



Academy of  
Preventive Medicine

---

Кросс-секционное исследование социально-демографических и других детерминант Хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди лиц, которые курят, бросили курить и не курят сигареты.

Исполнитель: Академия профилактической медицины Казахстана, 050008, Республика Казахстан, г. Алматы, ул Клочкова, д. 66

При поддержке: Philip Morris International и Global technology Network LLC.

Начало исследования: 1 сентября 2016 г

Окончание исследования: 31 июля 2017 г

Авторы:

[Алмаз Шарман \(MD PhD\), профессор медицины](#)

Бауржан Жусупов (MD PhD), директор по науке

Дана Шарман (MD PhD), директор по развитию

При поддержке Контрактной исследовательской организации [Synergy CRO](#)

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ, ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ПРОЕКТА**

В данном кросс-секционном исследовании будет проводиться оценка распространенности Хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди 900 лиц в возрасте от 35 до 59 лет (включительно), которые курят сигареты, тех, кто бросил курить в течение последних 1 – 5 лет и тех, кто не курит и ранее не курил. Исследование будет проводиться в г. Алматы и предусматривает проведение стандартной спирометрии, теста 6-минутной ходьбы, оценочного теста ХОБЛ™, электрокардиографии, оценки роста-весового индекса, лабораторного исследования крови на содержание форменных элементов крови, фибриногена, альфа-1-антитрипсина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина, холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, печеночных ферментов, параметров гепатита В и С и другие показатели. Кроме того, будет проводиться оценка структурных изменений легких на основании Компьютерной томографии высокого разрешения. По результатам исследования будет дана оценка распространенности ХОБЛ среди резидентов г. Алматы на основании указанных выше параметров, будет выяснена доля лиц с нарушенными показателями по компьютерной томографии при сохраненных функциональных показателях спирометрии, проведена оценка связи между нарушенными функциональным и структурными показателями легких с изменениями метаболического статуса, показателями состояния печени и характеристик соединительной ткани. Также будет установлена роль социально-демографических и других детерминант ХОБЛ.

### **Обоснование проекта**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в Казахстане и важной проблемой глобального здравоохранения. В Казахстане около 1,4 миллионов людей страдают ХОБЛ. Заболеваемость и смертность от ХОБЛ имеет тенденцию к увеличению с возрастом<sup>1</sup>

ХОБЛ является гетерогенным заболеванием, характеризующимся различными фенотипами, ассоциированными с данным состоянием.<sup>2,3</sup> Лучшее понимание эпидемиологии, причин, социально-демографических и других детерминант являются необходимым условием разработки эффективных методов профилактики и лечения ХОБЛ.

Имеет место тесная ассоциация заболеваемости ХОБЛ с курением. Однако не у всех курильщиков развивается ХОБЛ. Курение сигарет является распространенной вредной привычкой в Казахстане, несмотря на значительные усилия в борьбе против курения. Согласно общенациональному исследованию состояния здоровья, проведенному в 2012 году Академией профилактической медицины, в Казахстане наиболее часто курят лица в возрасте 35-44, а также те, кто проживает в г. Алматы и в Восточно-Казахстанской области. Среди курильщиков те, кто курит ежедневно, составляют 84%; 35,4% курят от 6 до 10 сигарет в день, 28,5 % – по одной пачке в день, 15,9% 1-5 сигарет в день, и 6,2% – более 1 пачки в день.

Считается, что относительно небольшая часть курильщиков страдает ХОБЛ<sup>6,7</sup>. Однако такое понимание может быть связано с проблемами дефиниции ХОБЛ, которая в основном опирается на данные спирометрии. Такой подход может привести к недооценке распространенности данного состояния и его влияния на показатели заболеваемости и смертности.

Хотя основной дефиницией ХОБЛ традиционно считается обструкция воздухоносных путей, выявляемых с помощью спирометрии, нарушения легких, ассоциированные с ХОБЛ также могут включать эмфизему, задержку воздуха и хронический бронхит<sup>4,5</sup> Такие симптомы, как кашель с выделением мокроты, одышка, и нарушение переносимости физической нагрузки, часто могут рассматриваться в качестве обычных возрастных проявлений, особенно среди

лиц пожилого возраста. Информация о распространенности ХОБЛ среди курильщиков с нормальными показателями спирометрии является крайне ограниченной, а данных компьютерной томографии среди таких лиц крайне недостаточно<sup>8-10</sup>

Прекращение курения способствует уменьшению степени тяжести респираторных симптомов и замедляет усредненную степень ухудшения функций легких<sup>11</sup>. Однако прекращение курения не способно уменьшить риск дальнейшего прогрессирования ХОБЛ. Данное кросс-секционное исследование направлено на выяснение распространенности ХОБЛ среди курильщиков, тех, кто бросил курить 1 – 5 лет назад, и тех, кто вообще не курил и в настоящее время не курит сигареты. Важной задачей данного исследования является определение дефиниции и распространенности ХОБЛ на основании более четких диагностических критериев. Это в особенности касается так называемых “серых пациентов с ХОБЛ”, а именно тех, у кого сохранены функциональные показатели легких, но имеются клинические симптомы ХОБЛ на основании Оценочного теста ХОБЛ™ (САТ™), теста 6-минутной ходьбы, а также компьютерной томографии легких высокого разрешения (КТВР).

## **Цели и задачи исследования**

### **Основная цель**

Оценка истинной распространенности ХОБЛ среди лиц 35 – 59 лет (включительно) на основании изучения функционального состояния легких, а также структурных изменений (эмфиземы, воспалительных изменений и утолщения стенок больших и малых воздухоносных путей) идентифицируемых на основании компьютерной томографии дополнительно к стандартной спирометрии, симптомам одышки, нарушений переносимости физических нагрузок и хронического бронхита. Такой комплексный подход позволит провести объективное сравнение истинной распространенности ХОБЛ среди:

- 1) курильщиков обычных сигарет;
- 2) тех, кто бросил курить 1 – 5 лет назад, и
- 3) тех, кто не курит и ранее не курил сигарет.

### **Второстепенные цели**

1. Оценка распространенности так называемых “серых пациентов с ХОБЛ”, которые отражают то, в какой степени у курильщиков (в настоящем и прошлом) с нормальными показателями спирометрии имеют место признаки ХОБЛ, выявляемые на основании компьютерной томографии, а также нарушений функциональных показателей, респираторных симптомов и параметров качества жизни.
2. Изучение параметров Оценочного теста ХОБЛ™ (САТ™), теста 6-минутной ходьбы, качества жизни, и других показателей у лиц с нарушенными и сохраненными респираторными показателями.
3. Выяснение связи между ХОБЛ и нарушениями функции печени, выявляемыми на основании оценки уровня ферментов АЛТ и АСТ, а также наличия антител к вирусу гепатита С и антигена вируса гепатита В, а также значимости роли альфа-1-антитрипсина в развитии ХОБЛ.
4. Выяснение взаимосвязи между ХОБЛ и метаболическим синдромом, оцениваемым по параметрам липидного обмена, а также уровню глюкозы и гликозилированного гемоглобина.

5. Выяснение взаимосвязи между факторами риска ХОБЛ, включая курение, и сердечно-сосудистыми нарушениями, выявляемыми на основе клинической оценки, электрокардиографии, артериального давления, а также параметров риска атеросклеротической болезни сердца.
6. Определение баллов опросников, касающихся состояния здоровья, в том числе, Оценочного теста ХОБЛ (САТ™), теста 6-минутной ходьбы и др. среди участников с диагнозом или симптомами ХОБЛ и без диагноза или симптомов ХОБЛ.
7. Оценка социально-экономического статуса и демографических показателей; уровня образования; семейного положения тех участников, которые, курят сигареты, которые бросили курить и которые в настоящее время не курят

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное эпидемиологическое кросс-секционное исследование распространенности ХОБЛ среди лиц возрасте 35 – 59 лет (включительно), которые курят, не курят, бросили курить сигареты на основании комплексных показателей оценки функционального состояния и структурных изменений легких.

Исследование будет проводиться в г.Алматы среди 900 участников: 500 курильщиков сигарет, 200 лиц, которые не курят и ранее не курили, а также 200 лиц, которые бросили курить в течение последних 1 – 5 лет.

Участники будут рекрутироваться среди посетителей одного из крупных торговых центров г. Алматы, из числа сотрудников компаний и организаций, расположенных в г. Алматы, а также из лиц направленных врачами городских поликлиник (referral sites), возможно также путем привлечения с помощью социальных сетей (Facebook, Вконтакте и др.)

Данные будут собираться только у субъектов, которые, по мнению задействованного врача-исследователя, способны дать согласие, в том числе письменное согласие на сбор данных (соглашение об участии/форма информированного согласия [ФИС]) перед регистрацией любых данных, связанных с исследованием. Участники будут приглашаться в исследовательские центры на базе Академии профилактической медицины и Диагностической клиники HealthCity.

Сбор исходных данных участников будет проводиться в момент визита в один из вышеназванных исследовательских центров после предоставления письменного согласия, подписанного участником в соответствии с местными требованиями. Во время визита будут проведены следующие диагностические тесты:

- изучение состояния дыхательной системы с помощью Оценочного теста ХОБЛ™ (САТ™),
- тест 6-минутной ходьбы
- определение росто-весового индекса (ИМТ)
- спирометрия
- электрокардиография
- пульсоксиметрия
- измерение артериального давления
- общий анализ форменных элементов крови и гемоглобина
- определение уровня холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов
- определение С-реактивный белка
- определение фибриногена
- определение антигена вируса гепатита В и антител к вирусу гепатита С
- определение ферментов АЛТ и АСТ
- определение гликозилированного гемоглобина (HbA1C) и глюкозы крови
- определение альфа-1-антитрипсина

Спирометрия будет проводиться до и после применения бронходилататора. Оборудование для спирометрии будет предоставлено клиникой HealthCity. Для работы со спирометрами будут привлекаться специально обученные исследователи.

