


*На правах рукописи*



**Мокин Егор Дмитриевич**

**Предиктивное фенотипирование в аспекте персонифицированной оценки эффективности программ лечения искусственным микроклиматом при респираторной патологии у лиц молодого возраста в условиях санатория**

3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Ачкасов Евгений Евгеньевич**

**Официальные оппоненты:**

**Валиуллина Светлана Альбертовна** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения Москвы, заместитель директора по перспективному развитию, отдел реабилитации, руководитель отдела

**Хан Майя Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины имени С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения Москвы, отдел медицинской реабилитации детей и подростков заведующая отделом

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «30» января 2024 года в 11:00 часов, на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.32 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент



**Конева Елизавета Сергеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Хронические болезни легких (ХБЛ) – это серьезная проблема здравоохранения, занимающая одно из первых мест во всем мире, поскольку на долю болезней органов дыхания приходится около 40% всех случаев заболеваемости, что превосходит уровни заболеваемости по другим классам болезней (С.Н. Алексеенко, 2015). Табакокурение, как активное, так и пассивное, является доказанным фактором экзогенного риска в формировании ХБЛ. Генетическая предрасположенность может усугублять последствия воздействия курения для здоровья (F. Yan et al., 2015). Показан ряд факторов риска в формировании континуума ХБЛ, среди которых семейный анамнез респираторных заболеваний, рецидивирующие респираторные инфекции в детстве и в последующей жизни, неблагоприятная окружающая среда, насыщенная различными аэрополлютантами и др. (A. Paré et al., 2006). ХБЛ – это фенотипически гетерогенная группа заболеваний, варибельность и разнообразие которой зависят от возраста, генетического фона, времени начала болезни, триггеров, сопутствующей патологии, степени тяжести, функции легких и др. (J. Jing et al., 2020).

В настоящее время, в период расшифрованного генома человека, предпринимаются попытки выявления конкретно связанных с ХБЛ генетических локусов. Европейскими учеными рекомендуется определенная последовательность шагов для генотипирования возможных вариантов прогнозирования развития ХБЛ у взрослых, среди которых краеугольным камнем является оценка сывороточных уровней альфа<sub>1</sub>-антитрипсина, наряду с секвенированием гена Серпина-1 (James K. Stoller et al., 2006). В то же время не до конца раскрыты особенности более раннего фенотипирования прогностического риска развития ХБЛ, начиная с детского и подросткового возраста, все стороны оценки состояния здоровья легких при превентивном фенотипировании, возможности установления обратимых поражений легких у молодежи, способных развиваться по континууму ХБЛ (Е.Д. Мокин и соавт., 2023). Внедрение персонализированной (4P) медицины для таких сложных заболеваний, как ХБЛ, требует широкого использования биомаркеров и всестороннего понимания того, как генетические, эпигенетические и экологические вариации способствуют фенотипическому разнообразию и прогрессированию данной патологии (S.M. Pavlenko, 1965). В этом контексте, в последние годы, внимание ученых привлекает создание алгоритмов, в основе которых лежит выделение фенотипов, включающих в себя характеристики заболевания, биомаркеры и геномную информацию, что позволяет исследователям более персонализированно подходить к ведению пациентов с ХБЛ (G. Noell et al., 2018). Помимо факторов окружающей среды, в развитии ХБЛ

важным критерием риска является генетика, при этом доказано значение функционально подтвержденной обструкции дыхательных путей, связь между генетикой, окружающей средой и фенотипами ХБЛ остается малоизученной (A. Fumagalli et al., 2020). Хотя показано, что взрослые потомки родителей с ХБЛ могут иметь больший риск развития заболевания: распространенность ХБЛ у потомков пациентов с ХБЛ составляет больше, чем в основной популяции, что указывает на более высокий риск в этой когорте, дискуссионной остается связь между конкретными генными полиморфизмами, ХБЛ и фенотипами заболевания, хотя этот вопрос активно изучается (J. Freidl et al., 2020).

Полногеномные ассоциативные исследования выявили несколько генетических рисков тяжелой ХБЛ и эмфиземы среди генов, значимо связанных с тяжелой ХБЛ и эмфиземой – PSMA4, EGLN2, WNT3, DCBLD1 и LILRA3 (G. Timm et al., 2018). Ряд исследователей выделяют так называемый синдром перекреста астма-ХОБЛ, беря за основу такие критерии, как: ОФВ1, индекс массы тела и индекс курения, симптомы кашля и одышки, результаты теста САТ (K. Liu et al., 2020). Пациенты с ХБЛ демонстрируют разные клинические характеристики: по выраженности клинических симптомов, частоте обострений, индексу курения, баллам вопросника САТ, ОФВ1%, ОФВ1/ФЖЕЛ (Е.К. Silverman et al., 1998). У взрослых пациентов с ХБЛ проводятся исследования по фенотипированию ХБЛ с целью определения целевой фармакотерапии (F. Patrusco et al., 2018). В то же время у лиц молодого возраста исследований по фенотипированию и прогнозу ХБЛ недостаточно, хотя ранняя предикция и превенция позволили бы предотвратить развитие заболевания или отсрочить его манифестацию при переходе молодых людей в более зрелую возрастную группу, что продлило бы период их качественной и активной жизни в дальнейшем.

Малоизученной остается роль немедикаментозных, природных лечебных факторов, в программе ведения пациентов в парадигме 4P-медицины, начиная с молодого возраста. Например, медицинская климатология, достигшая несомненных успехов в изучении лечебного воздействия климата, в том числе, микроклимата соляных пещер как природного лечебного фактора, при болезнях органов дыхания, привлекает интерес ученых многие годы, поскольку в основе лечебного воздействия спелео- и галотерапии (СПТ и ГЛТ) лежит саногенез без применения или с минимизацией медикаментозной терапии. Механизм клеточно-молекулярного воздействия СПТ и ГЛТ связан с генерацией активных форм кислорода, противоаллергическим и иммуотропным действием (Е.В. Комарова и соавт., 2011; А.Н. Разумов и соавт., 2008; А.В. Червинская, 2007, A. Papi et al., 2006; S.W. Lee, et al., 2019). Это особенно актуально в ракурсе персонализированной и доказательной медицины; накопленные научные исследования и накопленный опыт свидетельствует об эффективности и широких

