 4 больных ХОБЛ с тяжелой одышкой (качество распознавания 90,0 %) [23]. Общая точность группирования соответствовала высокой градации и составила 92,0 %, что является показателем эффективности дискриминантной функции.

При оценке информативности переменных групповой дифференциации пациентов с разной степенью одышки определено влияние анализируемых признаков, другими словами – их вклад в формирование одного из наиболее важных симптомов ХОБЛ, каковым является одышка. Как видно из рис. 2, проанализированные клинико-функциональные параметры вносят существенный, хотя и различающийся по значимости вклад в формирование интенсивной одышки при среднетяжелой ХОБЛ. В частности, наибольшее значение в полученной модели принадлежит такому показателю, как длительность ХОБЛ ( $F = 22,8$ ;  $p < 0,001$ ), затем следуют частота обострений заболевания ( $F = 13,1$ ;  $p < 0,001$ ), уровень реактивности бронхов, определяемый по ПД<sub>20</sub> ( $F = 11,7$ ;  $p < 0,001$ ), постбронходилатационный показатель

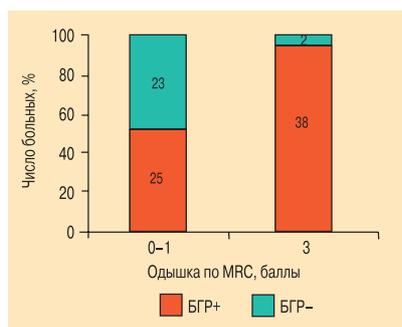


Рис. 1. Частота БГР в зависимости от степени одышки у больных ХОБЛ  
Примечание:  
\* – двусторонний точный критерий Фишера.

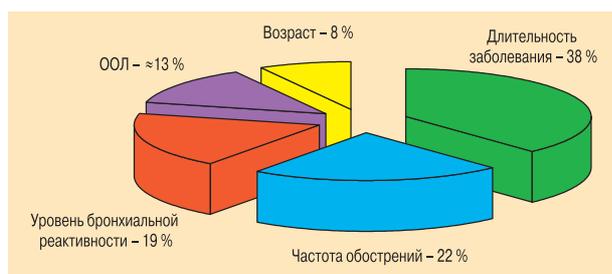


Рис. 2. Относительный вклад клиничко-функциональных параметров в формирование одышки у больных среднетяжелой ХОБЛ

ООЛ ( $F = 8,0$ ;  $p = 0,006$ ); наименьшую роль играет возраст больных ( $F = 5,2$ ;  $p = 0,023$ ).

По имеющимся научным данным [24], как и по результатам настоящего исследования, БГР рассматривается не только в качестве одного из ведущих предикторов формирования ХОБЛ, но и фактора, модифицирующего течение заболевания и способствующего неблагоприятному прогнозу по сравнению с пациентами без БГР. Показано, что даже при нетяжелых функциональных нарушениях (ОФВ<sub>1</sub> > 50 %<sub>долж.</sub>) БГР у больных ХОБЛ ассоциируется с большей выраженностью клинических проявлений [25, 26]. Результаты дискриминантного анализа также отражают значительное влияние БГР на выраженность одышки, что позволяет рассматривать БГР при ХОБЛ в качестве самостоятельного патогенетического механизма более тяжелого течения заболевания. Следует отметить, что выраженность бронхиальной обструкции не оказывала влияния на различия степени одышки: показатели ОФВ<sub>1</sub> до и после БД (см. таблицу) были сопоставимы в обеих группах больных ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, представленными данными подтверждается, что степень бронхиальной обструкции не является определяющим предиктором тяжести клинических проявлений и, в частности, выраженности одышки, которая в настоящее время рассматривается в качестве самостоятельного маркера тяжести заболевания и соответствующего объема терапии.

## Заключение

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что уже на достаточно ранней стадии заболевания (GOLD II) у пациентов с ХОБЛ продемонстрирована широкая вариабельность клинических проявлений, в т. ч. одышки. Представленные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии на течение ХОБЛ таких факторов, как длительность заболевания, частота обострений, БГР и легочная гиперинфляция, которые могут рассматриваться в качестве важных детерминант формирования тяжелой одышки. Выявление прогностически значимых предикторов тяжелого течения ХОБЛ позволяют своевременно активизировать патогенетически обоснованную терапию, направленную на снижение легочной гиперинфляции, БГР и предотвращение обострений на ранних стадиях заболевания.