Забор крови будет проводиться во время визита путем венепункции в контейнеры (Vacutainers), предварительно предоставленные в исследовательские центры лабораторией HealthCity, которые затем будут размещаться в специальные контейнеры для транспортировки и ежедневно отправляться в клиническую лабораторию HealthCity через курьера.

Во время визита в центры каждому участнику будет предложено проведение компьютерной томографии легких на базе диагностической клиники HealthCity. Компьютерная томография будет проводиться в назначенное время в радиологическом отделении Диагностической клиники HealthCity. В отдельных случаях организованные группы участников будут доставляться к месту исследования на автобусах.

Также всем участникам будет проведена Волнометрическая компьютерная томография с помощью стандартизованного метода с использованием мультidetекторного КТ сканера Philips Brilliance CT64. Каждое сканирование будет предусматривать исследования в фазе глубокого вдоха при стандартной дозе КТ, а также в конце обычного выдоха (для определения функционального остаточного объема) при уменьшенной дозе КТ в краниокаудальном направлении в положении на спине. Для этого каждому пациенту будут выдаваться стандартные голосовые инструкции.

Параметры КТ будут следующими: субмиллиметровая коллимация (0.6–0.75 мм) и субмиллиметровая реконструкция (толщина: 0.625–0.9 мм, интервал: 0.45–0.625 мм) со стандартным протоколом и протоколом высокого разрешения, 120 kVp и 200 mAs для сканирования на вдохе и 50 mAs для сканирования на выдохе. В исследованиях не будут использованы контрастные вещества или какие-либо другие медикаментозные и инвазивные вмешательства.

Данное кросс-секционное исследование не предусматривает назначения лекарственных препаратов и/или последующее наблюдение за участниками исследования. Несмотря на то, что диагностические процедуры в комплексе не являются общепринятой рутинной клинической практикой, потенциальное их воздействие на здоровье или благополучие участников данного исследования отсутствует. Таким образом, данное исследование рассматривается, как неинтервенционное исследование. Поскольку отсутствуют сомнения в безопасности проводимых мероприятий, нет необходимости в периоде последующего наблюдения участников после завершения данного исследования.

## ОТБОР УЧАСТНИКОВ

Популяция исследования

Данное кросс-секционное исследование предусматривает изучение трех групп::

1. 500 мужчин и женщин в возрасте 35 – 59 лет (включительно), которые в настоящее время курят обычные сигареты с историей курения в 10 пачек-лет;
2. 200 мужчин и женщин в возрасте 35 – 59 лет (включительно) с историей курения в 10 пачек-лет, которые бросили курить в течение последних 1 – 5 лет.
3. 200 мужчин и женщин в возрасте 35 – 59 лет (включительно), которые в настоящее время не курят и не курили в прошлом (контрольная группа)

### КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- Участником может быть мужчина или женщина
- Возраст 35–59 лет включительно
- Анамнез курения  $\geq 10$  пачек-лет (для курильщиков и тех, кто бросил курить)
- Лица которые в настоящее время не курят и не курили в прошлом (контрольная группа);
- Субъект способен дать согласие на участие в исследовании (по мнению исследователя)
- Субъект подписал форму информированного согласия до начала сбора данных

### КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- Беременные женщины, поскольку им противопоказано прохождение компьютерной томографии, потенциально оказывающей негативное влияние на развитие плода. Для того, чтобы удостовериться в том, что женщина не беременна, ей будет предложено самостоятельное прохождение экспресс-тестирования на беременность до подписания формы информированного согласия;
- Субъекты, у которых имеется повышенная температура тела ( $37^{\circ}\text{C}$  и выше) на момент визита, а также в течение последних 2 недель предшествующих визиту, что может свидетельствовать о наличии острой респираторной инфекции или другого инфекционного заболевания;
- Субъект недееспособный
- Субъекты, в анамнезе у которых:
  - хронические инфекционные и неинфекционные заболевания легких за исключением бронхиальной астмы (например, фиброз легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, туберкулез и др.);
  - ранее проведенная резекция по меньшей мере одной доли легкого (или проведенная процедура уменьшения объема легких);
  - наличие рака любой локализации и получение курса лучевой или химиотерапии на момент визита;
  - подозрение на рак легкого (наличие значительного новообразования в легких);

- наличие металлических изделий в грудной клетке;
- проведенная офтальмологическая операция ( в течение последнего года до момента визита);
- инфаркт миокарда в анамнезе (давностью менее 6 месяцев до визита) или другая форма острой или хронической коронарной недостаточности, нарушения ритма сердца в анамнезе (впервые установленные сроком менее 6 месяцев или длительно существующие, в связи с чем пациент получает постоянную медикаментозную терапию);
- тяжелая степень артериальной гипертонии ( АД более 180\100 мм.рт.ст.)
- наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения
- недавно проведенная торакальная или абдоминальная операция (сроком не менее 6 месяцев);
- наличие противопоказаний для приема сальбутамола или их аналогов;
- Радиолучевое исследование (компьютерная томография или другое исследование с использованием ионизирующей радиации), проведенное в течение последних 6 месяцев.

Количество пачко-лет вычисляется путем деления среднего количества выкуренных сигарет в день на 20 и умножения на число лет, в течение которых субъект курит сигареты.

Диапазон возрастов 35 – 59 лет был выбран на основании рекомендаций международных клинических руководств в области изучения ХОБЛ <sup>22</sup>. Распространенность ХОБЛ увеличивается с возрастом. Хотя ХОБЛ в молодом возрасте развивается достаточно редко, большинство лиц, у которых впервые появляются признаки ХОБЛ, относятся к возрастной группе 35 - 44 лет. Это обстоятельство является главной причиной того, почему международные руководства, такие как руководство по ХОБЛ Национального института клинического мастерства (NICE) рекомендует проводить спирометрию в целях диагностики ХОБЛ только пациентам старше 35 лет.

Кроме того, выбор возрастного диапазона обусловлен результатами Общенационального исследования состояния здоровья (<http://www.academypm.org/language/ru/kazaxstanskoe-nacionalnoe-issledovanie-sostoyaniya-zdorovya-domoxozyajstv-2012-goda/>), согласно которому частота курения была наиболее высокой среди возрастной группы 35 – 44 лет, а также среди жителей г. Алматы.

Данное кросс-секционное исследование направлено на выявление существенных различий между тремя группами участников исследования. Комбинации парных ассоциаций могут предусматривать следующие: курильщики - те, которые не курят; курильщики– те, кто бросил курить; те, кто не курят и ранее не курили – те, кто бросил курить. В оценке размера выборки мы опирались на парную комбинацию “курильщики - те, которые не курят”, поскольку с ней ожидается наиболее выраженный эффект.

Офтальмологическая операция является критерием исключения из исследования, поскольку планируется применение сальбутамола в дозе 90µg на одну ингаляцию, а также ипратропия бромидом в дозе 18 µg на одну ингаляцию. Указанные препараты могут оказывать негативное влияние на состояние здоровья пациентов, у которых имеются проблемы с глазами.

## ВЫБЫВАНИЕ СУБЪЕКТОВ

Участие в исследовании предусматривает подписание субъектами информированного согласия. Однако, подписав документ, субъекты могут отозвать информированное согласие на участие в исследовании в любой момент на протяжении исследования.

Участники также могут быть исключены, если они соответствуют какому-либо критерию исключения после начала участия в исследовании.

В данном исследовании не предусмотрена специальная процедура при выбывании субъекта из исследования. Однако в случае выбывания собранные данные о субъектах могут использоваться при заключительном анализе, если участник разрешит использовать его/ее данные, собранные в рамках исследования.

Ожидается, что в этом исследовании частота выбывания по любым возможным причинам составит около 5%.

Все собранные данные, полученные у выбывших участников, которые не до конца заполнили опросники исследования, субъекты, которым выполнена только часть диагностических процедур, а также не была выполнена спирометрия и/или КТ исследование, будут использоваться при заключительном анализе (например, участники, ответившие на опросники, но отказавшиеся от проведения спирометрии, будут учитываться в анализе распространенности респираторных симптомов).

## **СБОР ДАННЫХ**

### **Сбор данных и обследования**

Данный проект предусматривает кросс-секционное исследование распространенности ХОБЛ среди лиц возрасте 35 – 59 лет (включительно), которые курят, не курят, бросили курить сигареты, на основании комплексных показателей оценки функционального состояния и структурных изменений легких.

Исследование будет проводиться в г. Алматы среди 900 участников: 500 курильщиков сигарет, 200 лиц, которые не курят и ранее не курили, а также 200 лиц, которые бросили курить в течение последних 1 – 5 лет.

Участники будут рекрутироваться среди посетителей одного из крупных торговых центров г. Алматы, из числа сотрудников компаний и организаций, расположенных в г. Алматы, из числа лиц, направленных врачами из городских поликлиник (referral sites), а также путем привлечения с помощью социальных сетей (Facebook, Вконтакте и др.)

Потенциальные участники будут приглашены в исследовательские центры на базе Академии профилактической медицины и Диагностической клиники HealthCity. При посещении исследовательских центров участникам будет предоставлена специально разработанная форма информированного согласия на участие в исследовании, которую, в случае согласия, они должны подписать.