возможностях лечебно-реабилитационного и профилактического применения галотерапии, что требует особенно детального изучения в аспекте профилактики и лечения болезней органов дыхания в парадигме 4P-медицины у детей и взрослых.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время отмечается малое количество работ отечественных ученых, посвященных изучению влияния генетических мутаций на раннее развитие хронических болезней легких, в то время как за рубежом данная проблема изучается достаточно активно. Так, по данным специалистов Европейского респираторного общества, дефицит альфа-1-антитрипсина и полиморфизмы генетического комплекса *Serpine* играют одну из ключевых ролей в раннем формировании ряда патологий, в том числе и респираторных (в частности эмфиземы легких и ХОБЛ) (European Respiratory society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alfa-1-antitrypsine deficiency, 2017). Наряду с этим, с развитием персонализированной медицины, все больший интерес ученых и практических врачей вызывают немедикаментозные методы лечения, в особенности лечение климатом, как природным, так и искусственным, поскольку помещение пациента, в частности, с болезнями органов дыхания, в асептическую, абактериальную среду, насыщенную активными аэроионами, позволяет реализовать сразу несколько лечебных механизмов действия, включая муколитический иммуностропный, общеоздоровительный. Исследований отечественных ученых по данной теме значительно больше (А.Ю. Абдуллаев Р.С. Фассахов, 2014, И.А. Абдумаликова и соавт., 2013, М.Д. Завалова, В.А. Пономаренко, 1988, Ю.П. Лисицын, А.В. Сахно, 2015). В частности, в 2008 году было выполнено исследование Микитченко Н.А. (А.Н. Разумов и соавт., 2008), под руководством академика РАН А.Н. Разумова, посвященное изучению эффективности применения галотерапии при оздоровлении детей в общеобразовательных учреждениях. В ходе данного исследования был подтвержден эффект стимуляции мукозального иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей, а также улучшение показателей функции внешнего дыхания. Группой пермских ученых, под руководством Комаровой Е.В. изучена эффективность спелеотерапии в условиях сальвинитовых пещер при немедикаментозном лечении аллергического ринита и конъюнктивита (поллинозов) (Е.В. Комарова и соавт., 2011).

В то же время следует отметить, что целенаправленных исследований эффективности искусственного микроклимата в терапии заболеваний бронхов и легких в России и на постсоветском пространстве на сегодняшний день немного. Из имеющихся необходимо выделить исследования Торохтина М.Д. (М.Д. Торохтин, 1987), посвященное эффективности спелеотерапии при достижении ремиссии бронхиальной астмы, а также Абдуллаева А.Ю.,

подтверждающее роль спелеотерапии в замедлении прогрессирования ХОБЛ и уменьшении симптомов дыхательной недостаточности (А.Ю. Абдуллаев, Р.С. Фассахов, 2014).

### **Цель и задачи исследования**

Цель: совершенствование комплексной программы реабилитации пациентов с хроническими болезнями легких на основе оценки фенотипов риска развития заболевания с использованием программ немедикаментозного лечения и улучшением результатов реабилитации.

Задачи:

1. Выявить факторы риска развития заболеваний органов дыхания с выделением фенотипов риска развития и прогрессирования хронических болезней легких.
2. Определить предиктивное значение генотипирования с определением комплекса альфа1-антитрипсин-Серпина-1 в оценке состояния органов дыхания у пациентов с хроническими болезнями легких.
3. Разработать диагностический алгоритм оценки прогностического риска развития хронических болезней легких.
4. Разработать персонафицированную программу комплексной реабилитации пациентов с хроническими болезнями легких на основе терапии с применением искусственного микроклимата и оценкой её эффективности.
5. Разработать алгоритм персонализированного ведения пациентов с хроническими болезнями легких с учетом фенотипа риска развития заболевания в условиях санатория.

### **Научная новизна**

В процессе выполнения работы в рамках когортного скринингового исследования с применением специально разработанного скринингового вопросника проведена сравнительная комплексная оценка набора анамнестических, клинико-функциональных, инструментальных параметров. На основании проведенных исследований впервые разработан комплекс эпигенетических (клинико-инструментальных) критериев, позволяющих проводить градацию обследуемых по группам (фенотипам), прогностического риска развития хронических болезней лёгких (патент на изобретение №2761742 «Способ формирования фенотипов риска развития хронической обструктивной болезни легких у лиц молодого возраста от 11 до 23 лет» от 13.12.2021 г.).

Впервые сформированы дополнительные (генетические) критерии оценки прогностического риска: альфа1-антитрипсин и комплекс Серпина-1, повышающие эффективность градации обследуемых по фенотипам риска (заявка на патент №2023127478/14(061099) «Способ генетической предиктивной оценки риска развития хронических неспецифических заболеваний легких у лиц молодого возраста от 11 до 18 лет» от 25.10.2023 г.).

Разработана шкала прогностического риска развития ХБЛ на основе эпигенетических (основных) и генетических (дополнительных) критериев и алгоритма его оценки. На базе разработанного алгоритма оценки прогностического риска создана компьютерная программа для определения группы (фенотипа) риска у конкретного пациента в автоматическом режиме (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021616822 «Оценка прогностической степени риска хронической обструктивной болезни легких у подростков» от 27.04.2021 г.).

Разработана схема немедикаментозной терапии с применением искусственного микроклимата (гало- и спелеотерапии). В аспекте персонализированного подхода разработан алгоритм подбора персонализированных программ реабилитации пациентов с учетом фенотипа риска (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024613814 «Персонализированная оценка протокола ведения подростков групп риска по хроническим болезням легких в санатории»).

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

Выявлены значимые факторы риска раннего развития хронических болезней легких и их прогрессирования, к которым относятся неблагоприятные факторы окружающей среды, табакокурение, отягощенный семейный анамнез, неблагоприятный коморбидный фон.

Сформированы фенотипы прогнозируемого риска развития хронических болезней легких: низкий, умеренный, высокий и крайне высокий.

Разработаны теоретические основы персонификации программ медицинской реабилитации на основе применения искусственного микроклимата с активной генерацией ионов или без таковой, в зависимости от фенотипа риска развития хронических болезней лёгких у конкретного пациента.

