

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;  $M \pm SD$ ). Диагностику ХОБЛ, включая оценку степени ее тяжести и обострений, осуществлялась на основании критериев GOLD [16]. У всех пациентов, в т. ч. экс-курльщиков, 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 Master-screen*, 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 критерии 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 % долж. (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

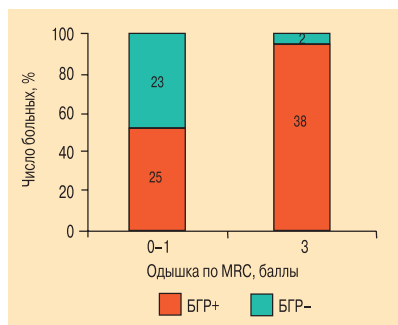


Рис. 1. Частота БГР в зависимости от степени одышки у больных ХОБЛ  
Примечание:  
\* — двусторонний точный критерий Фишера.

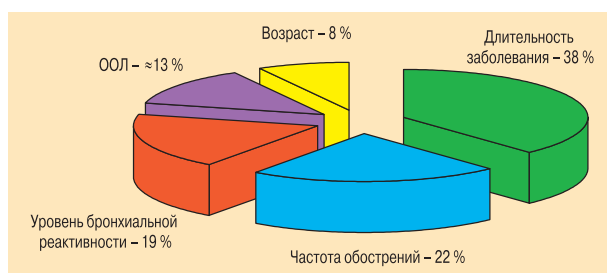


Рис. 2. Относительный вклад клиничко-функциональных параметров в формирование одышки у больных среднетяжелой ХОБЛ

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 ( $ОФВ_1 > 50 \%$  долж.) 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  $ОФВ_1$  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. A 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. Ucincka 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., Примица 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 IGMAPO 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