После этого врачи-исследователи будут проводить сбор данных путем опроса субъектов, а также применения других инструментов исследования, перечисленных ниже. Вся информация будет внесена в проект специфичную карту пациента, к которой будут приложены копии других медицинских документов, подтверждающих собранную информацию. Результаты всех диагностических тестов и исследований также будут вложены в проект специфичные карты. После сбора всей информации и завершения обследования все данные будут перенесены в проект специфичные карты

Следующие данные должны быть зарегистрированы во время визита:

(см. Таблица сбора данных):

- Демографические данные
- Анамнез курения и выяснение социально-демографических и экономических детерминант курения,
- Статус пассивного курения,
- Характер воздействия вредных веществ,
- Характер воздействия твердого биотоплива,
- Семейный анамнез и анамнез болезней,
- Оценочный тест ХОБЛ™ (САТ™),
- Тест 6-минутной ходьбы,
- АД, ЧСС, пульсоксиметрия
- Самооценка симптомов Symtomaster.com
- Индекс массы тела (ИМТ),
- Спирометрия (FEV / FVC), бронходилататорный тест,
- Электрокардиография
- Компьютерная томография легких высокого разрешения,
- Лабораторные исследования по следующим параметрам:
- Общий анализ крови на форменные элементы и параметры гемоглобина,
- Оценка метаболического синдрома: уровень холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности, глюкозы, гликозилированного гемоглобина

- Тесты на гепатиты и функции печени: наличие антител к гепатиту С, антигена гепатита В, ферментов АЛТ и АСТ
- Наличие воспалительных и соединительнотканых процессов: уровень С-реактивного белка, фибриногена и альфа-1-антитрипсина.

Спирометрия будет проводиться до и после применения бронходилататора. Оборудование для спирометрии будет предоставляться клиникой HealthCity. Для работы со спирометрами будут привлекаться специально обученные клинические исследователи, которые будут проводить измерения с помощью ассистентов врачей.

Всем участникам будет проводиться забор крови путем венепункции в специальные контейнеры Vacutainers для лабораторного тестирования на базе клинической лаборатории Диагностической клиники HealthCity. Кровь будет исследоваться по следующим показателям: общий анализ форменных элементов крови и гемоглобина, уровень холестерина, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, С-реактивный белок, фибриноген, антитела к гепатиту С и антиген гепатита В, ферменты АЛТ и АСТ, гликозилированный гемоглобин (HbA1C), глюкоза и альфа-1-антитрипсин. Кровь в вакутейнерах будет помещаться в специальные транспортные контейнеры и ежедневно направляться в клиническую лабораторию HealthCity через курьера.

Во время визита каждому участнику будет предложено проведение компьютерной томографии легких, которая будет осуществляться на базе диагностической клиники HealthCity. Компьютерная томография будет проводиться в назначенное время в радиологическом отделении Диагностической клиники HealthCity. В отдельных случаях организованные группы участников будут доставляться к месту исследования с помощью автобусов.

Волюметрическая компьютерная томография будет проводиться всем участникам с помощью стандартизованного метода с использованием мультidetекторного КТ сканера Philips Brilliance CT64. Каждое сканирование будет предусматривать исследования в фазе глубокого вдоха в стандартной дозе КТ, а также в конце обычного выдоха (для определения функционального остаточного объема) в уменьшенной дозе КТ в краниокаудальном направлении в положении на спине. Для этого каждому пациенту будут даваться стандартные голосовые инструкции.

Параметры КТ будут следующими: субмиллиметровая коллимация (0.6–0.75 мм) и субмиллиметровая реконструкция (толщина: 0.625–0.9 мм, интервал: 0.45–0.625 мм) со стандартным протоколом и протоколом высокого разрешения, 120 kVp и 200 mAs для сканирования на вдохе и 50 mAs для сканирования на выдохе. В исследованиях не будут использоваться контрастные вещества или какие-либо другие медикаментозные и инвазивные вмешательства.

Данное кросс-секционное исследование не предусматривает медикаментозного вмешательства и последующего наблюдения за участниками исследования. Несмотря на то, что некоторые вышеперечисленные диагностические тесты в комплексе не используются в рутинной клинической практике, потенциальное их воздействие на здоровье или благополучие участников данного исследования отсутствует. Таким образом, данное исследование рассматривается, как неинтервенционное исследование. Поскольку отсутствуют сомнения в безопасности проводимых мероприятий, нет необходимости в последующем наблюдении участников после завершения данного исследования.

**Таблица сбора данных**

Процедуры	Визит скрининговый	После скринингового визита
Подписание Информированного согласия	X	
Оценка критериев включения и исключения	X	
Сбор демографических данных	X	
Спирометрия до применения бронхолитика (при помощи портативного спирометра)		X
Определение роста-весового индекса	X	
Анамнез и сопутствующие заболевания	X	
Анамнез курильщика	X	
Оценочный тест ХОБЛ™ (САТ™)		X
Спирометрия после применения бронхолитика (при помощи портативного спирометра)		X
1.1.1. тест 6-минутной ходьбы		X
Шкала оценки одышки по Боргу		X
Клиническая оценка с помощью методологии Stanford 25	X	
Электрокардиография		X
Компьютерная томография легких		X
Выявление метаболического синдрома (ОТ, АД)	X	
Определение АЛТ и АСТ		X
Общий анализ крови		X
Кровь на холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ		X
Фибриноген		X
С-реактивный белок		X
Выявление антител к вирусу гепатита С и антигена вируса гепатита В		X
альфа-1-антитрипсин		X
Глюкоза крови натощак		X
гликозилированный гемоглобин (HbA1C)		X
Оценка нежелательных явлений, СНЯ		X

## **Оценка безопасности**

Исследователь или персонал исследования будут отвечать за выявление, документирование и представление информации о явлениях, соответствующих определению для связанного с исследованием серьезного нежелательного явления (СНЯ). Так как в рамках данного исследования не предполагается применение какого-либо исследуемого препарата, данные о нежелательных явлениях, не являющихся серьезными (НЯ), не будут собираться.

Если врачу случайным образом станет известно о возникновении СНЯ, связанного с выполнением связанной с исследованием процедуры, исследователь должен сообщить о СНЯ представителю Спонсора в течение 24 часов. Если у участвующих в этом исследовании исследователей имеются подозрения, что нежелательная реакция на препарат связана с какими-либо другими препаратами, принимаемыми участниками исследования, о них следует сообщить регуляторным органам и/или производителям соответствующего препарата, как и в рамках обычной практики, принимая во внимание применимые локальные законы, нормы и практики.

НЯ – это неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, выявленное у пациента и связанное по времени с применением медицинского препарата (в данном исследовании: связанного с исследованием препарата или процедуры) вне зависимости от его связи с медицинским препаратом.

СНЯ – это неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое:

- Привело к смерти
- Представляет собой угрозу для жизни
- Требуется госпитализации или ее продления
- Приводит к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности
- Представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения
- Является значимым с медицинской точки зрения, по мнению исследователя

## **Информированное согласие**

Информированное согласие должно быть получено у всех участников исследования до выполнения каких-либо процедур или до сбора и анализа данных. Участников следует информировать о процедурах исследования (в том числе, спирометрии и ингаляции сальбутамола, компьютерной томографии и др.) и продолжительности исследования.

Если участник согласен принять участие в исследовании он/она подписывает форму информированного согласия, в которой приведена информация о сборе данных, измерении роста и веса, оценочном тесте ХОБЛ™ (САТ™), тестировании 6-минутной ходьбы, ЭКГ, исследовании функции легких (спирометрии), компьютерной томографии. Будут указываться конкретные цели исследования, а также возможные риски для здоровья.

## **Значимый анамнез и текущие медицинские состояния**

Сбор анамнеза, история хирургических вмешательств и текущие медицинские состояния, включая ХОБЛ и их продолжительность будет проводиться врачом-исследователем во время беседы на визите скрининга и отражаться в проект специфичной карте пациента.

В случае выявления у субъекта ХОБЛ, врач будет детально отражать анамнез этого заболевания (дата начала симптомов, дата постановки диагноза, все виды проведенного обследования, медикаментозное лечение, которое получает пациент).

### Оценочный тест ХОБЛ™, Symptomaster.com

При заполнении специальных опросников с целью выяснения социально-демографических, наличия различных заболеваний и других детерминант. Будет выполнен Оценочный тест ХОБЛ™, который представляет собой 8 вопросов, достоверно характеризующие ХОБЛ вне зависимости от пола пациента, места проживания, стадии заболевания (обострение или ремиссия) и описывает следующие симптомы и ощущения: кашель, мокроту, стеснение в грудной клетке, одышку при подъеме по лестнице, активности дома, уверенность при нахождении вне дома, качество сна, энергичность/утомляемость.

Оценочный тест ХОБЛ™										
Имеется ли у Вас или как протекает Ваша хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)? Пройдите оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT))										
Данная анкета поможет Вам и медицинскому работнику оценить влияние, которое ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) оказывает на Ваше самочувствие и повседневную жизнь. Вам необходимо поставить отметку (X) в квадратике, наиболее точно отражающем Ваше самочувствие на данный момент.										
Пример: Я очень счастлив(а)	0	<input checked="" type="checkbox"/>	2	3	4	5	Мне очень грустно			БАЛЛЫ
Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю			
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)			
У меня совсем нет ощущения сдавленности в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавленности в грудной клетке			
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка			
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена			
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома			
Я крепко сплю	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо			
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии			

Помимо

Оценочного теста ХОБЛ™ участники будут отвечать на вопросы об общем состоянии здоровья, факторах риска ХОБЛ (курение, профессиональное воздействие пыли и приготовление пищи на открытом огне); заболеваниях дыхательных путей; других факторах.

Важными параметрами оценки состояния здоровья будет самостоятельное выявление возможных причин симптомов заболеваний и недомогания самими участниками исследования. Это станет возможным благодаря технологии symptomaster.com, являющейся программным продуктом смарт-медицины, который с помощью уникальных алгоритмов симптомов позволяет лучше разобраться в причинах недуга и принять правильное решение о том, что предпринять в случае болезни. Смысл технологии заключается в том, что пользователи symptomaster вносят свои симптомы, входящие в список распространенных проблем со здоровьем, поддерживающихся нашим сервисным меню. Основываясь на информации, предоставляемой пользователями, SymptoMaster предлагает возможные причины симптомов.

Заполненные опросники, включающие Оценочный тест ХОБЛ™ и другие, будут храниться в проект специфичных картах.

Опросники и другие материалы (инструкции) для пациентов будут использоваться на русском и казахском языках. Переведенные варианты будут тщательно верифицироваться путем

сравнения прямого и обратного переводов. Академией профилактической медицины будут разработаны специальные инструменты для ввода данных и дальнейшего их анализа с помощью SPSS и других статистических пакетов.