В ходе проведенного генотипирования установлено, что гены группы Serpine-1 играют одну из ключевых ролей в развитии хронических болезней лёгких.

Методика превентивного фенотипирования позволяет эффективно прогнозировать риск развития хронических болезней легких у пациентов молодого возраста.

Разработанный алгоритм определения фенотипов риска на основе эпигенетических и генетических критериев позволяет сократить частоту и продолжительность обострений хронических болезней легких в 1,5 раза. Созданная на основе разработанного алгоритма программа для ЭВМ позволила определять фенотипы риска в автоматическом режиме и тем самым значительно упростила диагностический процесс. Составленные схемы медицинской реабилитации пациентов с применением искусственного микроклимата позволили улучшить качество жизни в 1,5 раза и снизить частоту осложнений хронических болезней легких в 2 раза.

### **Методология и методы исследования**

Данное ретропроспективное когортное исследование выполнялось на базе Самарского областного детского санатория «Юность» в период с июля 2018 по август 2022 года. Для решения поставленных цели и задач проведено ретропроспективное когортное исследование. Выполненная работа соответствует основным методологическим принципам: целостность, комплексность, объективность и достоверность. С целью получения достоверных результатов в исследовании применяли клинические, инструментальные, лабораторные, аналитические и статистические методы исследования. Для статистической обработки данных использовали методы сравнения по t-критерию Стьюдента, систему хи-квадрат, дискриминантный анализ, расчет СККДФ, расчет критерия корреляции Пирсона, однофакторный дисперсионный анализ, а также оценку чувствительности и специфичности с помощью ROC-анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В основе превентивного фенотипирования лежит комплексный анализ эпигенетических и генетических показателей, а также выявление степени риска возникновения хронических заболеваний легких.
2. Фенотипирование выступает основой для формирования индивидуальных программ реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями легких.
3. Включение в комплексные реабилитационные программы искусственной климатотерапии позволяет улучшить результаты лечения.



## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Настоящее диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности по шифру: 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация в части: п.2 – изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов, при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма; п.3 – разработка персонализированных технологий восстановительной коррекции нарушений состояния здоровья; п.4 – разработка и внедрение здоровьесберегающих технологий превентивной, персонифицированной и цифровой медицины с использованием природных лечебных факторов и других средств немедикаментозной терапии.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов работы, обоснованность главных положений и выводов основываются на необходимом числе наблюдений, четких критериях отбора в исследование, продолжительности наблюдения, глубине проработки проблемы с помощью литературы, применении современных методов выполнения исследований и статистической обработки данных с использованием программ IBM SPSS Statistics.

Результаты диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения-2021» (г. Самара, 15 октября 2021 г.) XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 26-29 октября 2021 г.), Всероссийской научно-практической конференци с международным участием «Мечниковские чтения-2022» (г. Санкт-Петербург, 28-29 апреля 2022 г.) и VI Национальном конгрессе «Реабилитация-XXI век: традиции и инновации» (г. Санкт-Петербург, 18-20 сентября 2023 г.).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 9 от 12.03.2024 г.).

## **Внедрение результатов в практику**

Полученные результаты исследования применяются в учебной деятельности – курсе лекций и практических занятий на кафедре спортивной медицины и медицинской реабилитации

Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), в практической деятельности ГБУЗ Самарский областной детский санаторий «Юность», ГБУЗ СО «ТГКБ №5» (Отделение медицинской реабилитации детей «Лесной голосок»).

### **Личный вклад автора**

В ходе выполнения работы автором были разработаны идея и план (дизайн) исследования, проанализирована научная литература по рассматриваемой проблеме, сформулированы цели, задачи, выводы и положения, разработаны практические рекомендации. В полном объеме собран клинический материал по диссертационной работе, подобраны методы исследования, выполнены лечебно-восстановительные мероприятия, статистический анализ полученных результатов, учет данных проведенных исследований, написан текст диссертационной работы, проведены выступления с докладами на различных конференциях, по теме диссертации оформлены публикации.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 патент на изобретение, 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 заявка на патент на изобретение, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 13 рисунками. Список литературы содержит 276 источников, из них 43 отечественных и 233 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обосновывается актуальность исследования, сформулирована цель и задачи, раскрыта научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, изложены положения, выносимые на защиту, апробация материалов исследования, внедрение результатов в образовательный процесс и в практику лечебно-профилактических учреждений, личный вклад автора, приведен список публикаций по теме исследования и объем диссертации.

**В первой главе** проводится анализ и обобщение отечественных и зарубежных литературных данных о современных аспектах ранней диагностики, профилактики и лечения, реабилитации, санаторно-курортного лечения, ранней превенции хронических неспецифических заболеваний легких.

**Во второй главе** описываются материалы и методы диссертационного исследования, этапы выполнения работы и принципы разделения обследуемых на группы.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 11 до 18 лет, условно здоровые либо с установленными диагнозами хронических болезней легких (бронхиальной астмы или хронического бронхита) на начальных стадиях, подписанное пациентом информированное добровольное согласие на участие в исследовании (до 18 лет – также законных представителей пациента), наличие или отсутствие фактора курения.

Критерии исключения из исследования: любые заболеваний в стадии обострения, угрожающая жизни астма в анамнезе, туберкулез и любые инфекционные и паразитарные заболевания, бактериальная или вирусная инфекция верхних или нижних дыхательных путей, околоносовых пазух или среднего уха, любые новообразования (включая доброкачественные), эпилепсия и любые психические расстройства, кахексия любого генеза, нежелание пациента и/или его законных представителей участвовать в исследовании.

На I этапе проведена оценка различий по основным, эпигенетическим, факторам риска хронических болезней лёгких: клинические симптомы, анамнез, курение (индекс курильщика, опросник по мотивации к отказу от курения, оценка степени никотиновой зависимости с помощью теста Фагерстрема), антропометрия, спирометрия, газоанализ и акустический анализ – электронная аускультация и бронхофонография). Пациенты были разделены на две группы сравнения (I и II), каждая из которых в свою очередь разделялась на две подгруппы (A и B): IA группа - некурящие без диагноза хронических болезней лёгких (132 человек, в том числе 51 мужского и 81 женского пола), IB группа - курящие без диагноза ХБЛ (54 чел., 39 муж. и 15 жен.), IIA группа - некурящие с диагнозом ХБЛ (86 чел., 38 муж. и 48 жен.), IIB группа - курящие с диагнозом ХБЛ (27 чел., 10 муж. и 17 жен.).