## Литература / References

1. Айсанов З.Р. Стереотипы в лечении ХОБЛ и их преодоление: уроки исследования UPLIFT. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009; 2: 28–34. / Aisanov Z.R. Stereotypes in therapy of COPD and their overcoming: lessons from the UPLIFT trial. Atmosfera. Pulmonologia i allergologia. 2009; 2: 28–34 (in Russian).
2. Rennard S.I., Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 2008; 5: 878–883.
3. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 1184–1192.
4. Tashkin D.P. Variations in FEV<sub>1</sub> decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications. Curr. Opin. Pulm. Med. 2013; 19 (2): 116–124.
5. Devanarayan V., Scholand M.B., Hoidal J. et al. Identification of distinct plasma biomarker signatures in patients with rapid and slow declining forms of COPD. COPD 2010; 7: 51–58.
6. Wise R.A. The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease progression. Am. J. Med. 2006; 119: 4–11.
7. Овчаренко С.И. К вопросу о фенотипах хронической обструктивной болезни легких. Фарматека. 2011; 4: 44–46. / Ovcharenko S.I. About phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. Farmateka. 2011; 4: 44–46 (in Russian).
8. Scanlon P.D., Connett J.E., Waller L.A. et al. Smoking cessation and lung function in mild-to moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 381–390.
9. Brutsche M.H., Downs S.H., Schindler C. et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA Cohort Study. Thorax 2006; 61: 671–677.
10. Halpin D.M., Decramer M., Celli B. et al. Exacerbation frequency and course of COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2012; 7: 653–661.
11. Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 178: 332–338.
12. Decramer M., Cell B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2009; 374: 1171–1178.
13. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M. et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002; 121: 1434–1440.
14. Oga T., Nishimura K., Tsukino M. et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 544–549.
15. Tantucci C., Modina D. Lung function decline in COPD. Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis. 2012; 7: 95–99.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013.
17. Gulsvik A., Refvem O.K. Scoring system on respiratory symptoms. Eur. Respir. J. 1988; 1: 428–432.
18. Klein G., Kohler D., Bauer C.P. et al. Standardization of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial

- inhalation challenge by reservuar-method. *Pneumologie*. 1991; 45: 60–64
19. Стандартизация легочных функциональных тестов: Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: 1993: 68–69. / Standardization of Lung Functional Tests. [Standartizatsiya legochnykh funktsional'nykh testov: Per. s angl.]: A.G.Chuchalin (ed.). Transl. from English. Moscow; 1993. 68–69 (in Russian).
  20. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин. *Пульмонология* 2009; 2: 102–112. / Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Chronic obstructive pulmonary disease in women. *Pulmonologia* 2009; 2: 102–112 (in Russian).
  21. *Ucinska R., Damps-Konstanska I., Sieminska A. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in women. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80 (2): 140–145.
  22. *Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al.* Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (12): 1128–1138.
  23. Михалевич И.М., Примина С.П. Применение математических методов при анализе геологической информации (с использованием компьютерных технологий): Учебное пособие. Ч. III. Иркутский гос. университет; 2006. URL: [http://ellib.library.isu.ru/docs/geolog/p491\\_B3\\_2931.pdf](http://ellib.library.isu.ru/docs/geolog/p491_B3_2931.pdf) / Mikhalevich I.M., Primina S.P. Application of Mathematical Methods in the Analysis of Geological Information (Using Computer Technology): Manual. [Primenenie matematicheskikh metodov pri analize geologicheskoy informatsii (s ispol'zovaniem komp'yuternykh tekhnologiy): Uchebnoe posobie]: part III. Irkutsk state University; 2006. URL: [http://ellib.library.isu.ru/docs/geolog/p491\\_B3\\_2931.pdf](http://ellib.library.isu.ru/docs/geolog/p491_B3_2931.pdf) (in Russian).
  24. *De Marco R., Accordini S., Marcon A. et al.* Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 891–897.
  25. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2011; 4: 49–53. / Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Bronchial hyperreactivity as a phenotypic feature of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologia* 2011; 4: 49–53 (in Russian).
  26. Патент РФ № 2480153: МПК А 61В 5/08. Способ прогнозирования течения среднетяжелой хронической обструктивной болезни легких / Черняк Б.А., Трофименко И.Н., Михалевич И.М.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ДПО ИГМАПО. № 2012104799/14; заявл. 10.02.2012; опубл. 27.04.2013, Бюл. № 12. / Patent RF N 2480153: МПК А 61В 5/08. A Method to Predict Course of Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Chernyak B.A., Trofimenko I.N., Mikhalevich I.M.; Applicant and Patent Holder GBOU DPO IGMARO N2012104799/14; Appl. Data 10.02.2012; published 27.04.2013, Byul. N 12 [Sposob prognozirovaniya techeniya srednetyazhelyoy khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh.] (in Russian).

#### Информация об авторах

Трофименко Ирина Николаевна – к. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии ГБОУ ДПО "Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования"; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru  
 Черняк Борис Анатольевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии ГБОУ ДПО "Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования"; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Поступила 26.03.14  
 © Трофименко И.Н., Черняк Б.А., 2014  
**УДК 616.24-036.12-06**