### **Тест 6-минутной ходьбы**

Тест 6-минутной ходьбы (6МХ) проводится при условии, что участники не будут принимать кардиологических препаратов, не курить, по меньшей мере, за 2 часа до теста. Для проведения теста 6МХ на участке для ходьбы длиной 30м будут сделаны незаметные для участника разметки через каждые 3м дистанции. В течение 10 минут до проведения теста 6МХ участник должен спокойно посидеть. В это время ему/ей будет зачитываться следующий текст:

«За 6 минут Вам необходимо пройти как можно большее расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Вы будете ходить по коридору туда и обратно. Если появится одышка или слабость, Вы можете замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, затем необходимо продолжить ходьбу. Помните, Ваша цель: пройти максимальное расстояние за 6 минут».

Во время проведения теста можно будет идти за участником, не форсируя темп его ходьбы. Каждые 60 секунд следует поощрять участника, произнося спокойным тоном фразы: «Все хорошо» или «Молодец, продолжайте». Нельзя будет информировать участника о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если участник замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 минут следует попросить участника остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние. Необходимо будет измерить расстояние с точностью до 1 м, затем предложить участнику присесть и наблюдать за ним как минимум 10 минут. В это время он может заполнить форму оценки одышки по Боргу. Не следует сообщать участнику дистанцию, пройденную в любом из тестов.

### **Шкала оценки одышки по Боргу**

Участнику необходимо выбрать одно из чисел, отражающее степень одышки, которую он испытывает после выполнения теста 6-минутного ходьбы.

- 0 Отсутствует / очень, очень слабая (едва заметная)
- 1 Очень слабая
- 2 Слабая
- 3 Умеренная
- 4 Более тяжелая
- 5 Тяжелая
- 6 Очень тяжелая
- 7 Очень, очень тяжелая
- 8 Максимальная

## **Измерение роста, веса и окружности талии**

Рост в положении стоя будет измеряться с помощью вертикальной стойки с точностью до 0,1 см. Участники должны будут снять обувь. Во время измерения роста их попросят держать вместе пятки и носки, а голову держать прямо.

Вес тела будет определяться при помощи переносных цифровых весов с тензиометрическим датчиком и будет округляться при регистрации до ближайших 0,1 кг. Участники будут взвешиваться без обуви и в легкой одежде. Вес одежды будет вычитаться из общего веса. Будет фиксироваться вес тела без веса одежды.

Окружность талии будет измеряться с помощью сантиметровой ленты с точностью до 0,1 см.

## **Клиническая оценка с помощью методологии Stanford 25**

Stanford 25 – это комплекс стандартизованных клинических методов обследования пациента, который включает определенную последовательность клинических навыков по обследованию сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервно-мышечной, костно-суставной и других систем.

В данном проекте основной фокус в клиническом обследовании будет направлен на оценку состояния сердца и дыхательной системы путем измерения пульса и прослушивания сердечных тонов с помощью фонендоскопа. Также будет измеряться артериальное давление.

При исследовании дыхательной системы будет обращать внимание на наличие затруднённого дыхания. Также будут прослушиваться дыхательные пути с помощью стетоскопа. Посторонние звуки, например, хрипы, являются следствием сужения дыхательных путей. Также исследователь будет проводить перкуссию, чтобы проверить наличие воспаления, жидкости в плевральной полости и определить размеры сердца.

## **Измерение артериального давления**

Измерение артериального давления (АД) будет проводиться с использованием цифрового автоматического аппарата Omron. АД будет измеряться после пятиминутного отдыха, в положении сидя, на правой руке. Каждому респонденту предусматривается три измерения с интервалом в 1 мин. При анализе будут учитываться средние показатели из трех измерений..

Для интерпретации результатов будет использоваться следующая таблица:

<b>Классификация</b>	<b>Систолическое</b>	<b>Диастолическое</b>
Нормальное АД	<130	<85
Повышенное нормальное АД	130-139	85-89
Гипертония (первая стадия)	140-159	90 – 99
Гипертония (вторая стадия)	160-179	100 – 109
Гипертонический криз	180 или выше	110 и выше

## **Спирометрия – тест оценки легочной функции**

### **Общая информация по спирометрии**

Все данные по спирометрии будут собраны при помощи спирометра (Cardiotough 3000 (комбинированная система для ЭКГ и спирометрии)), и все исследования по спирометрии будут рассматриваться централизованно с целью обеспечения контроля качества. Бронходилатационный тест (БДТ) будет считаться положительным, если значение ОФВ1 или ФЖЕЛ у испытуемого будет  $\geq 12\%$ , чем до бронходилататоров, и ОФВ1 или ФЖЕЛ повысится  $\geq 0,2$  л. Хронический бронхит будет диагностирован, если испытуемый отвечает утвердительно на вопросы: «Был ли у Вас кашель в течение 3-х месяцев подряд или более в течение года?» и «Бывает ли у Вас отделение мокроты в течение 3-х месяцев подряд или более в течение года?», по крайней мере, в течение двух лет<sup>14</sup>.

Каждый спирометр, используемый в данном исследовании, будет проверен и стандартизирован при помощи 3,0-литрового шприца. Каждый клинический координатор будет сертифицирован после проведения обучения технике проведения спирометрии. При проведении каждого исследования будет проводиться оценка качества.

При проведении исследования мы будем классифицировать участников исследования, основываясь на Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), базирующейся на результатах спирометрии, которая будет проводиться до и после четырех ингаляций сальбутамола в дозе 90 мкг и ипратропия бромидом в дозе 18 мкг. (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (обновлена 2015)).

### **Спирометрические критерии ХОБЛ**

К критериям, необходимых для диагностирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), относится дефицит скорости форсированного выдоха. Большинство экспертов считают низкий коэффициент ( $<0,70$ ), рассчитанный при отношении объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после применения бронхолитика, ключевым диагностическим критерием.

После выставления диагноза ХОБЛ, согласно рекомендациям GOLD необходимо определить степень тяжести заболевания в зависимости от степени снижения у пациента ОФВ1 ниже прогнозируемого значения. GOLD стадия 1 указывает на легкое течение заболевания и определяется как ОФВ1, которое больше или равно 80% от прогнозируемого значения; GOLD стадия 2 указывает на умеренное течение заболевания и определяется как ОФВ1, которое больше или равно 50%, но менее 80% от прогнозируемого значения; GOLD стадия 3 указывает на тяжелое течение заболевания и определяется как ОФВ1, которое больше или равно 30%, но менее 50% от прогнозируемого значения; GOLD стадия 4 указывает на очень тяжелое течение заболевания и определяется как ОФВ1, составляющее менее 30% от прогнозируемого значения.

Для исследования обратимости обструкции в проекте будут использоваться пробы с ингаляционными бронходилататорами и оцениваться их влияние на показатели кривой поток-объем, главным образом, на ОФВ1.

В качестве бронходилатационных препаратов при проведении тестов будут использоваться бета 2-агонисты короткого действия, начиная с минимальной дозы до максимально допустимой (сальбутамол - от 200 до 800 мкг) с измерением бронходилатационного ответа через 15 мин.

Прирост ОФВ1 более чем на 15% от исходных показателей условно принято характеризовать, как обратимую обструкцию. Следует подчеркнуть, что нормализации ОФВ1 в тесте с бронходилататорами у больных ХОБЛ практически никогда не происходит. В то же время отрицательные результаты в тесте с бронхолитиками (прирост < 15%) не исключают увеличения ОФВ1 на большую величину в процессе длительного адекватного лечения. После однократного теста с бета-2-агонистами примерно у 1/3 пациентов ХОБЛ происходит существенное увеличение ОФВ1, у остальных обычно это наблюдается после серии тестов.

Определение обратимости бронхиальной обструкции будет осуществляться путем измерения бронходилатационного ответа на основе измерения обратимости отношением абсолютного прироста показателя ОФВ1, выраженного в процентах к должному [(ДОФВ1 должн. (%))]:

$DOФВ1 \text{ должн.} = ((OФВ1 \text{ дилат. } \{мл\} - OФВ1 \text{ исх. } \{мл\}) / OФВ1 \text{ должн. } \{мл\}) \times 100\%$ ,

и в процентах от максимально возможной обратимости [DOФВ1 возм. (%)]:

$DOФВ1 \text{ возм.} = ((OФВ1 \text{ дилат. } \{мл\} - OФВ1 \text{ исх. } \{мл\}) / (OФВ1 \text{ должн. } \{мл\} - OФВ1 \text{ исх. } \{мл\})) \times 100\%$ ,

где ОФВ1 исх. - исходный параметр,

ОФВ1 дилат. - показатель после бронходилатационной пробы,

ОФВ1 должн. - должный параметр.

Достоверный бронходилатационный ответ по своему значению должен превышать спонтанную вариабельность, а также реакцию на бронхолитики, отмечаемую у здоровых лиц. Поэтому величина прироста ОФВ1, равная и превышающая 15% от должного, признана в качестве маркера положительного бронходилатационного ответа. При получении такого прироста бронхиальная обструкция документируется, как обратимая.

### **Противопоказания к проведению спирометрии**

Противопоказания могут быть относительными и абсолютными. Относительными противопоказаниями являются активный туберкулез легких и другие заболевания, передающиеся воздушно-капельным путем. Абсолютных противопоказаний нет, в то же время форсированный выдох следует выполнять с осторожностью при тяжелой бронхиальной астме, выраженном кровохарканье и пневмотораксе, в первые две недели острого инфаркта миокарда, операций на брюшной полости и офтальмологических операций, в течение шести недель после хирургического лечения глазных заболеваний, а также операций на органах грудной клетки или брюшной полости и как минимум в течение четырех недель после острого инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения (инсульт) спирометрия абсолютно противопоказана.

Таблица 7. Краткий обзор относительных противопоказаний

Относительные противопоказания к спирометрии	
Относительные противопоказания	Обоснование
Респираторная инфекция	Риск загрязнения оборудования и последующего инфицирования других пациентов Необъективные результаты
Кровохарканье неизвестного происхождения	Риск легочного кровотечения Пациент может болеть туберкулезом легких
Пневмоторакс	Ухудшение состояния
ИМ или инсульт в течение 1 мес, нестабильная стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии	Может привести к ухудшению состояния (развитие приступа стенокардии, значимое изменение АД)
Неконтролируемая АГ, геморрагический инсульт в анамнезе	Значимое повышение АД, может спровоцировать повторный геморрагический инсульт
Недавнее оперативное вмешательство на грудной или брюшной полости, глазах; послеоперационные грыжи	Нежелательное повышение внутрибрюшного, внутригрудного или внутриглазного давления
Тошнота, рвота, любые боли	Влияет на способность пациента к сотрудничеству и выполнению инструкций
Деменция, психические нарушения	Пациент не сможет выполнять инструкции

При оценке риска и наличии относительных противопоказаний к проведению спирометрии в каждом отдельном случае исследователь принимает решение индивидуально для каждого испытуемого, ориентируясь на его общее состояние и на свое медицинское суждение.

## Электрокардиография

В данном клиническом исследовании электрокардиография (ЭКГ) будет осуществляться с помощью аппарата Cardiotech 3000 (комбинированная система для ЭКГ и спирометрии) на основе 12 отведений: 3 стандартных отведений, 3 усиленных однополюсных отведений от конечностей и 6 грудных отведений.

ЭКГ будет регистрироваться в специальном помещении центра клинических исследований, удаленном от возможных источников электронных полей: электромоторов, физиотерапевтических и рентгеновских кабинетов, распределительных электрощитов. Кушетка будет находиться на расстоянии не менее 1,5 — 2 м от проводов электросети. Исследование будет проводиться после 10—15-минутного отдыха, не ранее чем через 2 ч после приема пищи. Участник должен будет раздеться до пояса, голени также должны быть освобождены от одежды. Исследование будет проводиться в положении лежа на спине.

На внутреннюю поверхность голени и предплечий в нижней их трети накладываются 4 электрода (пластинчатых), а на грудь устанавливаются несколько грудных электродов, используя резиновую грушу-присоску. Для улучшения качества записи будет необходимо обеспечить хороший контакт электродов с кожей путем обработки кожи в местах наложения электродов, смачивания мест наложения электродов мыльным раствором в случае значительной волосатости кожи. Также предусматривается прикладывание под электроды марлевых прокладок, смоченных 5—10%-ным раствором хлорида натрия или покрытие электродов слоем специальной токопроводящей пасты или геля.

К каждому электроду, установленному на конечностях или на грудной клетке, присоединяют провод, идущий от электрокардиографа и маркированный определенным цветом. Запись ЭКГ будет осуществляться при спокойном дыхании. В каждом отведении будет записываться не менее 4 сердечных циклов PQRST. ЭКГ будет регистрироваться при скорости движения бумаги 50 мм/с. Интерпретацию результатов электрокардиографии будут проводить специально обученные клинические исследователи.

## Компьютерная томография легких

Ранее было продемонстрировано, что многие хронические курильщики (бывшие и нынешние) без спирометрических признаков ХОБЛ, имеют нарушения физической функции и качества жизни, а также респираторные симптомы. Было высказано мнение, что при использовании КТ с высоким разрешением сканирования выявляются значительные заболевания легких у большей части пациентов.

В нашем исследовании будет использован многослойный компьютерный томограф (64 среза). КТ данные будут получены как на глубоком вдохе с задержкой дыхания (200mAs), так и на выдохе с задержкой дыхания (50mAs). При реконструкции изображения будет использоваться субмиллиметровая толщина среза, с сглаживающими и повышающими резкость алгоритмами.

Объемное КТ сканирование будет проведено всем участникам, на глубоком вдохе с задержкой дыхания при стандартной дозе и в конце нормального выдоха с задержкой дыхания (функциональная остаточная емкость), при уменьшенной дозе. Исследование будет проводиться в краниокаудальном направлении лежа на спине. Будут использованы автоматические команды дыхания.

Стандартные параметры КТ сканирования будут выглядеть следующим образом: субмиллиметровая коллимация (0.6-0.75 мм) и субмиллиметровая реконструкция (толщина: 0.625-0.9 мм, интервал: 0.45-0.625 мм) в обоих протоколах, 120 kVp и 200 mAs при сканировании на вдохе и 50 mAs при сканировании на выдохе. Ни один из пациентов не будет получать внутривенное контрастное вещество.

Контроль качества КТ-снимков будет осуществляться на нескольких уровнях. Каждый КТ снимок будет проверяться клиническим радиологом на предмет адекватности вдоха, отсутствие артефактов движения, а также включения всех компонентов снимка. В Диагностической клинике HealthCity специально обученный исследователь-радиолог проведет оценку снимков на предмет технической завершенности, соответствия протоколу, адекватности вдоха, присутствия двигательных артефактов. Наконец, стабильность измерений КТ будет мониториться на ежемесячной основе с использованием специального фантома.

Данные DICOM CT пациентов анонимно будут переданы в центр визуализации для архивирования и обеспечения качественного и количественного анализа. Визуализация нижней доли по КТ снимкам будет осуществляться с использованием стандартных референтных снимков. Визуальную оценку будут выполнять три врача-радиолога, (читатель 1, читатель 2, читатель 3). Читатели не будут знать клиническую и функциональную информацию о пациентах. Изображения будут представлены в случайном порядке, читатели не будут осведомлены о стадии заболевания пациента. Объемные КТ снимки на выдохе будут изучены после объемных КТ снимков на вдохе без ограничений в визуальном доступе. Визуализация будет предусматривать идентификацию присутствия эмфиземы и определение типа (центролобулярная, панлобулярная, смешанная, парасептальная с или без другого типа), а также идентификацию утолщения стенок дыхательных путей.

Научные данные свидетельствуют о том, что КТ грудной клетки с высокой разрешающей способностью способствует лучшему пониманию структурных изменений, лежащих в основе физиологических улучшений в течение ХОБЛ. Ранее, Craig J Galbán et al из Мичиганского университета, приспособили параметрическую карту отклика (PRM), метод анализа изображений основанный на вокселе, для оценки фенотипа ХОБЛ. Они проанализировали КТ сканы всего легкого, полученные при вдохе и выдохе у 194 лиц с ХОБЛ из исследования COPDGene. PRM определили степень функционального заболевания мелких дыхательных

путей (FSAD) и эмфиземы, а также на основе КТ сканов доказали концепт того что FSAD предшествует эмфиземе с увеличением тяжести ХОБЛ.

Было показано, что PRM является универсальным визуальным биомаркером, способным диагностировать степень распространения заболевания, фенотип, обеспечивая подробную пространственную и анатомическую информацию. Способность PRM дифференцировать между конкретными фенотипами ХОБЛ позволяет более точно диагностировать состояние отдельных пациентов, дополняя стандартные клинические методы.

Ряд других исследований, не только указывают на значимость комплексных измерений КТ в оценке влияния бронходилататоров, включая фармакологическое уменьшение объема легких, но также на дальнейшее понимание структурных изменений, лежащих в основе физиологических улучшений, вызываемых бронходилататорами.

## **Метаболический синдром**

Одной из задач данного исследования будет выявление метаболического синдрома и оценка его взаимосвязи с развитием ХОБЛ, а также с курением. О метаболическом синдроме может свидетельствовать повышение уровня глюкозы в крови натощак, а также отложение жира в области живота – абдоминальное ожирение, когда у женщины объем талии превышает 80 см, а у мужчины – больше 94 см. В связи с этим данное исследование будет предусматривать, помимо оценки роста и веса, определение окружности талии участников.

Помимо указанных параметров оценка метаболического синдрома будет осуществляться по следующим параметрам:

- Измерение артериального давления (более 130/85 мм рт. ст);
- Определение уровня гликозилированного гемоглобина в крови (HbA1C)
- Определение уровня глюкозы в плазме крови натощак ( $\geq 6,1$  ммоль/л);
- Определение уровня триглицеридов в крови ( $\geq 1,7$  ммоль/л);
- Определение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности ( $<1,0$  ммоль/л у мужчин;  $<1,2$  ммоль/л у женщин);
- Определение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ( $> 3,0$  ммоль/л)

## **Функции печени**

Одной из задач данного клинического исследования является выяснение взаимосвязи между ХОБЛ и нарушениями функции печени, выявляемым на основании оценки уровня ферментов АЛТ и АСТ, а также наличия антител к вирусу гепатита С и антигена вируса гепатита В, определение роли альфа-1-антитрипсина в развитии ХОБЛ.

Наличие вирусов гепатита В и С будут определяться на иммунохимическом анализаторе Cobas 4000 Automated Blood Chemistry and Immunochemistry Analyzer by Roche. В частности, будут определяться антитела к вирусу гепатита С и антиген вируса гепатита В.

Наиболее важным признаком нарушений функции печени при гепатитах является повышение активности ферментов аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансфераз, соответственно. Их уровень будет определяться с помощью биохимического анализатора Cobas 4000 Automated Blood Chemistry and Immunochemistry Analyzer by Roche. Эти ферменты попадают в кровь в результате разрушения печеночной клетки и поэтому косвенно отражают выраженность этого процесса. По степени повышения АЛТ и АСТ судят об активности гепатита. Если АЛТ повышено не более чем в 3 раза, говорят о мягком гепатите, в 3-10 раз -

гепатите умеренной активности, более чем в 10 раз - высокой активности заболевания. Так как АСТ может изменяться и при других заболеваниях внутренних органов, изменение АЛТ считают более специфичным для болезней печени.

Одной из возможных причин развития ХОБЛ при гепатитах является снижение выработки печенью белка альфа-1-антитрипсина, который участвует в формировании соединительной ткани легких. Для того чтобы проверить данное предположение в данном исследовании будет проводиться определение уровня в крови альфа-1-антитрипсина с помощью биохимического анализатора.

## **Критерии оценки ХОБЛ**

### **Основные**

Распространенность ХОБЛ среди лиц 35 – 59 лет среди курильщиков сигарет, тех кто бросил курить 1 – 5 лет назад и тех, кто не курит и ранее не курил на основании функциональной оценки состояния легких и структурных изменений (эмфиземы, воспалительных изменений и утолщения стенок больших и малых воздухоносных путей), идентифицируемых с помощью компьютерной томографии, а также стандартной спирометрии, симптомов одышки, нарушений переносимости физических нагрузок и хронического бронхита.

### **Второстепенные**

1. Распространенность в исследуемых группах так называемых “серых пациентов с ХОБЛ”, которые отражают то, в какой степени у курильщиков (в настоящем и прошлом) с нормальными показателями спирометрии имеют место признаки ХОБЛ, выявляемые на основании компьютерной томографии, а также нарушений функциональных показателей, респираторных симптомов и параметров качества жизни.
2. Параметры Оценочного теста ХОБЛ™ (САТ™), теста 6-минутной ходьбы, качества жизни, и другие показатели у лиц с нарушенными и сохраненными респираторными показателями.
3. Связь между ХОБЛ и нарушениями функции печени, выявляемым на основании оценки уровня ферментов АЛТ и АСТ, а также наличия антител к вирусу гепатита С и антигена вируса гепатита В. Роль альфа-1-антитрипсина в развитии ХОБЛ.
4. Взаимосвязь между ХОБЛ и метаболическим синдромом, оцениваемым по параметрам липидного обмена, а также уровню глюкозы и гликозилированного гемоглобина.
5. Взаимосвязь между факторами риска ХОБЛ (включая курение) и сердечно-сосудистыми нарушениями, выявляемыми на основе клинической оценки, электрокардиографии, оценки артериального давления.
6. Баллы опросников, касающихся состояния здоровья, в том числе, Оценочного теста ХОБЛ (САТ™), теста 6-минутной ходьбы и др. среди участников с диагнозом или симптомами ХОБЛ и без диагноза или симптомов ХОБЛ отдельно для каждой изучаемой группы.
7. Социально-экономический статус и демографические показатели; образование; семейное положение тех участников, которые, курят сигареты, которые бросили курить и которые в настоящее время не курят.

## **Другие**

1. Статус курения и количество пачко-лет.
2. Сопутствующие респираторные заболевания и принимаемые по их поводу препараты.
3. Другие (не респираторные) сопутствующие заболевания и принимаемые по их поводу препараты.
4. Связь между ИМТ (ожирение, избыточный вес, нормальный вес) и распространенностью хронических легочных заболеваний.

## **СБОР И УПРАВЛЕНИЕ ДАННЫМИ**

### **Обучение и координация**

Для обеспечения высокого качества исследования будет проведено обучение персонала, задействованного в исследовании. Обучение охватит пять основных тем:

1. проведение и интерпретация спирометрии,
2. Проведение и интерпретация электрокардиографии
3. сбор данных от участников исследования и ввод данных,
4. отбор участников исследования,
5. оценка безопасности и функциональное тестирование,
6. проведение специальных тестов, таких как Оценочного теста ХОБЛ™ (САТ™), теста 6-минутной ходьбы
7. компьютерная томография грудной клетки. После проведения тренинга будут оценены навыки проведения спирометрии.

Каждый координатор представит значения и кривые потоков, полученные при проведении спирометрии у трех субъектов. Обучение специалистов-радиологов будет проведено в диагностической клинике “ HealthCity. Оно будет включать предоставление словесных инструкций участникам исследования в стандартном виде, соблюдение протокола проведения компьютерной томографии и управление данными компьютерной томографии.

До начала рекрутинга участников исследования будут проведены обучающие тренинги с исследователями и другим вовлеченным в проект персоналом ( ассистенты, медицинские сестры), в ходе которых будет в тестовом режиме осуществлен сбор поведенческих и биологических данных, включая компьютерную томографию, проведено обучение по спирометрии и проведению бронходилатационного теста.

Сбор данных и клиническая оценка будет проводиться врачами исследователями на базе Академии профилактической медицины и персоналом центров персональной медицины HealthCity утвержденные Ученым Советом проекта (см. ниже). Диагностика будет включать результат спирометрии (ОФВ / ФЖЕЛ), бронходилатационный тест, тест шестиминутной ходьбы, тест на уровень кислорода в крови ЭКГ, уровень липидов в крови, а также другие тесты, чтобы оценить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Статистический анализ данных**

Окончательный план по статистическому анализу данных будет подготовлен после завершения протокола исследования. Для сравнения множества пропорций, а именно распространенности ХОБЛ в изучаемых группах, будет использована процедура Марасциуло. Для этой же цели, то есть анализа различий распространенности ХОБЛ в группах исследования, мы также будем использовать отношение распространенностей (prevalence ratios - PR), скорректированное с учетом пола, возраста и других смешивающих факторов. Группа респондентов, не имеющих опыта курения, будет рассматриваться в качестве референтной группы. Для подсчета скорректированных значений отношения распространенностей и их 95% доверительных интервалов будет использована негативная биномиальная регрессия.

Мы также используем анализ с учетом склонности (propensity score analysis) и другие многомерные методы для достижения баланса/учета смешивающих факторов.

Анализ данных с учетом пропущенных (отсутствующих) значений будет осуществлен при помощи множественной импутации (multiple imputation).

Статистический анализ будет проведен с использованием программы статистической обработки R (version 3.2.4). Уровень значимости (p-value) меньше 0,05 ( $p < 0,05$ ) будет рассматриваться как статистически значимый).

Все данные исследования будут храниться в ИТ отделе Академии профилактической медицины. Данные будут заноситься в он-лайн систему с веб-интерфейсом. Верификация и проверка критериев пригодности будет осуществляться через веб-приложение после подписи участником формы информированного согласия. Получение всех запланированных типов данных будет отслеживаться для каждого участника исследования. Если участник исследования вышел из исследования до его завершения (сбора всех данных), причина, по которой это произошло, будет указана в базе данных.

Все интервью будут проведены также в безопасной и конфиденциальной обстановке в отдельном кабинете. Все электронные файлы будут закодированы с использованием 128bit AES шифрования и защищены паролем на компьютере с помощью аппаратных и программных брандмауэров. Форма локатора, а также любые документы с идентифицирующей информацией, будут храниться в отдельной папке, помещаемой в запираемый шкаф.

Анализ данных будет производиться только в обобщенном виде. Все данные будут использоваться исключительно в исследовательских целях. Личности участников не будут раскрыты при анализе данных, представлении и публикации результатов исследования. Доступ к любой идентифицирующей информации будет ограничен: идентифицирующая информация не будет публиковаться и не будет содержаться в данных с открытым доступом.

При проведении исследования гарантируется соблюдение конфиденциальности всей персональной информации участников. Инициалы участников исследования не будут передаваться АПМ.

Клиническими исследователями или другими уполномоченными участниками исследования, предварительно прошедшими обучение регистрации необходимой информации, будет заполняться индивидуальная регистрационная карта (CRF). Регистрационные карты будут проверяться при каждом визите участников исследования в центры. Карты будут проверяться на предмет правильности заполнения до отправки в АПМ и КИО.

Правильность заполнения анкет проверяется интервьюером во время беседы с участниками исследования, затем они передаются в АПМ и КИО. Также в АПМ и КИО посредством системы хранения данных будут направляться результаты проведения спирометрии и ЭКГ.

Подробная инструкция по заполнению индивидуальных регистрационных карт будет предоставлена сотрудниками КИО во все центры проведения исследования.

С целью удаления ошибочных данных и расхождений в них, которые могут повлиять на конечный результат исследования, в соответствии с разработанными стандартами будет проводиться контроль над клиническими данными. Нежелательным явлениям и принимаемым лекарственным препаратам при помощи MedDRA (международный словарь нежелательных реакций, возникающих при применении лекарственных препаратов) сотрудниками КИО будет присваиваться индивидуальный шифр.

## **Процедуры по валидации**

АПМ предоставит каждому исследовательскому центру стандартное оборудование для спирометрии, с которым должен работать прошедший соответствующее обучение клинический исследователь и медицинский ассистент.

Перед началом проведения исследования инструктор по спирометрии каждого центра должен предоставить ученому совету исследования 3 результата спирометрии с целью проверки достоверности данных. Критерии оценки качества спирометрии приведены в Приложении 3.

При положительной оценке данных проб исследователи центров, проводящие процедуру спирометрии, получают сертификат, подтверждающий контроль качества и позволяющий им проводить данную процедуру.

В ходе исследования исследователи периодически должны предоставлять ученому совету исследования выборочные результаты спирометрии, данная процедура проводится с целью поддержания качества проведения процедуры. При обнаружении отклонений от стандартов членами ученого совета выдается распоряжение о прекращении проведения процедуры до момента устранения всех ошибок.

При регулярном выявлении нарушений работа исследовательского центра может быть прекращена. При необходимости исследователи будут проходить повторные тренинги по методике проведения спирометрии.

### **Анализ данных**

Данный раздел содержит информацию об основных анализах, описание которых будет представлено в плане статистического анализа (SAP). Любые отклонения от запланированных анализов будут описываться и обосновываться в финальной версии отчета о клиническом исследовании.

### **Критерии диагностирования ХОБЛ**

На основании этого показателя в 1997 г. в первой редакции Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) была предпринята первая попытка классификации заболевания. В документе оговаривалось, что приведенные стадии болезни должны восприниматься как очень общие указания на подходы к проводимой терапии. Последующие за первым изданием GOLD десять лет ознаменовались большим количеством исследований, посвященных особенностям патогенеза, патоморфологии, течения и лечения ХОБЛ.

Результатом многолетней работы стал первый пересмотр GOLD 2007 г., где были введены привычные нам 4 спирометрические стадии ХОБЛ (табл. 1). Следует отметить, что уже тогда обращалось внимание на то, что заболевание может иметь «некоторые значимые внелегочные проявления, которые могут вносить вклад в тяжесть течения ХОБЛ у конкретного больного», а также на то, что величина  $ОФВ_1$  должна рассматриваться лишь как показатель для спирометрической классификации, а не как маркер тяжести заболевания. Несмотря на это, рекомендации по оценке тяжести пациентов с ХОБЛ продолжали базироваться на степени ограничения скорости воздушного потока.

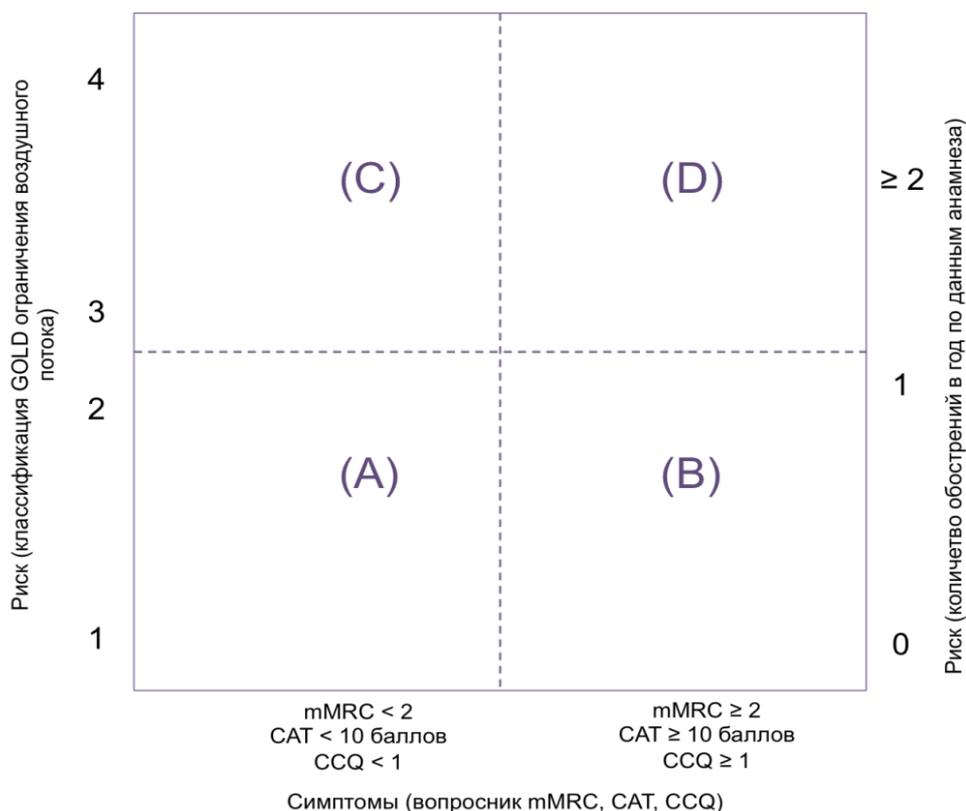
Главную роль в обосновании необходимости пересмотра классификации ХОБЛ сыграли проведенные за последние 5 лет рандомизированные исследования, показавшие слабую корреляцию между значением  $ОФВ_1$  и симптомами заболевания, ответом на терапию и прогнозом, выявившие также большую гетерогенность среди больных той или иной стадии ХОБЛ. На первый план в определении прогноза прогрессирующего снижения функциональных показателей, статуса здоровья и смертности выступают обострения заболевания.

Таблица 1 Спирометрическая классификация ХОБЛ (GOLD 2007)

Стадия тяжести ХОБЛ	Постбронходилатационное ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub> , % от должного
Легкое течение (I ст)	≤0,7 (70%)	≥ 80
Средней тяжести (II ст)	≤0,7 (70%)	50 - 80
Тяжелое течение (III ст)	≤0,7 (70%)	30 - 50
Очень тяжелое (IV ст)	≤0,7 (70%)	< 30

2011 г. издан новый пересмотр GOLD, в котором в определении тяжести ХОБЛ особая роль отведена частоте обострений, выраженности клинических проявлений ХОБЛ и сочетанным (сопутствующим) заболеваниям, способным утяжелять течение ХОБЛ. Разработана кардинально новая классификация тяжести ХОБЛ, опирающаяся на интегральную оценку симптомов (по шкалам mMRC (модифицированная шкала одышки Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale) и CAT (COPD Assessment Test, оценочный тест по ХОБЛ)), спирометрического показателя (ОФВ<sub>1</sub>), отражающего степень нарушения бронхиальной проходимости, а также анамнеза обострений (количество обострений за прошедший год) (рис. 1). Согласно этим критериям каждый пациент может быть отнесен к одной из четырех групп (условно называемым А, В, С, D). К примеру, категория А характеризуется низким индексом симптомов (CAT < 10, mMRC 0–1) и низким риском обострений (0–1 обострение в год), а также I–II степенью ограничения воздушного потока — ОФВ<sub>1</sub> > 50% от должного.

Рисунок 1. Интегральная оценка тяжести ХОБЛ



Соответственно этим категориям может быть сформулирован диагноз, отражающий следующие параметры:

- 1) низкий/высокий индекс симптомов;
- 2) низкий/высокий риск обострений;
- 3) степень нарушения бронхиальной проходимости (I–II, III–IV);
- 4) имеющиеся сопутствующие заболевания.

Все анализы будут проводиться при помощи методов описательной статистики. Непрерывные переменные будут описываться с указанием количества участников с достоверными /отсутствующими данными, средним значением, стандартным отклонением, медианой, 25- и 75-перцентилями, минимумом и максимум. Дополнительные показатели (квартили помимо медианы, коэффициент вариации и т.д.) рассчитываются по необходимости.

### **Правила обработки данных**

Для оценки точечной распространенности ХОБЛ на основании спирометрии в анализ будут включаться только оцениваемые результаты спирометрии.

Итоговый анализ будет включать всех участников, чтобы оценить другие цели исследования. Незаполнение опросников или невыполнение спирометрии не будет служить причиной для исключения участника из исследования или из итогового анализа.

Отсутствующие данные замещаться не будут.

Подробное описание методов обработки отсутствующих данных и методов анализа будет приведено в отдельном плане статистического анализа (SAP).

### **Размер выборки и расчет мощности\погрешности**

Цель исследования заключается в оценке истинной распространенности ХОБЛ на основе оценки легочной функции и структурных изменений (эмфизема, обструкция верхних и нижних дыхательных путей с утолщением), определенных компьютерной томографией (КТ) с высокой разрешающей способностью в дополнение к стандартным спирометрическим критериям, а также таким симптомам и состояниям, как одышка, наличие ограничений физической функциональности и хронический бронхит. Такой комплексный подход позволит осуществить объективное сравнение трех групп: (1) курильщиков обычных сигарет, (2) бывших курильщиков, которые бросили курить в течение последних 1 - 5 лет, и (3) людей, которые никогда не курили сигареты.

Важный исследовательский вопрос данного кросс-секционного исследования заключается в оценке количества так называемых “серых пациентов с ХОБЛ”, подавляющее большинство которых составляют курильщики или бывшие курильщики. “Серые пациенты с ХОБЛ” определены как лица без спирометрических признаков ХОБЛ, но имеющие признаки заболевания легких, которые могут быть идентифицированы на основе КТ высокого разрешения, а также уменьшения физической функциональности, качества жизни, а также наличия респираторных симптомов. Использование КТ высокого разрешения в дополнение к спирометрии и другим видам оценки функции легких поможет определить истинную распространенность ХОБЛ среди некурящих, курящих и тех, кто бросил курить. Распространенность ХОБЛ будет определяться на основе аномальной дыхательной функции, оцениваемой стандартными спирометрическими тестами, с помощью опросника оценки ХОБЛ, теста 6-минутной ходьбы, а также КТ грудной клетки с высокой разрешающей способностью, которая поможет выявить пациентов, легочные функции которых сохранены, но имеющих клинические симптомы заболевания легких.

### **Размер выборки**

Была использована следующая формула<sup>21</sup> для оценки размера выборки в одной группе:

$$n = [p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2)] \times \left[ \frac{2.8}{p_1 - p_2} \right]^2$$

где  $p_1$  и  $p_2$  – ожидаемые значения пропорций в первой и второй группах соответственно.

Цель: определить значимую разницу распространенности ХОБЛ в двух группах – среди курильщиков и тех, кто не имеет опыт курения.

Ожидаемая распространенность ХОБЛ среди тех, кто не имеет опыт курения: 4%<sup>25</sup>

Ожидаемое отношение распространенностей: 3

Уровень альфа: 0.05

Сила исследования: 0.8

Отношение размера выборки лиц под воздействием (курильщиков) к размеру выборки среди некурильщиков: 1:2

Необходимый минимальный размер выборки среди некурильщиков: 161

Предлагаемый размер выборки позволит выявить статистически значимую разность пропорций, ожидаемые значений которых были представлены выше:

1. Не курильщики, не имеющие опыт курения (N=200)
2. Курильщики обычных сигарет (N=500)
3. Бывшие курильщики (N=200)

Общий размер выборки: 900

Кросс-секционное исследование включает несколько групп, определяемых по статусу воздействия (курения). Таким образом, оно обладает отдельными характеристиками ретроспективного когортного исследования, в частности; дает возможность проводить сравнения между группами воздействия. При расчете требуемого размера выборки мы приняли во внимание именно эту возможность. Вместе с тем, исследование позволит с определенной точностью оценить распространенность различных состояний, характеризующих здоровье, в трех изучаемых группах. Расчет ожидаемых 95% доверительных интервалов для пропорций из двух выборок размером N = 200 и N = 500 приведен в следующей таблице.

Таблица. 95% доверительные интервалы для пропорций в выборках размером 200 и 500\*

Оценка размера пропорции	95% доверительный интервал для N=200	95% доверительный интервал для N=500
0.01	0.0012-0.0357	0.0033-0.0232
0.02	0.0055-0.0504	0.0096-0.0365
0.03	0.0111-0.0642	0.0169-0.049
0.05	0.0242-0.0900	0.0326-0.0729
0.07	0.0388-0.1147	0.0492-0.096
0.10	0.0622-0.1502	0.0751-0.1297

0.15	0.1035-0.2072	0.1198-0.1844
0.20	0.1469-0.2622	0.1658-0.2378
0.30	0.2374-0.3686	0.2601-0.3423
0.40	0.3315-0.4715	0.3568-0.4444
0.50	0.4287-0.5713	0.4553-0.5447

*\* Расчет основан на биномиальном распределении*

## **ОГРАНИЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ**

Успех исследования будет зависеть от качества проведения процедуры спирометрии. Для каждого исследовательского центра АПМ будет предоставляться стандартное оборудование для спирометрии, с ним будет работать прошедший соответствующее обучение врач-исследователь. В рамках данного проекта будут реализовываться мероприятия по обеспечению контроля качества проведения спирометрии. Тем не менее, некоторые участники все равно не смогут пройти обследование.

Определенные вопросы анамнеза будут предоставляться самими участниками исследования и не могут расцениваться как достоверные.

Общая картина по результатам исследования будет представлена только по городским жителям, поэтому она не будет отражать ситуацию по стране или другим областям.

## **ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

### **Одобрение Этического комитета и согласие субъекта**

Все процедуры в предлагаемом исследовании будут проводиться в соответствии с Приказом № 348 Министерства здравоохранения и социального развития Казахстана от 15 мая 2015г. Приказ № 348 включает в себя ряд важных поправок к первоначальному приказу № 697, регламентирующий клинические испытания в Казахстане. Эти поправки имеют отношение к предлагаемому исследованию, которое не квалифицировано как интервенционное исследование. По этой причине Этический комитет не требует наличия таких документов как Брошюра исследователя, данные доклинических исследований, договоры добровольного страхования и т.д. Кроме того, обязательство по представлению регулирующим органам отчетов о безопасности (SIOMS) не относится к предлагаемому исследованию. Отчеты о серьезных нежелательных явлениях (SAE) должны представляться исследователями спонсору и Этическому комитету в соответствии с клиническим протоколом.

Все участники предлагаемого исследования должны быть идентифицированы для получения с их стороны информированного согласия после утверждения протокола исследования Национальной комиссией по вопросам этики Министерства здравоохранения и социального развития и локальным этическим комитетом. Все записи, содержащие информацию о здоровье, должны обрабатываться и храниться в соответствии с законодательством Республики Казахстан о защите персональных данных. Вся личная информация, способная идентифицировать участника исследования, будет удалена из базы данных; демографическая информация будет анонимной в соответствии с казахстанскими нормативными требованиями, а также требованиями надлежащей практики и этической политики.

Процесс утверждения включает в себя следующие шаги:

Шаг 1 - Утверждение Медицинского научного совета Казахской академии питания для проведения клинического исследования. (предполагаемая дата конец июля-начало августа).

Шаг 2 – Клинический протокол исследования должен быть завершен в течение 15 календарных дней после получения утверждения Медицинского научного совета, то есть до конца июля и представлен Национальному комитету по этике при Министерстве здравоохранения и социального развития.

Шаг 3 - После того, как мы подаем все необходимые документы, Национальный комитет по этике, как ожидается, одобрит Клинический протокол к середине августа. После утверждения, уведомление будет направлено в Департамент науки и человеческих ресурсов Министерства здравоохранения и социального развития.

Работа по подготовке документов для получения разрешения Этического комитета и других необходимых разрешений будут включать следующие стадии:

- Разработка, пересмотр, завершение Протокола исследования,
- Разработка, пересмотр, завершение опросных форм для участников, их перевод на казахский язык ;
- Рассмотрение документов и консультации с ключевыми персонами;
- Разработка, рассмотрение, завершение и утверждение Руководства по мониторингу;
- Разработка формы информированного согласия (ICF) Шаблон, адаптировать его к нормативным требованиям, доработать и утвердить ICF;
- Подготовка, сбор и подача документов в регулирующие органы; подача документов и получения одобрения Научного совета и Комитета по этике

### **Конфиденциальность участников исследования**

Все данные, касающиеся проведения исследования расцениваются как конфиденциальные. Раскрытие конфиденциальной информации не проводится без предварительного письменного одобрения.

Участникам исследования гарантируется полная анонимность. Документы, содержащие информацию об участнике (например, медицинские записи) будут храниться с соблюдением всех правил конфиденциальности. Любая информация, раскрывающая информацию об участниках исследования, должна быть удалена исследователями с любых файлов. При заполнении регистрационной формы участникам исследования присваивается идентификационный номер. Связь между идентификационными номерами участников и информацией о них будет поддерживаться только в исследовательских центрах. Уполномоченная КИО создаст и будет поддерживать Список идентификационных номеров участников. Доступ к информации, по которой можно идентифицировать личность участников исследования для АПМ и других организаторов, включая спонсора исследования будет закрыт.

Предусмотрено архивирование первичной документации субъектов, а также всей документации в центрах и хранение ее в течение 15 лет после заключительного отчета или первой публикации результатов исследования. Доступ к подобным данным будет ограничен.

### **Конфиденциальность данных**

Для обеспечения безопасности данные будут сосредоточены в центральной базе данных. Из базы в любой момент можно будет получить все введенные в нее данные. В эту базу данных

будет предотвращено проникновение неуполномоченного персонала. Для каждого исследователя будет создан специфический профиль. Резервное копирование базы данных и файлов приложения будет осуществляться вне сервера, на котором располагается база данных исследования. Периодически будут делаться резервные копии, которые будут храниться за пределами этого сервера. Скопированные данные, которые хранятся в базе данных, будут передаваться в АПМ в конце исследования.

### **Конфиденциальность записей участников**

При подписании соглашения о конфиденциальности данных, исследователь соглашается, что АПМ или любой регуляторный орган имеет право на просмотр и/или копирование документов по исследованию для проверки указанных в них данных.

## ЛИТЕРАТУРНЫЕ ССЫЛКИ

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1(6077):1645-1648.
2. Friedlander AL, Lynch D, Dyar LA, et al. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.*2007;4(4):355–84.
3. Gelman, A. and Hill, J. (2007) *Data Analysis Using Regression and Multilevel / Hierarchical Models.* Cambridge University Press: Cambridge
4. Hersh CP, DeMeo DL, Reilly JJ, et al. Xenobiotic metabolizing enzyme gene polymorphisms predict response to lung volume reduction surgery. *Respir Res.* 2007;8:59.
5. Lindberg A, Bjerg A, Runmark E, Larsson LG, Lundback B. Prevalence and under-diagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2006;100 (2):264-272.
6. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006 Nov;61(11):935-9.
7. Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med.* 2003;97 (2):115-122.
8. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.*2007;370(9589):765–73.
9. Mohamed Hoesein FA, de Hoop B, Zanen P, et al. CT-quantified emphysema in male heavy smokers: association with lung function decline. *Thorax.* 2011;66(9):782-787.
10. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General.* Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG101>
12. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev.* 2009 Dec;18(114):213-21. doi: 10.1183/09059180.00003609. Review.
13. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, Kauczor HU, Bailey WC, DeMeo DL, Casaburi RH, Friedman P, Van Beek EJ, Hokanson JE, Bowler RP, Beaty TH, Washko GR, Han MK, Kim V, Kim SS, Yagihashi K, Washington L, McEvoy CE, Tanner C, Mannino DM, Make BJ, Silverman EK, Crapo JD; Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Investigators. *JAMA Intern Med.* 2015 Sep;175(9):1539-49. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2735
14. Silverman EK. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: do they contribute to disease progression? *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(8):586–90.
15. Supiyev A, Nurgozhin N, Zhumadilov Z, Sharman A, Marmot M, and Bobak, M. *BMC Public Health.* 2014 Jul 30; 14: 768: 10.1186/1471-2458-14-768

16. The 2004 United States Surgeon General's report: the health consequences of smoking. *NSW Public Health Bull.* 2004;15(5-6):107.
  17. Tylen U, Boijesen M, Ekberg-Jansson A, Bake B, Lufdahl CG. Emphysematous lesions and lung function in healthy smokers 60 years of age. *Respir Med.* 2000;94(1):38-43.
  18. Vehmas T, Kivisaari L, Huuskonen MS, Jaakkola MS. Effects of tobacco smoking on findings in chest computed tomography among asbestos-exposed workers. *Eur Respir J.* 2003;21(5):866-871.
  19. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 15;187(4):347-65. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP. Epub 2012 Aug 9. Review.
  20. Woodruff P, Graham Barr R, Bleeker E, et al for the SPIROMICS Research Group. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 374:1811-1821
  21. Gelman, A. and Hill, J. (2007) *Data Analysis Using Regression and Multilevel / Hierarchical Models.* Cambridge University Press: Cambridge
  22. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev.* 2009 Dec;18(114):213-21. doi: 10.1183/09059180.00003609. Review
  23. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax.* 2006 Nov;61(11):935-9.
  24. Patel BD, Coxson HO, Pillai SG, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:500-505
  25. Craig J Galbán et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nature Medicine* 18,1711–1715, 2012
  26. Tanabe, Muro, Oguma, et al. Computed tomography assessment of pharmacological lung volume reduction induced by bronchodilators in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Volume 9, Issue 4, 2012 pages 401-408
  27. Coxson, Nasute Fauerbach, Storness-Bliss, et al. Computed tomography assessment of lung volume changes after bronchial valve treatment. *Eur Resp J.* 2008; 32: 1443–1450;
  28. Lee, Lee, Kim, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Resp Med.* Volume 104, Issue 4, April 2010, Pages 542–549
  29. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-654
  30. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117
-