На II этапе оценивали различия по дополнительным генетическим критериям риска развития ХБЛ по генетическим комбинациям комплекса Serpina-1, Альфа1-антитрипсин (ААТ) в группах сравнения (69 человек), в том числе: 1 группа - 15 человек (9 мужского и 6 женского пола), 2 группа - 20 человек (13 муж. и 7 жен.), 3 группа - 18 человек (12 муж. и 6 жен.), 4 группа - 16 человек (10 муж. и 6 жен.).

На III этапе, на основании данных, полученных на первых двух этапах, была разработана система анализа основных (эпигенетических) и дополнительных (генетических) критериев риска с созданием дифференцированной шкалы и компьютерной программы для определения фенотипа риска ХБЛ.

На IV этапе с помощью разработанной компьютерной программы 177 пациентов (фенотипов 2 и 3), в возрасте 11-17 лет ( $15,6 \pm 0,8$  лет), в том числе 95 мужского пола и 82 женского пола, распределились так: в группе фенотипа 2 - 101 чел. (46 муж. и 55 жен. пола); в группе фенотипа 3 - 76 чел. (45 муж. и 31 жен. пола). В период 18-дневного пребывания в санатории, все эти пациенты получали равнозначный набор процедур: ЛФК, терренкур, кислородный коктейль, лечебные ванны (жемчужные или солодковые, на выбор самих пациентов), теплолечение (бочка «Кедровая здравница»), электросон по лобно-сосцевидной методике, массаж шейно-грудного отдела спины (ручной), КУФ на область миндалин, УВЧ на область трахеи, КВЧ на область тимуса, грязелечение зональное, ингаляционная оксигенотерапия (ингаляции увлажненным кислородом), воздействие низкоинтенсивным лазером на область грудной клетки, светолечение (воздействие синим светом на область тимуса).

Лечебную физкультуру, терренкур, оксигенотерапию, кислородный коктейль пациенты получали ежедневно на протяжении всего пребывания в санатории, ванны – 4 сеанса через день, теплолечение – 3 сеанса через день (чередую с ваннами), остальные процедуры – 8 сеансов (через день, на протяжении всего пребывания в санатории). При этом данные пациенты были также методом простой рандомизации разделены на получавших различные методы микроклиматического воздействия - спелеотерапию в сильвинитовой спелеокамере («пассивный» режим 30-минутного пребывания в условиях сильвинитовой камеры) 62 человека фенотипа 2 (37 муж. и 25 жен. пола) и 44 чел. фенотипа 3 (26 муж. и 18 жен. пола), и галотерапию в соляной камере (30 минут с активной генерацией респираторных микрочастиц солевого аэрозоля), - 40 чел. (24 муж и 16 жен.) фенотипа 2, и 31 чел. (18 муж и 13 жен. пола) фенотипа 3. Оценка показателей проводилась на 2 и на 18 день пребывания в санатории.

План-дизайн исследования отражен в таблице 1.

Таблица 1 – План-дизайн этапов научного исследования

<b>I этап (n=299)</b> Оценка различий по основным критериям (клинические симптомы, анамнез, курение, антропометрия, спирометрия, газоанализ, акустический анализ)	<b>II этап (n=68)</b> Оценка различий по дополнительным (генетическим) факторам риска ХБЛ – ААТ-Серпина	<b>III этап</b> Разработка системы оценки фенотипов риска ХБЛ в виде шкалы и компьютерной программы, на базе основных и дополнительных критериев	<b>IV этап (n=177)</b> Сравнительная оценка эффективности терапии искусственным микроклиматом (спелео- и галотерапии) для базовых фенотипов риска ХБЛ
<b>IA группа:</b> некурящие без ХБЛ (130 чел., 50 мужского пола и 80 женского) <b>IB группа:</b> курящие без ХБЛ (55 чел., 39 муж. и 16 жен. пола) <b>IIA группа:</b> некурящие с диагнозом ХБЛ (87 чел., 39 муж. и 48 жен. пола) <b>IIB группа:</b> курящие без ХБЛ (27 чел., 9 муж. и 18 жен. пола)	<b>Фенотип 1:</b> низкий риск	<b>Группа сравнения 1:</b> комплекс СКЛ + спелеотерапия	
	<b>Фенотип 2:</b> умеренный риск	<b>Визит 1:</b> 1-2 день лечения в санатории <b>Визит 2:</b> 17-18 день лечения в санатории	
	<b>Фенотип 3:</b> высокий риск	<b>Группа сравнения 2:</b> комплекс СКЛ + галотерапия	
	<b>Фенотип 4:</b> крайне высокий риск		

В третьей главе обобщены результаты анализа по антропометрическим и клинико-анамнестическим параметрам, инструментальным и лабораторным параметрам, в том числе генетическим. В научной литературе показано, что при оценке респираторного статуса на разных стадиях формирования ХБЛ параметры спирометрии, особенно ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1/ФЖЕЛ, являются золотым стандартом. Также данные научной литературы показывают связь ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ с генетическими факторами даже у некурящих. Была подтверждена критериальная значимость данных показателей спирометрии в дифференцировании различных групп риска по раннему развитию ХБЛ в сочетании с генетикой.

Эпигенетические механизмы при ХБЛ представляют собой потенциальные молекулярные пути, которые могут преодолеть логический разрыв между генетическим фоном и факторами риска окружающей среды, способствующими патогенезу заболевания. На генетические факторы может влиять окружающая среда, что в конечном итоге влияет на восприимчивость человека к ХБЛ в более позднем возрасте. Эпигенетические изменения могут иметь клиническое применение в качестве неинвазивных биомаркеров заболевания легких и могут быть обнаружены в периферической крови, мокроте, мазках из носа и ротовой полости или легочной ткани. Комбинация молекулярного и эпигеномного анализов может помочь объяснить многоэтапный переход от «предболезни» к «болезни», чтобы улучшить первичную профилактику заболевания легких и его последующее клиническое лечение.

Среди доказанных генетических факторов риска формирования ХБЛ – дефицит альфа-1-антитрипсина (ААТ), фенотипическая экспрессия которого различается у членов семьи. Показано, что среди генетических детерминант, предрасполагающих к ХБЛ и эмфиземе, есть фенотипы, подверженные риску дефицита ААТ. Ряд недавних исследований подтвердил важную роль оценки дефицита ААТ как генетического фактора риска и в разработке тактики профилактики и лечения ХБЛ. Следует отметить, что чаще всего развитие дефицита ААТ бывает вызвано заменой глутамина на лизин в 342 позиции. В случае гомозиготной мутации, снижение концентрации ААТ в плазме крови бывает существенным (вплоть до 15% от нормальных значений). Установлено, что при снижении концентрации ААТ ниже 1,1 г/л значительно повышет риск развития эмфиземы. В таком случае наблюдается более заметное ухудшение показателей респираторной функции, даже у некурящих лиц. У курильщиков же при наличии данного генетического полиморфизма ХБЛ могут развиваться в отдельных случаях уже к третьему десятилетию жизни и проявляться более тяжелым течением.

Если связь развития ХБЛ с наличием полиморфизма Серпина-1 по гомозиготному типу на сегодняшний день подтверждена, то, предрасположенность к ХБЛ у пациентов с гетерозиготной мутацией пока остается под вопросом. Также было показано, что гетерозиготное состояние по *Serpina-1* вызывает снижение уровня ААТ в сыворотке и является предрасполагающим фактором для развития эмфиземы и ХБЛ. В то же время курение ускоряет развитие ХБЛ при дефиците ААТ, хотя у некурящих с дефицитом ААТ также могут развиваться заболевания легких и/или печени. Дефицит ААТ наследуется аутосомно-рецессивно, и если оба родителя гетерозиготны по патогенному варианту *Serpina-1*, то каждый брат или сестра имеет риск (5-50%) не унаследовать ни один из патогенных вариантов. В менее распространенном случае, когда один из родителей гомозиготный, а другой — гетерозиготный, риск того, что каждый родной брат будет гомозиготным, составляет 50%. Риск заболевания легких может

быть повышен у гетерозиготных лиц в зависимости от воздействия окружающей среды, например, курения. Первоначальная превентивная оценка после выявления дефицита ААТ включает себя ежегодное наблюдение с измерением функции легких – ОФВ<sub>1</sub>, после приема бронходилататоров, объем за 1 с и газообмен информируют о прогрессировании заболевания.

Молекулярная патология ХБЛ все еще находится в стадии изучения в связи с патогенезом заболевания. Доказательств сверхэкспрессии серпина-1 (РАI-1) в мокроте и крови пациентов с ХБЛ становится все больше. Связь между делеционным полиморфизмом промотора 4G/5G РАI-1 и развитием ХБЛ активно изучается. Выявлена значительная разница в распределении генотипов 5G/5G, 4G/5G и 4G/4G между больными ХБЛ и практически здоровыми лицами. Полиморфизм основного гена, который обнаруживается в промоторной (регуляторной) области, называется полиморфизм 4G/5G. Установлено, что в промоторной области гена РАI-1 имеется участок, в котором локализуется последовательность из 4 или 5 оснований гуанина (G). Носители генотипов 4G/4G и 4G/5G достоверно чаще встречаются среди больных РТБ и имеют более высокий риск развития РТБ, чем носители генотипов 5G/5G.

По результатам анализа базовых, эпигенетических, критериев, установлены: более высокий индекс курения, меньшая мотивация к отказу и более высокая к продолжению курения – в группе курящих пациентов без диагноза ХБЛ и в особенности у лиц мужского пола. Частота ОРИ в год отмечалась выше у курящих, как без ХБЛ, так и с ХБЛ. Ранние клинические симптомы: кашель, отделение мокроты также наблюдались более выраженные ( $p < 0,05$ ) у курящих как без ХБЛ, так и с ХБЛ, по сравнению с некурящими с ХБЛ и без ХБЛ, при высокой корреляции кашля, мокроты с индексом курения (таблица 9), при значимых различиях групп по ОФВ<sub>1</sub>% от долж., ФЖЕЛ% от долж., индексу Тиффно (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ% от долж.). В современных условиях электронный стетоскоп позволяет визуализировать звуки дыхания, шумы с помощью Bluetooth, диагностику передачи и диагностику с помощью компьютерных алгоритмов. В ходе данного исследования о данным электронной аускультации было установлено преобладание обструктивных шумов у курящих, независимо от наличия диагноза, что подтверждало наличие ранних признаков обструкции различного уровня у курящих пациентов как с уже развившимися ХБЛ, так и без таковых. Паттерны электронной аускультации показали преобладание обструктивных акустических шумов, у курящих как с ХБЛ, так и без ХБЛ, вкпе с различиями ( $p < 0,05$ ) по акустическому коэффициенту КЗ. У курящих, с ХБЛ и без ХБЛ параметры выдыхаемого монооксида углерода, наблюдались выше, а сатурация кислорода в крови ниже, по сравнению со здоровыми некурящими и некурящими с ХБЛ ( $p < 0,05$ ). По анализу дополнительных генетических, критериев ААТ-Серпина-1 выявлены и подтверждены достоверные различия между группами в рамках анализа сравнения средних

между когортами с ХБЛ и без ХБЛ. При этом в целом преобладал гетерозиготный тип Серпина-1 – 5G/4G; а при БА – для MTHFR (677) и FGB был более характерен гомозиготный тип полиморфизма; а для MTRR (66), MTR (2756), MTR (2756) – гетерозиготный тип. В то время как при РТБ гетерозиготный тип полиморфизма чаще отмечался для MTHFR (677), MTRR (66), FGB, а гомозиготный тип – для MTR (2756), MTRR (66). Дополнительно ААТ достоверно коррелировал с полом и индексом Тиффно и отрицательно коррелировал с Серпина-1; а MTR (2756) и MTRR (66) положительно коррелировали с возрастом и ИМТ; F2 и MTR (2756) положительно коррелировали с Серпина-1; F13 – с ITGA2, ОФВ1, ФЖЕЛ, МОС75; F7 – с МОС75. Полученные результаты в гендерно-возрастном и нозологическом аспектах, показывают, что, уже у лиц молодого возраста, можно зафиксировать начальные клинко-функциональные нарушения, в сочетании с генетическими полиморфизмами, что подтверждает необходимость превентивного скрининга для формирования групп риска, и составления превентивных программ, у данной категории пациентов.

**В четвертой главе** на основе полученных результатов исследований разработаны дифференциальные критерии оценки фенотипа риска и алгоритм прогнозирования степени риска ХБЛ у лиц молодого возраста. Фенотипирование – один из современных подходов к дифференциации тактики ведения и профилактики при ХБЛ. Учитывая гетерогенность ХБЛ, рядом ученых было выделено несколько фенотипов этого заболевания. Фенотипический подход к РТБ оказал огромное влияние на клиническую практику, фармакологическое и немедикаментозное лечение и профилактику ХБЛ, особенно за последнее десятилетие. Более того, фенотипический подход является шагом к персонализированной медицине в отношении ХБЛ. ХБЛ – это гетерогенная группа заболеваний, которые, как ожидается, станут третьей ведущей причиной смертности во всем мире в ближайшее десятилетие. Клиницисты разделили пациентов, которые имели общие клинические и анамнестические характеристики, на отдельные фенотипы. В последние годы расширилось использование алгоритмов оценки, учитывающих интеграцию дополнительных характеристик пациента, включая анамнез, клинические симптомы, инструментальную оценку, геномную информацию. Эта комбинация позволит исследователям более надежно идентифицировать фенотипы ХБЛ для улучшения диагностики и разработки новых методов профилактики и лечения.

Фенотипирование при ХБЛ основано на гетерогенности заболевания. Термин «фенотип» определяется как одна или несколько характеристик патологии. Данные характеристики показывают различия между пациентами с разными заболеваниями, помогая прогнозировать клинически значимые исходы. Описано взаимодействие генотипа и факторов внешней среды, образующих подгруппы (фенотипы), имеющие разный прогноз. Фенотипирование ХБЛ



значительно улучшает представление о заболевании, его патологоанатомических, клинических и генетических особенностях, позволяет разрабатывать персонализированные лечебно-профилактические стратегии. Можно сказать, что фенотипический подход к ведению и профилактике ХБЛ в последнее десятилетие оказал большое влияние на повседневную практику – вариантов фармакологического и немедикаментозного лечения исходов ХБЛ, использование персонализированной стратегии лечения, основанной на разных фенотипах. Данные, имеющиеся в научной литературе, показывают, что лица с различными фенотипами ХБЛ демонстрируют разные клинические характеристики, с учетом показателей ОВФ1, ФЖЕЛ, оценки по тесту на ХБЛ (САТ), индекса курения, индекса массы тела (ИМТ), клинических симптомов.

С учетом вышеописанных данных, фенотипирование при проведении данного исследования включало в себя: оценку анамнеза (частоту ОРИ в год), физикальное обследование с электронной аускультацией, генотипирование на альфа1-антитрипсин-Серпина-1, независимо от пола; функциональное обследование по критериям: ФЖЕЛ%, ОФВ1%, индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ%), сатурация кислорода в крови, выдыхаемый монооксид углерода. Сформулировано 4 фенотипа риска: фенотип 1 – низкий риск, фенотип 2 – умеренный риск, фенотип 3 – высокий риск, фенотип 4 – крайне высокий риск. На санаторном этапе чаще всего встречаются фенотипы 2 и 3, в силу того, что фенотип 1 – это практически здоровые лица, которые не нуждаются в лечебных мероприятиях (соответствуют I-II группе здоровья), для них показаны только профилактические мероприятия, физическая активность, ЗОЖ, ежегодный «check-up» (Протокол ведения 1). Фенотипам 2 и 3 (умеренный и высокий риск соответственно) как наиболее распространенным, в том числе при направлении на санаторно-курортное лечение (в целом соответствуют группе здоровья III) – профилактические мероприятия, физическая активность, ЗОЖ, ежегодный check-up, СКЛ с микроклиматом, с гендерной дифференцировкой: СПТ для лиц женского пола, ГЛТ – для лиц мужского пола (Протокол ведения 2). Для пациентов, относящихся к фенотипу 4 (крайне высокий риск) необходим обязательный отказ от курения, а также программы медицинской реабилитации в условиях дневного или круглосуточного стационара, в зависимости от текущего состояния (Протокол ведения 3). На основе полученных данных, разработан персонализированный алгоритм ведения в санатории пациентов групп риска по ХБЛ, с автоматизированной цифровой генерацией (с помощью компьютерной программы) дифференцированного протокола ведения для данной лиц молодого возраста с различной степенью риска по ХБЛ (таблица 2).

На основе созданного алгоритма, разработана программа для ЭВМ «Оценка прогностической степени риска ХБЛ у подростков», предназначенная для оценки степени риска

ХБЛ на основании основных критериев дифференциальных групп риска по прогнозу ХБЛ (кашель, отделение мокроты, частота ОРИ в год, фактор курения, электронная аускультация, спирометрия (ОФВ1%, ФЖЕЛ%, ОФВ1/ФЖЕЛ%, СО, SaO<sub>2</sub>, ААТ, Серпина-1). На основании введенных пользователем данных программа позволяет оценить фенотип и степень риска ХБЛ у конкретного пациента. Кроме непосредственного определения прогноза, программа имеет дополнительные функции:

- Сохранить протокол работы программы в формате OpenDocument;
- Очистить значение показателей для последующего заполнения.
- Тип реализующей ЭВМ: РС (персональная ЭВМ)
- Язык программирования: Free Pascal
- Операционная система: Windows XP, Windows 7, Windows 8, Windows 10
- Объем программы для ЭВМ: 23 Мб.

**В пятой главе** приведена сравнительная оценка эффективности воздействия микроклиматом галокамеры и спелеокамеры, в зависимости от фенотипа риска.

Таблица 2 — Протоколы ведения пациентов с разными фенотипами риска ХБЛ

Фенотип 1	Фенотип 2	Фенотип 3	Фенотип 4
Профилактические мероприятия, физическая активность, ЗОЖ, ежегодный «check-up»	Комплексное санаторно-курортное лечение + искусственный микроклимат (гало/спелеотерапия)		Медицинская реабилитация в условиях дневного или круглосуточного стационара (в зависимости от состояния пациента). Обязательны программы по отказу от курения
Протокол 1	Протокол 2		Протокол 3

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования установлена лучшая динамика функциональных показателей для фенотипа 2, в целом на фоне санаторного лечения и конкретно по недельной вариабельности ПСВ, за неделю, приросту ПСВ в % от должн., выраженности респираторных

акустических шумов при применении ГЛТ, при этом отмечалась более выраженная положительная функциональная динамика тенденцию у юношей приросту показателей ОФВ<sub>1</sub> (л), ФЖЕЛ (л), индексе Тиффно от должного, МОС 25-75 (л) и МОС50 в процентах от должного у лиц мужского пола на фоне галотерапии. Для фенотипа 3, в целом, хотя и отмечена положительная тенденция функциональных параметров, в силу более выраженной хронизации воспалительного процесса, не выявлено достоверной динамики показателей, а в гендерном отношении установлена более выраженная положительная тенденция к улучшению функциональных показателей, у юношей, хотя различия отмечались несущественные.

Общая динамика качества жизни у фенотипов 2 и 3 продемонстрировала положительные изменения при дополнении курса санаторного лечения с использованием спелеотерапии или галотерапии. Улучшения наблюдались как по физическим параметрам, так и по социально-психическим, как у лиц женского, так и мужского пола. При этом при анализе гендерных различий для фенотипа 2, установлено улучшение качества жизни при использовании галотерапии с более выраженной динамикой у лиц мужского пола как в целом, по компонентам физического благополучия, так и, в особенности, по параметрам улучшения общего состояния здоровья и разрешения физического дискомфорта. Для фенотипа 3 установлена достоверная динамика КЖ, по динамике общего состояния здоровья и социальному компоненту поведения ребенка по сравнению с его сверстниками. В целом, юноши фенотипов 2 и 3 демонстрировали более выраженную положительную реакцию на дополнительное применение галотерапии по сравнению со спелеотерапией. Эти наблюдения подтверждены статистически значимой положительной динамикой, как функциональных показателей, так и качества жизни.

## **ВЫВОДЫ**

1. Выявленные на основе комплексного анализа клинико-инструментальных показателей факторы риска, такие как аэрозоли окружающей среды, табакокурение, преморбидный и морбидный фон, отягощенная наследственность и генетические факторы, позволили распределить пациентов по группам (фенотипам) прогностического риска развития и прогрессирования хронических болезней легких: низкий, умеренный, высокий и крайне высокий.
2. Изучение предиктивного значения генотипирования, с определением комплекса альфа1-антитрипсин-Серпина1 показало его высокую значимость в рамках оценки прогностических рисков, с точки зрения обратимости поражений легких у пациентов, так как выявлены достоверные различия между группами с наличием и отсутствием диагноза хронических болезней лёгких, при этом альфа1-антитрипсин достоверно коррелировал с полом и индексом

Тиффно и отрицательно коррелировал с Серпина-1, что свидетельствует о начальных функциональных нарушениях респираторного статуса, в сочетании с генетическими полиморфизмами.

3. Полученные характеристики фенотипов риска и разработанные дифференциальные критерии стали основой для создания диагностического алгоритма. Он предназначен для градации обследуемых по группам (фенотипам) прогностического риска ХБЛ в зависимости от шкалы критериальных значений: низкого, умеренного, высокого и крайне высокого. Созданный алгоритм лег в основу разработки компьютерной программы, которая позволяет выполнять данную градацию автоматически.

4. Разработанная персонифицированная программа реабилитации пациентов с различными фенотипами риска по хроническим болезням лёгких с применением искусственного микроклимата в условиях санатория показала, что для фенотипа 2, свойственна лучшая динамика по недельной вариабельности показателей функции внешнего дыхания и качества жизни. Для фенотипа 3 отмечена менее динамичная положительная тенденция по функциональным параметрам и качеству жизни, в силу более выраженной хронизации процесса, а при анализе в зависимости от пола, установлена более выраженная положительная тенденция по функциональным параметрам и качеству жизни у лиц мужского пола.

5. С помощью разработанного алгоритма индивидуального ведения молодых людей из групп риска по ХБЛ в санатории со специальной компьютерной программой, определив фенотип риска, можно дифференцированно подходить к формированию протокола ведения пациента с микроклиматическим воздействием, в группах различных фенотипов на базе санаторно-курортного учреждения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Применение специально разработанного вопросника позволяет проводить первичный скрининг, с последующей оценкой риска развития ХБЛ, с учетом обратимости поражений легких у пациентов, с применением набора простых клиническо-anamnestических признаков клиническо-anamnestических признаков (частота острых респираторных инфекций, перенесенных за год, отделение мокроты и одышка, кашель, индекс курения), вместе с функциональными параметрами (ОФВ1, ФЖЕЛ, индекс Тиффно, SaO<sub>2</sub> и CO).

2. Учитывая, что ключевым экзогенным фактором риска раннего развития ХБЛ является курение (при низкой мотивации к отказу от него у пациентов), необходимо обратить особое внимание на мотивирующие программы к отказу от курения при формировании превентивных программ для данной когорты.

3. Использованный набор доступных (эпигенетических) параметров: частота ОРИ в год, индекс курильщика, ОФВ1, ФЖЕЛ, индекс Тиффно, уровень СО в выдыхаемом воздухе, пульсоксиметрия, электронная аускультация позволяет уточнить и дополнить существующие представления о факторах риска и их прогностическое значение; при установлении первичных обратимых поражений легких у пациентов молодого возраста, угрожающих развиться по континууму начальная ХБЛ – прогрессирующая ХБЛ, необходима комплексная оценка всех вышеперечисленных показателей.
4. Созданная система фенотипирования, которая оценивает критерии риска и учитывает набор основных (эпигенетических) и дополнительных (генетических) критериев, дает возможность произвести градацию фенотипов прогностического риска у молодых пациентов и в дальнейшем разработать профилактические программы. Уточненная взаимосвязь между фенотипами риска и эпигенетическими и генетическими параметрами с помощью разработанных шкалы и алгоритма дает возможность ещё до появления развернутой клинической картины хронического заболевания определить прогностический риск и подобрать персонализированную превентивную программу у подростков из групп риска по ХБЛ.
5. Для выявления групп риска и формирования превентивных программ у лиц молодого возраста, имеющих риск развития ХБЛ, необходимо проводить анализ полиморфизмов по генетическим маркерам, в первую очередь ААТ-Серпина-1.
6. Компьютерная программа для определения фенотипов прогностического риска, созданная на основе разработанных шкалы и алгоритма, дает возможность на основании предложенного комплекса эпигенетических и генотипических критериев конкретизировать прогностический риск ХБЛ, в целях ранней превенции хронизации и инвалидизации по данной нозологии.
7. Использование персонифицированного алгоритма в программе ведения, в санатории, подростков различных фенотипов риска по ХБЛ, с помощью компьютерной программы, для составления персонализированного протокола ведения, дает возможность дифференцированного подхода к выбору оптимальной схемы санаторного лечения, в ракурсе воздействия микроклиматом и может быть применяться как на базе санаторно-курортных учреждений, так и при проведении программ медицинской реабилитации в иных медицинских организациях.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Mokin, E.D.** Of early signs of exacerbations in terms of prediction and prevention by assessing the quality of life in children with bronchial asthma / **Mokin E.D.**, Mokina N.A., Safonicheva O.G. // EPMA Journal. – 2020. – Т. 11. – Р. 41-43.

2. **Мокин, Е.Д.** Особенности различий по клинико-anamнестическим, функциональным показателям и альфа1-антитрипсину у подростков с рецидивирующим трахеобронхитом в гендерно-возрастном аспекте / **Мокин Е.Д.,** Гудкова М.А. // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая медицина-2020». – СПб., 2020. – С. 81-86.
3. **Мокин, Е.Д.** Оценка прогностической степени риска ХОБЛ у подростков / **Мокин Е.Д.** // **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС №2021616822 от 27.04.2021.**
4. **Mokin, E.D.** Comprehensive predictive assessment of lung health status in persons of young age / **Mokin E.D.,** Mokina N.A. // The EPMA Congress 2021 Wroclaw, Book of abstracts. – P. 47-48.
5. **Мокин, Е.Д.** Способ формирования фенотипов риска развития ХОБЛ у лиц молодого возраста от 11 до 23 лет / **Мокин Е.Д.,** Мокина Н.А. // **Патент на изобретение ФИПС №2761742 от 13.12.2021.**
6. **Мокин, Е.Д.** Сравнительная риск-ориентированная комплексная оценка статуса здоровья легких при превентивном планировании программ восстановительного лечения в санаторно-курортном учреждении / **Мокин Е.Д.,** Мокина Н.А. // **Вестник «Биомедицина и социология».** – 2022. – Т. 7 – №1 – С. 76-87.
7. **Мокин, Е.Д.** Региональный опыт комплексной динамической оценки статуса здоровья подростков с постковидным синдромом в период долечивания в санатории / **Мокин Е.Д.,** Мокина Н.А. // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры – 2023.** – Т. 100. – № 2. – С. 39–44. [Scopus]
8. **Мокин, Е.Д.** Превентивное фенотипирование у подростков при сравнительной рискориентированной комплексной эпигенетической и генетической оценке статуса здоровья легких / **Мокин Е.Д.,** Ачкасов Е.Е., Мокина Н.А. // **Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.** – 2023. – №6 – С. 115–120.
9. **Мокин, Е.Д.** Анализ динамики респираторных показателей при воздействия искусственного микроклимата у подростков / **Мокин Е.Д.** // Сборник материалов VI национального конгресса с международным участием «Реабилитация – XXI век: традиции и инновации» – СПб. – 2023. – С. 131-132.
10. **Мокин, Е.Д.** Способ генетической пердиктивной оценки риска развития хронических неспецифических заболеваний легких у лиц молодого возраста от 11 до 18 лет / **Мокин Е.Д.,** Ачкасов Е.Е., Мокина Н.А. // **Заявка на патент ФИПС №2023127478/14(061099) от 25.10.2023.**

11. **Мокин, Е.Д.** Исторические аспекты формирования и развития детской курортной медицины в Самарском регионе / **Мокин Е.Д.**, Мокина Н.А., Ачкасов Е.Е., Никитин М.В., Яшков А.В., Гильмутдинова Л.Т. // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.** – 2024. – Т. 101. – № 1. – С. 62–70. [Scopus].
12. **Мокин, Е.Д.** Персонализированная оценка протокола ведения подростков групп риска по хроническим болезням легких в санатории / **Мокин Е.Д.**, Ачкасов Е.Е., Мокина Н.А. // **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ ФИПС №2024613814 от 15.02.2024.**
13. **Мокин, Е.Д.** Сравнительная оценка эффективности воздействия искусственного микроклимата у подростков с болезнями / **Мокин Е.Д.**, Мокина Н.А. // **Вестник «Биомедицина и социология».** – 2024. – Т. 8. – №4. – С. 69-80.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

4Р-медицина – предиктивная, превентивная, персонализированная, партисипативная медицина

SaO<sub>2</sub> – сатурация кислорода в периферической крови (пульсоксиметрия)

ААТ – альфа-1-антитрипсин

БА – бронхиальная астма

ГлТ – Галотерапия

ИМТ – индекс массы тела (BMI)

КЖ – качество жизни

МОС<sub>25</sub> – моментная объемная скорость на 25 % выдоха (MEF<sub>25</sub> (абс., %))

МОС<sub>50</sub> – моментная объемная скорость на 50 % выдоха (MEF<sub>50</sub> (абс., %))

МОС<sub>75</sub> – моментная объемная скорость на 75 % выдоха (MEF<sub>75</sub> (абс., %))

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

ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (FEV<sub>1</sub>%FVC) – Индекс Тиффно (TIFN)

ПСВ – пиковая скорость выдоха (PEF)

РТБ – рецидивирующий трахеобронхит

СпТ – спелеотерапия

СКЛ – санаторно-курортное лечение

СККДФ – стандартизированный канонический коэффициент дискриминантных функций

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких (FVC)

ХБЛ – хронические болезни легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких