

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Гончаренко Ольга Владимировна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

14.01.25 – пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор А.В. Будневский

Воронеж – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1 Современные представления о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).....	12
1.2 Патогенез ХОБЛ.....	15
1.3 Общие принципы лечения ХОБЛ.....	18
1.4 Антиоксидантные свойства мелатонина.....	25
1.5 Роль мелатонина при ХОБЛ.....	28
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	35
2.1 Дизайн исследования.....	35
2.2 Характеристика больных.....	35
2.3 Методы исследования.....	42
2.4 Математические методы.....	47
Глава 3. Анализ показателей клинико-лабораторного, инструментально-го статуса, качества сна и качества жизни (КЖ) у больных ХОБЛ.....	49
3.1 Показатели клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна и КЖ у больных ХОБЛ (GOLD 2).....	49
3.2 Показатели клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна и КЖ у больных ХОБЛ (GOLD 3).....	53
3.3 Показатели клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна и КЖ у больных ХОБЛ (GOLD 4).....	56
3.4 Сравнительный анализ качества сна, про- и противовоспалительного профиля, уровня SP-D, уровня мелатонина в биологических средах у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4).....	60
3.5 Выявление зависимостей и степени статистической связи между изучаемыми параметрами по данным корреляционного анализа.....	71
3.6 Обсуждение полученных результатов.....	72

3.7 Выводы третьей главы.....	79
Глава 4. Оценка течения заболевания, клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна и жизни у пациентов с ХОБЛ в течение 1 года наблюдения.....	80
4.1 Показатели клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна, КЖ у пациентов с ХОБЛ в течение 1 года наблюдения.....	80
4.2 Выявление зависимостей и степени статистической связи между изучаемыми параметрами по данным корреляционного анализа через 1 год наблюдения.....	90
4.3 Прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна.....	91
4.4 Обсуждение полученных результатов.....	96
4.5 Выводы четвертой главы.....	103
Заключение.....	104
Выводы.....	106
Практические рекомендации.....	107
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	108
Литература.....	109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВОП (СВ) – врач общей практики (семейный врач)
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ИЛ-4, -6, -8, -10 – интерлейкин-4, -6, -8, -10
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КЖ – качество жизни
- ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
- СМП – скорая медицинская помощь
- СРБ – С-реактивный белок
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ФН – физическая нагрузка
- ФНО-альфа – фактор некроза опухолей-альфа
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- 6MWD – six-minute walk test
- CAT – COPD Assessment Test
- CCQ – Clinical COPD Questionnaire
- COPD – Chronic obstructive pulmonary disease
- FEV₁ – Forced Expiratory Volume in 1 second
- FEV₁/FVC ratio – индекс Тиффно
- FVC – Forced Vital Capacity
- GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
- ISI – Insomnia Severity Index
- mMRC – modified Medical Research Council dyspnea questionnaire
- Prog_ex_COPD – prognosis of exacerbation of COPD
- SGRQ – Saint George Respiratory Questionnaire hospital
- SP-D – сурфактантный белок D
- VAS – visual analog scale

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. В последние десятилетия хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь одним из наиболее распространенных хронических заболеваний легких, представляет важнейшую медико-социальную проблему, отличается широкой распространенностью, тенденцией к росту количества тяжелых форм заболевания, числа выхода на инвалидность и уровня смертности (Авдеев С.Н., 2010, 2017; Шмелев Е.И., 2011; Чучалин А.Г. и соавт., 2014; Купаев В.И. и соавт., 2016; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2017)).

Несмотря на интенсивное развитие инновационных медицинских технологий при ХОБЛ сохраняются недостаточная эффективность медикаментозной терапии, высокая стоимость лечения, неудовлетворительное качество жизни (КЖ) пациентов (Куваев В.С. и соавт., 2013; Урясьев О.М. и соавт., 2016; Авдеев С.Н., 2017; Клинические рекомендации: ХОБЛ, РРО, 2016; GOLD, 2017).

Недавние исследования выявили геропротекторы, которые могут открыть новые возможности для лечения ХОБЛ. Так, использование мелатонина может быть эффективным подходом к лечению ХОБЛ, предотвращая преждевременное старение легких (Milkowska-Dymanowska J. и соавт., 2017).

Одной из важных функций мелатонина, который синтезируется эпифизом, является антиоксидантная активность. Т.е. мелатонин выступает в роли фактора неспецифической защиты. Негативные эмоции при стрессе являются пусковым фактором. Мелатонин в свою очередь ослабляет эмоциональную реактивность (de Matos Cavalcante A.G. и соавт., 2012). Отрицательные последствия стресса – усиление процесса свободно-радикального окисления, перекисного окисления липидов, что ведет к повреждению мембран клеток (Kim G.D. и соавт., 2012). Хронический стресс неблагоприятно влияет на иммунную систему. У лиц с хроническим стрессом наблюдается выраженное снижение уровня Т-лимфоцитов (Gumral N. и соавт., 2009; Roth T., 2009). Ок-

сидативный стресс в период обострения ХОБЛ увеличивается, а уровень лейкоцитов, антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается (Cruz A., 2009).

Степень разработанности темы. При ХОБЛ имеются единичные исследования, касающиеся влияния мелатонина на клиническое течение заболевания, а комплексных исследований, оценивающих клинико-инструментальные показатели, уровень мелатонина в биологических средах, степень выраженности системного воспаления, уровень специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ (сурфактантного белка D (SP-D)), качество сна и жизни у пациентов, практически не проводилось.

Таким образом, представляется актуальным уточнение патогенеза ХОБЛ с учетом влияния мелатонина на частоту и тяжесть обострений, выраженность симптомов, динамику показателей спирометрии, характеризующих легочную функцию. Необходимо детально исследовать взаимосвязь между клиническим состоянием и уровнем специфических маркеров ХОБЛ, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Цель исследования – анализ качества сна, клинико-инструментальных и лабораторных показателей в зависимости от уровня мелатонина в биологических средах для прогнозирования течения заболевания и обоснования включения мелатонина в систему лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ХОБЛ.

Задачи исследования.

1. Исследовать качество сна у больных ХОБЛ с различной степенью тяжести бронхиальной обструкции (GOLD2-4) в зависимости от уровня мелатонина в биологических средах.

2. Оценить уровень биомаркеров системного воспаления, уровень сурфактантного белка D (SP-D) у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции и уровня мелатонина в биологических средах.

3. Проанализировать динамику клинического течения заболевания, инструментальных данных, уровня биомаркеров системного воспаления, сурфактантного белка D (SP-D), мелатонина в биологических средах (кровь, моча), качества жизни у пациентов с ХОБЛ в течение 1 года наблюдения.

4. Создать и апробировать прогностическую модель частоты обострений ХОБЛ у пациентов в зависимости от уровня мелатонина в биологических средах.

Научная новизна исследования.

1. Установлены основные взаимосвязи между уровнем мелатонина в биологических средах, качеством сна, биомаркерами системного воспаления, уровнем сурфактантного белка D (SP-D), клиничко-инструментальными показателями и качеством жизни пациентов с ХОБЛ.

2. Изучено клиническое течение заболевания, клиничко-лабораторный, инструментальный статус, уровень биомаркеров системного воспаления, сурфактантного белка D (SP-D) и мелатонина в биологических средах (кровь, моча), качество сна и жизни у пациентов с ХОБЛ с различной степенью тяжести бронхиальной обструкции в течение 1 года наблюдения.

3. Создана и апробирована прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у пациентов в зависимости от уровня мелатонина в биологических средах, уровня специфического биомаркера ХОБЛ и биомаркеров системного воспаления (положительное решение Роспатента от 09.01.2019 по заявке № 2018136195/14(059804) на выдачу патента на изобретение «Способ прогнозирования обострений хронической обструктивной болезни легких у пациентов с нарушением сна»).

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Низкий уровень мелатонина в биологических средах (кровь, моча), дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, низкий уровень сурфактантного белка D (SP-D) ассоциированы с поддержанием активности системного хронического воспаления, что негативно влияет на количество обострений, частоту визитов к врачу общей практики (семей-

ному врачу) (ВОП (СВ)), переносимость физических нагрузок и степень выраженности клинических симптомов, качество сна и качества жизни пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4).

Разработанный способ прогнозирования частоты обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна позволяет прогнозировать количество обострений заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года и может быть использован для коррекции терапевтических подходов у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования. Работа была выполнена на основе анализа данных 88 больных ХОБЛ, полученных в БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №4» (главный врач – С.В. Бредихин), БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №8» (главный врач – С.С. Попов), БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» (главный врач – И.Н. Банин) после получения информированного письменного добровольного согласия на обследование.

Клинические методы исследования с элементами анкетирования включали сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, оценку течения ХОБЛ по количеству обострений, частоте визитов к ВОП (СМ), вызовов скорой медицинской помощи (СМП), количеству госпитализаций за прошедший год; объективизацию клинических симптомов ХОБЛ по визуальной аналоговой шкале (visual analog scale, VAS), 4-балльной шкале mMRC (modified Medical Research Council), клиническому опроснику по ХОБЛ (the Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire, CCQ); объективизацию функционального статуса пациентов по 6-минутной шаговой пробе (six-minute walk distance, 6MWD); оценку субъективного качества сна по анкете оценки качества сна и индексу тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI); оценку степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья, самочувствие и повседневную жизнь пациентов по тесту CAT (COPD Assessment Test) и респираторному

опроснику больницы Святого Георгия (Saint George Respiratory Questionnaire hospital, SGRQ).

Инструментальные методы исследования включали исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью базовой методики – форсированной спирометрии, включающей измерение легочных объемов и емкостей, скоростных показателей легочной вентиляции при выполнении различных дыхательных маневров.

Лабораторные методы исследования проводились на базе лаборатории постгеномных исследований НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (директор – д.м.н. Д.А. Атякшин) и включали биохимический анализ венозной крови с определением уровней интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), ИЛ-4, ИЛ-10, уровня мелатонина и специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D); анализ мочи с определением уровня мелатонина.

Достоверность и обоснованность результатов подтверждаются обширностью первичного материала и его тщательным качественным и количественным анализом, системностью исследовательских процедур с использованием современных статистических методов обработки полученной информации.

Основные положения, выносимые на защиту.

1 Для больных ХОБЛ (GOLD 2-4) характерны нарушения сна от легкой степени до умеренной, коррелирующие с уровнем мелатонина в биологических средах и степенью тяжести бронхиальной обструкции.

2 Низкий уровень мелатонина в биологических средах (кровь, моча), дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, низкий уровень сурфактантного белка D (SP-D) ассоциированы с поддержанием активности системного хронического воспаления, что достоверно негативно влияло на количество обострений, частоту визитов к врачу общей

практики (семейному врачу) (ВОП (СВ)), количество госпитализаций, степень выраженности клинических симптомов ХОБЛ, качество сна и жизни пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4).

3 Через 1 год наблюдения у пациентов с ХОБЛ выявлено достоверное снижение уровня мелатонина в биологических средах (кровь, моча) на фоне усиления дисбаланса в системе про-и противовоспалительных цитокинов, что сопровождалось также снижением уровня сурфактантного белка D (SP-D), увеличением частоты обострений, визитов к ВОП (СВ), госпитализаций, более выраженной клинической симптоматикой заболевания, снижением толерантности к физическим нагрузкам (ФН), обусловившими ухудшение КЖ пациентов с ХОБЛ.

4 Прогностическая модель клинического течения ХОБЛ позволяет прогнозировать течение заболевания (высокий/низкий риск обострений) и проводить коррекцию лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) в зависимости от уровней мелатонина, сурфактантного белка D, возраста пациентов, данных оценочного теста САТ, уровня про-и противовоспалительных цитокинов.

Личный вклад автора: набор и рандомизация пациентов, сбор анамнеза, оценка и анализ результатов физикального, лабораторно-инструментального обследования пациентов, анкетирования, разработка и заполнение регистрационных карт, динамическое наблюдение за пациентами в течение 1 года, оценка, анализ, интерпретация получаемых данных, формулировка промежуточных и окончательных выводов, практических рекомендаций, математическая, статистическая обработка и анализ промежуточных и окончательных результатов исследования.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования апробированы и внедрены в лечебно-диагностический процесс БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» и учебный процесс на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им.

Н.Н.Бурденко Минздрава России, на кафедре терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Апробация работы. Основные результаты были доложены и обсуждались на расширенных кафедральных совещаниях кафедр факультетской терапии лечебного факультета и общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (2017-2018 гг.), XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2018), XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ (в том числе 3 – в журналах, индексируемых в аналитических базах данных Web of Science (Core Collection)) и Scopus.

Объем и структура диссертационной работы. Полный объем диссертационной работы составляет 124 страницы машинописного текста, в том числе 29 рисунков и 63 таблицы.

Работа содержит введение, обзор литературы, главы – материалы и методы исследования, 2 главы результатов исследования и их обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы. Литература содержит 150 наименований, в т.ч. 92 отечественных и 58 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о ХОБЛ

В последнее время ХОБЛ, которая относится к числу самых распространенных хронических заболеваний легких, стала представлять собой одну из важнейших медико-социальных проблем, отличающуюся широкой распространенностью, тенденцией к росту количества тяжелых форм заболевания, числа выхода на инвалидность и уровня смертности (Чучалин А.Г., 2007; Сергеева Е.В. и соавт., 2009; Урясьев О.М. и соавт., 2016; Авдеев С.Н., 2010, 2017; Бельских Э.С. и соавт., 2018; Loddenkemper R. et al., 2003; GOLD, 2017).

ХОБЛ – заболевание, которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока и являющееся следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие вдыхаемых повреждающих частиц или газов. Являющиеся неотъемлемой частью ХОБЛ обострения и коморбидные состояния, вносят значительный вклад в особенности клинической картины и прогноза данного заболевания (Чучалин А.Г., Авдеев С.Н. и соавт. 2016; GOLD, 2017).

Ежегодно во всем мире число больных ХОБЛ возрастает. По данным международных экспертов к 2020 году показатель численности больных ХОБЛ будет занимать 5 место в числе общей заболеваемости и 3 место в общей структуре смертности (Чучалин А.Г., 2007; Сергеева Е.В. и соавт., 2009; Loddenkemper R. и соавт., 2003).

По распространенности среди неинфекционных заболеваний по данным Всемирной Организации Здравоохранения, ХОБЛ занимает второе место в мире. По данным Исследования глобального бремени болезни, в 2016 г. распространенность ХОБЛ в мире была на уровне 251 миллиона случаев (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Resource electronic]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>).

На сегодняшний день в мире число больных ХОБЛ достигает 600 млн. (Loddenkemper R. и соавт., 2013).

На данный момент в России зарегистрировано более 2,4 млн. пациентов, страдающих ХОБЛ, но предполагается, что их реальное число может быть в 10,0-11,0 раз выше. Особую актуальность данной проблемы можно связать в первую очередь с широкой распространенностью табакокурения, ухудшением экологической обстановки, влиянием профессиональных вредностей, поздней диагностикой обструктивного синдрома (GOLD, 2017).

Потребление табака является основной предотвратимой причиной заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких.

В современном мире потребление табака вызывает более 5 миллионов смертей ежегодно при ожидаемом увеличении этого показателя до величины, более чем 8 миллионов смертей ежегодно к 2030 г (Отчет ВОЗ по глобальной табачной эпидемии, 2009).

По многочисленным оценкам экспертов курение в развитых странах вносит вклад в смертность около 60,0% женщин и 80,0% мужчин, в то время как в развивающихся странах этот показатель соответствует 20,0% женщин и 45,0% мужчин (Eisner M.D. и соавт., 2010; Lamprecht B. и соавт., 2011).

По данным Глобального опроса взрослого населения о пользовании табачными изделиями (Global Adult Tobacco Survey (GATS), проведенного в РФ в 2009 г., около, 39,1% (43,9 миллиона человек) взрослого населения РФ являются активными курильщиками табака. По данным этого исследования среди мужчин число активных курильщиков составляет 60,2% (30,6 миллиона), среди женщин – 21,7% (13,3 миллиона). В целом, 33,8% взрослого населения РФ практиковали ежедневное курение, причем из них было 55,0% мужчин и 16,3% женщин. Ежегодно общая численность активных курильщиков только увеличивается, а так же с каждым годом растет распространенность курения среди женщин.

По мере увеличения стажа курения все больше проявляется негативное влияние сигаретного дыма, так из 164 курящих в возрасте от 40 до 76 лет, ко-

торые приняли участие в проспективном исследовании, ХОБЛ была диагностирована в 22,0% случаев, причем через 3 года эта доля выросла на 16,3%, а среди обследованных с уровнем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОВФ_1$) $<90,0\%$ диагноз ХОБЛ был установлен у половины обследованных (44,8%) (Anthonisen N.R. и соавт. 2005; Кобякова О.С., Деев И.А., 2015).

По данным исследований, проведенных в рамках программы GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases), распространенность ХОБЛ среди взрослого населения Российской Федерации достигает 15,3%, а среди пациентов с симптомами со стороны дыхательной системы – 21,8%. Только 23,0% пациентов с диагностированной в рамках этого проекта ХОБЛ ранее имели установленный диагноз, в то время как более половины из них наблюдались по поводу «хронического бронхита» (Чучалин А.Г., 2014; Белевский А.С., Визель А.А. и соавт. 2015).

В настоящее время ХОБЛ относится к наиболее распространенным заболеваниям и развивается у 11,8 % мужчин и 8,5 % женщин в возрасте старше 40 лет (Овчаренко С.И., 2011; Buist A.S., 2007).

По данным ряда многочисленных международных исследований среди курящих мужчин и женщин этот показатель достигает 15,4% (Postma D.S., 2011; Kim D.K. и соавт., 2012, Foglio K. и соавт., 2012).

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о росте смертности от ХОБЛ (Feinlieb M. и соавт., 1989; Takigawa N. И соавт., 2007).

По прогнозам ВОЗ к 2030 году ХОБЛ будет являться 3-й причиной смерти в мире. С каждым годом от ХОБЛ умирает порядка 2,8 млн человек – это составляет 4,8% всех причин смерти. По оценкам 3,17 миллионов человек в мире умерли от этого заболевания в 2015 г., что составляет около 5,0% всех случаев смерти в мире в этом году (Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Resource electronic]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>).

Летальность от ХОБЛ в странах Европы значительно варьирует: от 0,2 на 100 тыс. населения в Швеции, Греции, Исландии и Норвегии до 80 на 100 тыс. на Украине и в Румынии (Чучалин А.Г. Айсанов З.Р. и соавт. 2014).

Увеличению числа смертности от ХОБЛ способствуют такие факторы, как ежегодный рост численности курильщиков (как активных, так и пассивных), демографическое старение населения, снижение доли смертности от некоторых других причин (в частности ишемической болезни сердца, инфекционных болезней).

Основными предикторами смертности больных ХОБЛ служат следующие факторы: нутритивный статус (индекс массы тела (ИМТ), тяжесть бронхиальной обструкции, физическая выносливость по данным теста с 6-минутной ходьбой и выраженность одышки, частота и тяжесть обострений заболевания, легочная гипертензия (Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. и соавт. 2014).

Необходимо отметить, что за последние 15-20 лет в среднем из 30-45 случаев ХОБЛ 5-7 диагнозов выставляется впервые (Пронина Е.Ю., 2011).

По мнению многих экспертов экономический ущерб от ХОБЛ и бронхиальной астмы более чем вдвое превышает затраты на их лечение.

В России экономический ущерб от ХОБЛ с учетом непрямых затрат, в т.ч. абсентеизма (невыхода на работу) и презентеизма (менее эффективной работой, связанной с плохим самочувствием) составляет 24,1 млрд руб. (Чучалин А.Г. Айсанов З.Р. и соавт. 2014).

Адекватное лечение может значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных, страдающих данным заболеванием (Будневский А.В., 2014, Провоторов В.М., 2011).

1.2. Патогенез ХОБЛ

К основным факторам риска развития ХОБЛ относят курение табака (как активное, так и пассивное), загрязнение воздуха (как атмосферное, так и

домашнее), частые инфекции нижних дыхательных путей, воздействие профессиональных вредностей таких как пыль, промышленные и химические поллютанты, а так же пары кислот и щелочей, генетические факторы, оксидативный стресс, коморбидность. Курение, как активное, так и пассивное, – лидирующая причина развития ХОБЛ (Макарова М.А., 2016).

Для ХОБЛ характерно увеличение числа макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+), а так же увеличивается уровень провоспалительных медиаторов. Наибольшую роль при ХОБЛ играют интерлейкин 8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), лейкотриен-В4. В свою очередь они обладают способностью к разрушению структуры легких и поддержанию нейтрофильного воспаления. Повреждение, вызываемое ими, в дальнейшем стимулирует воспаление посредством выброса хемотактических пептидов из межклеточного матрикса (GOLD, 2017).

Под влиянием провоспалительных цитокинов при ХОБЛ возникают остеопении, анемический синдром, депрессивные состояния, нарушения питания, а так же поражается сердечно-сосудистая система и скелетная мускулатура (апоптоз миоцитов) (Терехова Е.П., Терехов Д.В., 2014).

В связи с активацией макрофагов и нейтрофилов, увеличивается продукция активных форм кислорода и металлопротеиназ, что приводит к нарушению баланса протеазы-антипротеазы, разрушению альвеол, возникновению эмфиземы легких (Трофименко И.Н. и соавт., 2012; Абдуллаев Ш.А. и соавт., 2013; Tonnesen P. и соавт., 2013).

Зачастую дисбаланс системы «протеазы-антипротеазы» может являться следствием воспаления, которое индуцировано ингаляционным воздействием (Чучалин А.Г., Авдеев С.Н. и соавт. 2016).

Выделение в воздухоносных путях повышенного количества свободных радикалов или оксидативный стресс, обладает мощным повреждающим действием на все структурные компоненты легких, что приводит к необратимым изменениям легочной паренхимы, дыхательных путей, сосудов легких (Чучалин А.Г., Авдеев С.Н. и соавт. 2016).

В многочисленных исследованиях продемонстрировано что при воздействии табачного дыма в течение одного часа (экспериментальное пассивное курение) развивается закисление в дыхательных путях и запускаются процессы оксидативного стресса, которые сопровождаются значительными нарушениями функции легких (снижение ОФВ₁ и соотношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)) (Kostikas K, Minas M и соавт, 2013; Кобякова О.С., Деев И.А. и соавт. 2015).

Оксиданты активируют фактор NF-κB, способствующий экспрессии воспалительных генов, таких как ИЛ-8 и ФНО-альфа, и, соответственно, таким образом, усиливается воспаление.

Хроническое легочное воспаление, вызываемое оксидативным стрессом, в конечном итоге приводит к легочному фиброзу и ремоделированию легочной ткани. У пациентов, страдающих ХОБЛ, наблюдается дисбаланс оксидантно-антиоксидантного потенциала в сторону снижения антиоксидантной защиты (Demiralay R. и соавт., 2007; Sener G. и соавт., 2007).

Даже после отказа от курения реакции выделения в воздухоносных путях повышенного количества свободных радикалов сохраняются на длительный срок (более 3 месяцев), несмотря на субъективное улучшение состояния бывших курильщиков. Об этом свидетельствуют незначительные изменения в значениях концентрации оксида азота во выдыхаемом воздухе, уровня 8-изопростана, количества нейтрофилов мокроты, нитротирозина и матричной металлопротеиназы-8 через 1 и 3 месяца после отказа от курения и более высокое их значение в сравнении с некурящими (Louhelainen N, Ryttilä P и соавт., 2009; Кобякова О.С., Деев И.А. и соавт. 2015).

Воспаление слизистой оболочки дыхательных путей приводит к бронхиальной обструкции, что способствует развитию хронической дыхательной недостаточности и легочной гипертензии, а в дальнейшем к формированию хронического легочного сердца (Кароли Н.А. и соавт., 2011; Будневский А.В. и соавт., 2014; GOLD, 2017).

К патологическим изменениям, происходящим при ХОБЛ относят: увеличение объема и количества подслизистых желез; увеличение количества бокаловидных клеток; воспаление слизистой оболочки; эмфизему; нарушение соединения альвеол с мелкими дыхательными путями; легочную гипертензию; легочное сердце; системные проявления.

1.3. Общие принципы лечения ХОБЛ

Лечение больных ХОБЛ достаточно четко определено стандартами и клиническими рекомендациями, обосновано документами GOLD (пересмотр 2017) и многими систематическими обзорами Кокрановского сообщества (Белевский А.С., Визель А.А., 2015).

К основным направлениям лечебных мероприятий, осуществляющихся при ХОБЛ относят ряд пунктов (Низовцева О.А., 2014):

1. отказ пациента от курения;
2. снижение воздействия других этиологических факторов;
3. рациональную фармакотерапию (базисную терапию при стабильном состоянии больного и лечение обострений заболевания);
4. оксигенотерапию на поздних стадиях заболевания;
5. методы хирургического лечения по показаниям.

ХОБЛ – заболевание, которое возможно предотвратить и лечить, и снижение количества, длительности и тяжести обострений заболевания при этом – главная цель (GOLD, пересмотр 2017).

Существуют два основных направления в лечении ХОБЛ – это нефармакологическое воздействие (снижение влияния факторов риска; образовательные программы), а так же медикаментозное лечение.

Уменьшение влияния факторов риска развития ХОБЛ на больных, в том числе отказ от курения – неотъемлемая часть лечения ХОБЛ. По данным Всемирной организации здравоохранения на территории Российской Феде-

рации вклад курения в общую смертность составляет 17,1% (Оганов Р.Г. и соавт., 2009; Кобякова О.С., Деев И.А. и соавт. 2015).

В качестве подходов к лечению табачной зависимости выделяют три основных метода. К ним относятся поведенческий метод (короткая консультация, индивидуальное поведенческое консультирование, групповое консультирование – для лиц, желающих бросить курить и мотивационное консультирование для лиц не желающих отказываться от вредной привычки), а так же фармакологический и немедикаментозный (рефлексотерапия) методы (Гамбарян М.Г., Калинина А.М., 2012; Кобякова О.С., Деев И.А. и соавт. 2015).

Для пациентов с ХОБЛ антисмокинговые программы – один из компонентов ЛПР (Верткин А.Л. и соавт., 2011; Foulds J., 2011; Law M.R. и соавт., 2014).

Разработано три вида программ отказа от курения, в зависимости от мотивации пациента: короткая (от 1 до 3 мес.); длительная (от 6 до 12 мес.) и лечебная программа снижения интенсивности курения (Смирнов В.К. и соавт., 2010; Амиров Н.Б. и соавт., 2011; Буржубаева А.К. и соавт., 2011).

Существуют специальные тесты для оценки степени никотиновой зависимости. Например, широко известен тест Фагерстрема, состоящий из нескольких простых вопросов, с учетом ответов на которые можно подобрать правильную тактику успешного отказа от курения (Макарова М.А., 2016).

Для лечения никотиновой зависимости так же используются заместительные средства, которые содержат никотин в любой форме, по эффективности, достоверно превосходящие плацебо (GOLD, 2017).

Ключевым исследованием, которое изучает влияние эффектов лечения табачной зависимости на прогрессирование ХОБЛ, является Исследование здоровья легких (the Lung Health Study – LHS). В данном исследовании приняло участие 5887 курильщиков с легкой и умеренной ХОБЛ (GOLD 1-2). Пациенты были рандомизированы в 3 основные группы лечения. Наблюдение проводилось в течение 5 лет. В ходе анализа данных данное исследование продемонстрировало, что отказ от курения связан с более медленным

снижением функции легких, уменьшением риска госпитализации и общей смертности. Так в группе отказавшихся от курения, в отличие от продолжающих курить, снижение ОФВ₁ составило 34 мл/год, а смертность от всех причин за 5 лет в группе бросивших курение снизилась на 32,0% (Anthonisen NR, Connett JE и соавт, 1994; Кобякова О.С., Деев И.А. и соавт. 2015).

Полный отказ от курения облегчает симптомы болезни и продлевает жизнь. Лечение никотиновой зависимости актуально для всех пациентов, страдающих ХОБЛ.

Согласно отечественным и международным руководствам по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ групповое или индивидуальное обучение больных выходит на первый план в легочных программах реабилитации для достижения максимального результата лечебно-профилактических мероприятий (Старцева Я., 2011; Будневский А.В. и соавт., 2014; Чучалин А.Г. и соавт., 2014; Buist S.A., 2009; Bourbeau J., 2010).

В мире активно разрабатываются и внедряются в практическую деятельность программы группового или индивидуального обучения пациентов с ХОБЛ с оценкой клинической эффективности.

В работе Г.П. Ишмурзина (2015) была выявлена закономерность связи между обучением в школе ХОБЛ и влиянием на медико-экономические показатели. Было выявлено, что у больных с ХОБЛ через 3 месяца после обучения снизилось число госпитализаций, а так же число вызовов скорой медицинской помощи. Изменение общего числа госпитализаций и количества вызовов скорой медицинской помощи (СМП) в результате обучения пациентов приводит к снижению расходов системы здравоохранения на лечение больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Влияние обучения больных с ХОБЛ в школе ХОБЛ выразилось в экономии затрат системы здравоохранения на сумму 7 180,78 руб.

В работе С.А. Кожевниковой (2014) показана достоверно высокая клиническая эффективность применения группового обучения пациентов с ХОБЛ: через 12 месяцев статистически значимо снизилось число обострений

в 1,8, госпитализаций в 1,9 раз в год, уменьшилась выраженность симптомов заболевания, улучшились показатели психологического статуса и КЖ больных.

В результатах работы К. N. Fong и соавт. (2010) показано, что у больных ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести через 12 месяцев индивидуальных и групповых занятий достоверно снизились число обострений ХОБЛ, улучшилось общее самочувствие, увеличился уровень физической активности.

По данным исследований J. Reardon и соавт. (2011) после обучения пациентов с ХОБЛ была отмечена достоверно положительная динамика показателей течения заболевания. Число обострений ХОБЛ уменьшилось, улучшилась приверженность к проводимому лечению, снизилось число госпитализаций. Авторами был сделан акцент на обучении принципам самоконтроля и самоведения, была дана возможность консультирования пациентов по вопросам ХОБЛ со специалистами.

По результатам исследования А.Ю. Трофимовой и соавт. (2010) интерактивное обучение больных ХОБЛ через 1 месяц занятий положительно влияло на большинство показателей КЖ с длительным сохранением полученного эффекта, однако, который утрачивался без занятий к 6-му месяцу. На фоне проводимых занятий в течение 12 месяцев снизилось число обострений, длительность пребывания в специализированном стационаре в случае госпитализации.

Основой лечения уже сформировавшейся ХОБЛ является фармакотерапия. Основной целью базисной фармакотерапии является контроль симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, замедление темпов прогрессирования заболевания, предупреждение развития осложнений, снижение летальности, улучшение состояния здоровья и переносимости физической нагрузки (Низовцева О.А., 2014).

В лечении ХОБЛ в настоящее время используют два подхода:

1. Проведение базисной фармакотерапии при стабильном состоянии больного;

2. Лечение обострений заболевания.

Принципы ведения больных при стабильном течении ХОБЛ (Ноников В.Е., 2004; Гноевых Д.Д., 2011):

1. Бронходилататоры занимают центральное место в лечении ХОБЛ.
2. ГКС применяются по показаниям, преимущественно в ингаляционной форме, длительное применение системных ГКС не рекомендуется.
3. Показано ступенчатое увеличение объема терапии в зависимости от тяжести (стадии) ХОБЛ.
4. Для предотвращения инфекционных обострений в весенне-осенний период целесообразно проведение вакцинопрофилактики.
5. При II–III ст. хронической дыхательной недостаточности по показаниям проводят длительную нормобарическую кислородотерапию.
6. Целесообразно обучение пациентов и исключение факторов риска. Всем больным ХОБЛ показана респираторная и физическая реабилитация.

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает ингаляционные бронходилататоры, глюкокортикостероиды (ГКС), антибиотики, кислород и респираторную поддержку (схема 1) (GOLD, 2017; Авдеев С.Н., 2013).



Схема 1. Медикаментозная терапия обострений ХОБЛ

Бронходилататоры:

К основным рекомендациям по поводу терапии бронходилататорами относятся следующие положения (GOLD, 2017):

- Бронходилататоры являются основой симптоматического лечения ХОБЛ.
- Наиболее предпочтительно назначать бронходилататоры в виде ингаляций.
- Выбор между агонистом β_2 -адренорецепторов, антихолинергическим препаратом, теофиллином или комбинацией различных средств зависит от их доступности и индивидуального ответа на терапию и переносимости.
- Наиболее удобными являются длительно действующие ингаляционные бронходилататоры. Они дают более выраженный симптоматический эффект по сравнению с препаратами короткого действия.
- Комбинация бронходилататоров разных классов обеспечивает более высокую эффективность и снижение риска побочных эффектов по сравнению с увеличением дозы одного бронходилататора.

Кортикостероиды:

Для быстрого и эффективного купирования тяжелого и/или осложненного обострения ХОБЛ показано применение ГКС (Гноевых В.В., 2011).

Показано, что они не влияют на прогрессирующее снижение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ. Высокие дозы кортикостероидов (например, флутиказона пропионата 1000 мкг/сут) способны к повышению качества жизни пациентов и снижению частоты обострений ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (Емельянов А.В., 2004)

Ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа:

Одним из ключевых звеньев сложного и многогранного воспаления при ХОБЛ является фосфодиэстераза 4 типа. Это фермент, который регулирует метаболизм циклического аденозинмонофосфата в провоспалительных и иммунных клетках, а также способствует катализации перехода циклического

аденозинмонофосфата в его неактивную форму – аденозинмонофосфат (Айсанов З.Р. и соавт. 2011).

К группе препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 4 типа относят такой препарат как рофлумиласт, не обладающий прямой бронходилатирующей активностью, но увеличивающий $ОФВ_1$ у пациентов, получающих салметерол или тиотропиум (Fabbrì L., Calverley P. и соавт., 2009; GOLD, 2017;).

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом перекрестном исследовании с участием 38 больных ХОБЛ ($ОФВ_1$ в среднем составил 61,0% от должного) было показано, что назначение рофлумиласта (500 мкг 1 раз в сутки в течение 4 нед) приводит к уменьшению содержания в мокроте нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов, интерлейкина 8, эластазы нейтрофилов, эозинофильного катионного протеина и α 2макроглобулина, а также к уменьшению высвобождения ФНО-альфа из клеток крови (Айсанов З.Р. и соавт. 2011; Grootendorst D.C. и соавт., 2007).

Результаты ряда клинических исследований демонстрируют высокую эффективность рофлумиласта в отношении снижения многих провоспалительных маркеров, таких как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена (Авдеев С.Н., 2013; F. Sabatini и соавт., 2010; Field S.K., 2011).

Антибактериальная терапия при ХОБЛ показана больным, которые имеют признаки инфекционного процесса. К ним относят изменение характера мокроты, увеличение количества отделяемой мокроты, наличие повышенной температуры тела и др.

Оксигенотерапия является приоритетным направлением терапии острой дыхательной недостаточности при ХОБЛ. Цель оксигенотерапии – повышение PaO_2 до 60-65 mm Hg и $SaO_2 > 90,0\%$ (Siafakas, N.M. и соавт., 1995; Гнонвых В.В, 2011).

Антиоксиданты при ХОБЛ достоверно способствуют уменьшению обострений на фоне основной терапии бронходилататорами и глюкокортикоидами.

Вакцины:

Вакцинация против гриппа способствует предупреждению серьезных инфекций нижних дыхательных путей и смерти у больных ХОБЛ.

Некоторые штаммы вируса гриппа, например А/Н1N1 и А/Н5N1, способны к размножению в нижних отделах дыхательных путей. Они повреждают ткань легкого, приводят к формированию фиброза и тем самым значительно усугубляют имеющуюся у больного ХОБЛ дыхательную недостаточность (Дидковский Н.А. и соавт, 2006; Чебыкина А.В., Костинов М.П., 2012).

В докладе GOLD 2011 г. было рекомендовано проведение ежегодной вакцинации против гриппа всем пациентам с ХОБЛ, что достоверно снижает частоту обострений и смертности в данной группе риска на 50,0% (уровень доказательности А).

Согласно международным рекомендациям, для вакцинации против гриппа у больных ХОБЛ следует использовать сплит-вакцины и субъединичные вакцины (Маркова Т.П., 2004; Чебыкина А.В., Костинов М.П., 2012).

Несмотря на наличие отечественных и международных рекомендаций, реальные показатели вакцинации против гриппа у больных ХОБЛ остаются крайне низкими и не превышают 50,0% (Трибунцева Л.В. и соавт., 2013; Будневский А.В. и соавт., 2013).

1.4. Антиоксидантные свойства мелатонина

Мелатонин является нейрогормоном, регулирующим биоритмы организма, иммуно- и нейроэндокринные процессы (Будневский А.В., Цветикова Л.Н. и соавт. 2016).

Выступая посредником между пейсмекерным механизмом супрахиазматических ядер и периферическими органами, эпифиз при непосредственной помощи мелатонина, принимает участие в организации суточного периодизма и в регуляции циклических процессов (Мендель В.Э., Мендель О.И. 2010).

В рамках суточного ритма организма мелатонин поддерживает цикл сна-бодрствования, суточные изменения двигательной активности и температуры тела (Анисимов В.Н.. 2008).

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) является производным биогенного амина – серотонина, синтезирующегося из аминокислоты триптофана. Достоверно ясно, что мелатонин, образуясь в клетках эпифиза, секретруется в кровь, преимущественно в темное время суток, ночью, а на свету, в утренние и дневные часы, выработка гормона резко подавляется (Мендель В.Э., Мендель О.И. 2010).

В среднем, в организме взрослого здорового человека за день синтезируется около 30 мг мелатонина.

К одной из наиболее важных функций мелатонина относят антиоксидантную активность (Будневский А.В., Цветикова Л.Н. и соавт. 2016; Кветная Т.В., 2005).

В качестве антиоксиданта мелатонин действует повсеместно, проникая через все биологические барьеры (Мендель В.Э., Мендель О.И. 2010).

Основная направленность антиоксидантного действия мелатонина – это защита ядерной ДНК, протеинов и липидов. Защитное действие мелатонина способно проявляться в любой клетке живого организма и в отношении всех клеточных структур (Анисимов В.Н., 2007).

Механизм антиоксидантного действия этого гормона обусловлен способностью связывать свободные радикалы и экзогенные канцерогены. (Будневский А.В., Цветикова Л.Н. и соавт. 2016).

Одновременно через активацию ферментов мелатонин способен усиливать образование глутатиона, а так же стимулировать супероксиддисмутазу и каталазу. За счет этого баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами в итоге смещается в пользу антиоксидантов (Арушанян Э.Б., 2010).

В многочисленных исследованиях было показано, что мелатонин способен устранять H_2O_2 и синглетный кислород, одновременно с образованием

активных форм молекул кислорода. Так же каждая молекула мелатонина может поглощать два ОН-радикала и генерировать в качестве продукта циклический 3-гидроксимелатонин (Tan D.X., Manchester L.C. и соавт., 2001; Беспятых А.Ю., Бродский В.Я. и соавт. 2009).

В ряде исследований было показано, что в основе защитных эффектов мелатонина лежит его способность уменьшать образование NO и поглощать ONOO – и связанные с ним радикалы. Таким образом, при поглощении NO мелатонин способен косвенно ограничивать окислительный стресс (Беспятых А.Ю., Бродский В.Я. и соавт. 2009).

Мелатонин также косвенно влияет на повышение активности некоторых антиоксидантных ферментов и снижение активности прооксидантных ферментов, в частности 5- и 12-липооксигеназ и NO-синтазы (Данилов А.Б., Курганова Ю.М., 2013).

Рядом экспериментальных исследований доказано, что мелатонин обладает значительно большей активностью в отношении нейтрализации агрессивного гидроксил-радикала по сравнению с такими антиоксидантами, как глутатион и маннитол. При нейтрализации пероксильных радикалов мелатонин оказывается в 2 раза активнее витамина Е (Анисимов В.Н., 2007).

Выявлено, что вторичные и третичные метаболиты мелатонина (например 6-ОНМ) тоже являются эффективными поглотителями свободных радикалов (Maharaj D.S. и соавт, 2002; Беспятых А.Ю., Бродский В.Я. и соавт. 2009).

Таким образом, даже если сам мелатонин при нейтрализации токсических веществ или радикалов превращается в 6-ОНМ, 6-ОНМ так же, как и его предшественник способен связывать свободные радикалы (Tan D.-X. и соавт, 2007; Беспятых А.Ю., Бродский В.Я. и соавт. 2009).

Экзогенный мелатонин способствует нормализации интенсивности окислительного стресса и уменьшению выраженности одышки при ХОБЛ, а так же ингибирует фосфорилирование киназы ERK и экспрессию Sp1, снижает уровень 8"изопростана в 1,6 раза. Мелатонин способен эффективно по-

давливать экспрессию MUC5AC, что связывают с ингибированием фосфорилирования сигнального пути MAPK (Будневский А.В., Цветикова Л.Н. и соавт., 2016).

Недавние исследования выявили геропротекторы, которые могут открыть новые возможности для лечения ХОБЛ. Так, использование мелатонина может стать достаточно эффективным подходом к лечению ХОБЛ, предотвращая преждевременное старение легких.

1.5. Роль мелатонина при ХОБЛ

В связи с наличием способности мелатонина к регуляции биоритмов организма и иммуно-и нейроэндокринных процессов одним из основных терапевтически значимых направлений, которое связано с его применением в медицине, является использование препаратов мелатонина для нормализации нарушений сна и предупреждения/лечения десинхронозов, которые обусловлены нарушением светового режима (Мендель В.Э., Мендель О.И. 2010).

Нарушение суточного ритма секреции мелатонина приводит к значительным изменениям высшей нервной деятельности (Corpas R. и соавт., 2018).

Способность мелатонина индуцировать наступление сна может быть опосредована блокадой циркадного механизма, поддерживающего уровень бодрствования. Подобное действие мелатонина реализуется через MT1-рецепторы супрахиазматических ядер (Датиева В.К., Ляшенко Е.А., 2015).

Снотворные свойства мелатонина тесно связаны с его хронотропной активностью, с формированием основополагающего суточного биоритма. Нормализации сна способствуют имеющиеся у мелатонина два вида активности: противотревожная и анксиолитическая. Прием мелатонина вызывает чувство успокоения и способствует понижению тревожности (Мендель В.Э., Мендель О.И. 2010).

Употребление мелатонина также является необходимым для восстановления эффективности ночного сна и преодоления инсомнии, а так же во время отдыха и восстановления сил у людей, работающих в ночное время суток (Sadeghniaat-Haghighi K. и соавт. 2008; Беспятых А.Ю., Бродский В.Я. и соавт. 2009).

Изменение уровня мелатонина может обуславливать многие возрастные изменения организма и появление ассоциированных с возрастом заболеваний (Devore E.E. и соавт., 2016).

Мелатонин способен оказывать нормализующее воздействие при ишемических повреждениях тканей, заболеваниях печени, сердечно-сосудистой и нервной систем, вызванных токсинами, оксидативным стрессом (Ohta Y. и соавт., 2003), а также при развитии апоптоза (Chang C.C. и соавт., 2018).

ХОБЛ, являясь одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, нередко может сопровождаться такими осложнениями, как нарушения сна (Budhiraja R. и соавт., 2012).

Нарушение сна считается одним из важных факторов, которые определяют качество жизни. Диссомнические расстройства встречаются у каждого третьего пациента в старших возрастных группах (Будневский А.В., Попова А.Н., 2015).

Определению качества жизни пациентов с ХОБЛ и объективизации их ментального статуса в настоящее время уделяется все больше внимания. Это определяется тем, что долгосрочные надежды, которые возлагаются на поддерживающую терапию таких больных, связаны, прежде всего, с социальной и функциональной их реабилитацией (Федосенко С.В., Кириллова Н.А., 2011).

По данным ряда авторов, проблемы со сном разной степени выраженности определяются у 30,0-50,0% больных ХОБЛ.

Пациенты жалуются на проблемы с засыпанием, ночные пробуждения, непродолжительный и поверхностный сон, короткую стадию глубокого сна, фрагментацию сна, повышенную двигательную активность во сне, чувство

усталости и неполноценного сна после пробуждения (Будневский А.В. и соавт., 2016).

Отмечено, что степень выраженности нарушений качества и продолжительности сна тем больше, чем тяжелее течение ХОБЛ (Hynninen M.J. и соавт., 2013).

Мелатонин является нейрогормоном, регулирующим биоритмы организма, иммуно- и нейроэндокринные процессы. В рамках суточного ритма организма мелатонин поддерживает цикл сна-бодрствования, суточные изменения двигательной активности и температуры тела (Анисимов В.Н., 2008).

При нарушении суточного ритма секреции мелатонина происходят значительные изменения высшей нервной деятельности. Ряд возрастных изменений могут быть обусловлены изменениями уровня мелатонина, в том числе, заболеваний ассоциированных с возрастом (Князькин И.В., 2008).

В исследовании Поповой А.Н. (2015) было выявлено, что применение мелатонина для коррекции нарушений сна у больных ХОБЛ II-III стадии в пожилом возрасте позволяет повысить эффективность терапии ХОБЛ. Таким образом, снижается частота обострений, количество амбулаторных визитов к ВОП, а так же на фоне терапии мелатонином наблюдалось достоверное изменение психологического статуса, которое проявлялось в виде снижения уровня тревожности (реактивной и личностной), уровня депрессии и повышения качества сна.

У пациентов с ХОБЛ часто наблюдается бессонница. При этом коррекция сна традиционными бензодиазепинами может усилить гипоксемию ночью, а в тяжелых случаях привести к дыхательной недостаточности (Roth T., 2009).

Известно, что рамелтеон, агонист рецептора мелатонина MT(1)/MT(2), показан для лечения бессонницы при ХОБЛ. M. Kryger и соавт. (2009) у пациентов с ХОБЛ на фоне рамелтеона в дозе 8 мг и плацебо в течение 5-10 ночей, за 30 мин до полисомнографического мониторинга не обнаружили зна-

чительного изменения SaO₂ в течение всей ночи. Однако, возросло общее время сна (389,0 против 348,4 мин, $p = 0,019$), эффективность сна (81,0 против 72,6%, $p = 0,019$), и уменьшилось времени ожидания сна (23,1 против 56,9 мин, $p = 0,051$). Применение рамелтеона в дозе 16 мг (в 2 раза превышает рекомендуемую терапевтическую дозу) не показало клинически значимые или статистически значимые эффекты на оксигенацию и ФВД на фоне улучшенного качества сна у больных ХОБЛ.

А. Halvani и соавт. (2013) приводят данные рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования влияния мелатонина на сон и ФВД при ХОБЛ. В исследовании приняли участие 25 пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести, которые получали 3 мг мелатонина ($n = 12$) и плацебо ($n = 13$), перорально в виде разовой дозы, за 1 ч перед сном в течение 21 дня. Качество сна оценивалось по индексу качества сна Питтсбурга (PSQI) и дневная сонливость измерялась по шкале сонливости Эпворта (Epworth). Уровень выполнения упражнений были оценены с помощью спирометрии и 6MWD. После терапии мелатонином значительно улучшились показатели PSQI, особенно время ожидания сна и продолжительность сна, однако не было обнаружено различий в дневной сонливости, ФВД и уровне выполнения упражнений. Авторы сделали выводы о том, что мелатонин может улучшать качество сна при ХОБЛ.

Использование мелатонина может быть эффективным подходом к лечению ХОБЛ, предотвращая преждевременное старение легких (Milkowska-Dumanowska J. и соавт., 2017).

В период обострения ХОБЛ происходит уменьшение активности ГП, ГР, каталазы, уровня мелатонина, лейкоцитов, pO₂ и увеличение количества МДА, эозинофилов, активности СОД по сравнению с данными стабильного периода. Оксидативный стресс в период обострения больных ХОБЛ увеличивается, в то время как уровень антиоксидантных ферментов и мелатонина снижается (Gumral N. и соавт., 2009).

У пациентов с ХОБЛ на фоне приема мелатонина (3 мг/сут) в течение 3-х месяцев, A.G. de Matos Cavalcante и соавт. (2012) наблюдали снижение 8-изопростана в 1,6 раза ($p = 0,01$), а также уменьшение выраженности одышки без существенных изменений ФВД при выполнении физических упражнений. 8-изопростан образуется при неферментативном окислении фосфолипидов клеточных мембран, служит надежным маркером уровня оксидативного стресса в организме. У пациентов, получавших плацебо отмечалось увеличение ИЛ-8. Авторы предположили, что прием мелатонина нормализует интенсивность оксидативного стресса и одышку при ХОБЛ.

G.D. Kim и соавт. (2012) установили, что акролеин-индуцированной синтез ИЛ-8 в фибробластах лёгких человека сопровождается повышением уровня фосфорилирования протеинкиназ АКТ (семейство серин-треониновых протеинкиназ (RAC – serine-threonine-protein kinase) продуктов генов с названием akt; другие названия АКТ: PKB и PKB/АКТ, где PKB (protein kinase B, протеинкиназа B) и внеклеточной регулируемой киназы (ERK1/2). Мелатонин подавляет акролеин-индуцированной синтез ИЛ-8 в этих клетках через ингибирование сигнального пути PI3K/ АКТ и ERK1/2. Киназа АКТ1 является ключевым ферментом сигнального пути PI3K/АКТ и вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток.

При введении мелатонина мышам (10 или 20 мг/кг, внутривенно за 1 ч до воздействия сигаретного дыма) заметно уменьшалось количество нейтрофилов, провоспалительных медиаторов, миелопероксидазы и муцина MUC5AC. Мелатонин ингибирует фосфорилирование киназы ERK и экспрессию Sp1 (specificity protein 1 – фактор транскрипции человека, регулирует множество генов) (Shin I.S. и соавт., 2015).

В экспериментальном исследовании на крысах было также установлено, что мелатонин ослабляет воспаление дыхательных путей через сиртуин 1 (SIRT1)-зависимое ингибирование NLRP3 инфламмосомы (inflammasome – особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, ассоциированный с

хроническим воспалением) и ИЛ-1 β , оказывая защитное действие против ХОБЛ (Peng Z. и соавт., 2018).

Легочный фиброз является необратимым ответом и важной особенностью ХОБЛ. N.R. Shin и соавт. (2017) исследовали влияния мелатонина на развитие фиброза при ХОБЛ мышей. Мышей подвергали воздействию сигаретного дыма в течение 1 часа в день (8 сигарет в день) с 1-го дня до 7 день. Мелатонин (10 или 20 мг/кг) вводили внутривентрально за 1 ч до воздействия сигаретного дыма. Мелатонин уменьшал количество воспалительных клеток в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, ингибировал экспрессию TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1 – трансформирующего ростового фактора β 1), коллагена I, подавлял повышенную экспрессию фиброзных медиаторов в ткани легких, подвергнутых воздействию сигаретного дыма. Помимо этого, совместное введение мелатонина и ингибиторов TGF- β 1 вело к более выраженному эффекту подавления фиброзных процессов. Таким образом, мелатонин подавляет фиброзные реакции, вызванные сигаретным дымом, посредством ингибирования TGF- β 1.

I.S. Shin и соавт. (2014) исследовали воздействие мелатонина на синтез муцина MUC5AC у пациентов с ХОБЛ. Мелатонин значительно сокращал уровень мРНК и белка MUC5AC, уровень ИЛ-6, а также фосфорилирование MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы), в том числе ERK1/2, JNK и P-38 на фоне воздействия эпидермального фактора роста. Применение комбинации мелатонина и ингибитора MAPK более эффективно подавляет фосфорилирование MAPK, чем использование только ингибитора MAPK, что приводит к снижению экспрессии MUC5AC. Сигнальные пути MAPK представляют собой группу мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы. Мелатонин эффективно подавляет экспрессию MUC5AC. Такие эффекты могут быть тесно связаны с ингибированием фосфорилирования MAPK. Результаты исследования показывают,

что мелатонин может представлять собой потенциальное лекарственное средство в терапии ХОБЛ.

При обострении хронической обструктивной болезни легких наблюдается интенсификация оксидативного стресса и понижение уровня лейкоцитов, антиоксидантных ферментов и мелатонина. Экзогенный мелатонин нормализует процессы свободнорадикального окисления при ХОБЛ, а также уменьшает выраженность одышки, снижает уровень 8-изопростана, ингибирует фосфорилирование киназы ERK и экспрессию Sp1, подавляет экспрессию MUC5AC. Мелатонин значительно улучшает качество сна у больных ХОБЛ с сопутствующим нарушениями сна. Значительный антиоксидантный эффект, иммуномодуляторная активность и биогенная природа мелатонина свидетельствуют о перспективности применения данного гормона в терапии ХОБЛ, а также при нарушении сна у пациентов с ХОБЛ, что обусловило актуальность настоящего исследования.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа на базе БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №4» (главный врач – С.В. Бредихин), БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №8» (главный врач – С.С. Попов), БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» (главный врач – И.Н. Банин).

Исследование состояло из **трех этапов**:

Первый этап – клинико-инструментальное обследование больных ХОБЛ (n=88) (GOLD 2-4), оценка качества сна и жизни, уровня биомаркеров системного воспаления, уровня мелатонина в биологических средах, уровня специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D.

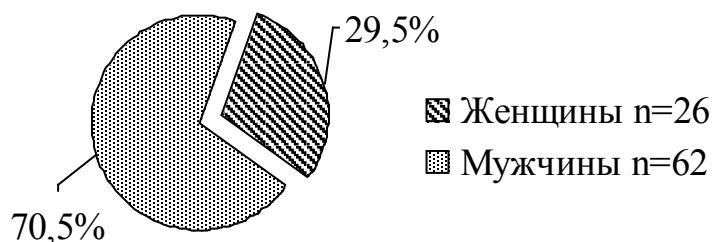
Второй этап – анализ клинического течения заболевания, переносимости физических нагрузок, качества сна и жизни в зависимости от степени тяжести заболевания, степени выраженности хронического системного воспаления, уровня мелатонина в биологических средах, уровня специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D.

Третий этап – создание и апробация прогностической модели клинического течения ХОБЛ в зависимости от степени выраженности хронического системного воспаления, уровня мелатонина в биологических средах, уровня специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D.

2.2. Характеристика больных

В исследование включено 88 человек (62 мужчины и 26 женщин) с диагнозом ХОБЛ (GOLD 2-4), группа D, «фенотип с частыми обострениями»,

вне обострения в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст $68,61 \pm 0,72$ лет) (рис. 1).



Примечание. Здесь и в последующих рисунках n – число пациентов

Рис. 1. Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2-4), включенные в исследование

Диагноз «Хроническая обструктивная болезнь легких» был выставлен на основе наличия факторов риска (в первую очередь, табачного дыма), комплексной оценки симптомов заболевания, объективизации симптомов обструкции по данным объективного обследования и подтвержден результатами исследования ФВД в соответствии рекомендациям GOLD, 2017.

На основе клинических данных о пациентах: количестве обострений ХОБЛ за год, степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья пациентов по результату теста САТ, степени тяжести одышки по результату вопросника mMRC, спирометрической классификации оценивался риск обострений ХОБЛ в соответствии рекомендациям GOLD, 2017 (табл. 1).

Таблица 1

Группы больных ХОБЛ (Чучалин А.Г., 2017)

Группа больных	Характеристика	Спирометрическая классификация	Число обострений за год	mMRC-шкала одышки	САТ-тест оценки симптомов ХОБЛ
A	Низкий риск обострений. Мало симптомов	GOLD 1–2	≤1	0–1	<10
B	Низкий риск обострений. Много симптомов	GOLD 1–2	≤1	≥2	≥10
C	Высокий риск обострений. Мало симптомов	GOLD 3–4	≥2	0–1	<10
D	Высокий риск обострений. Много симптомов	GOLD 3–4	≥2	≥2	≥10

В результате интегральной оценки полученных данных все пациенты были отнесены в группу D – «высокий риск», «больше симптомов».

Все пациенты с точки зрения фенотипирования заболевания соответствовали «фенотип с частыми обострениями», т.е. частые обострения (более 2-х в год).

В исследование не включали пациентов моложе 40 и старше 80 лет с обострением заболевания, хронической сердечной недостаточностью II стадии и более, бронхиальной астмой, тяжелыми другими сопутствующими заболеваниями и их осложнениями.

Схемы индивидуально подобранной фармакологической терапии включали препараты 1-го ряда: 1-я схема – ингаляционный ГКС + длительнодействующий β_2 -агонист и длительнодействующий антихолинэргический препарат; 2-я схема – длительнодействующий антихолинэргический препарат. В качестве альтернативных препаратов рассматривались: 1-я схема – ингаляционный ГКС + длительнодействующий β_2 -агонист и ингибитор фосфодиэстеразы-4; 2-я схема – длительнодействующий антихолинэргический препарат и длительнодействующий β_2 -агонист; 3-я схема – длительнодействующий антихолинэргический препарат и ингибитор фосфодиэстеразы-4 (Чучалин А.Г., 2017).

Научно-исследовательская работа одобрена на:

- заседании проблемной комиссии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол №1 от 12.10.2015г.;
- заседании этического комитета ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол №6 от 13.11.2015г.;
- заседании ученого совета лечебного факультета ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол №4 от 24.11.2015г.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

При включении в исследование и в процессе его проведения на каждого больного заполнялась регистрационная карта, содержащая сведения об информированном согласии, дате обследования и номере визита, паспортных данных; анамнезе жизни; факторах риска и анамнезе ХОБЛ, проводимой фармакологической терапии, результатах объективного, инструментального, лабораторного обследования, результатах оценочных тестов.

На первом этапе исследования по данным комплексного клиничко-инструментального обследования 88 пациентов диагностирована ХОБЛ (GOLD 2) у 31 человека (35,2%), ХОБЛ (GOLD 3) у 29 человек (33,0%) и ХОБЛ (GOLD 4) у 28 человек (31,8%) (рис. 2).

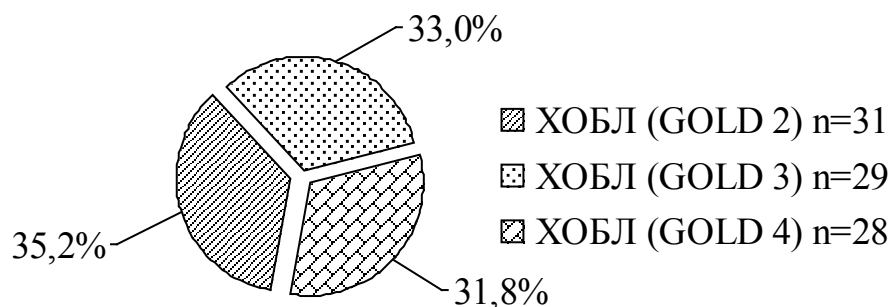


Рис. 2. Распределение пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Характеристика пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), включенных в исследование, отражена в табл. 2.

Таблица 2

Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2-4), включенные в исследование

Показатели	n=88
Женщины/Мужчины, n (%)	26 (29,5) / 62 (70,5)
Средний возраст, лет	68,61±0,72
Высшее образование, n (%)	55 (62,5)
Среднее образование, n (%)	33 (37,5)
Работающие, n (%)	27 (30,7)

Показатели	n=88
Неработающие, в т.ч. на пенсии, n (%)	61 (69,3)
Замужем, женат, n (%)	53 (60,2)
Одинок, n (%)	35 (39,8)
Курящие, n (%)	19 (21,6)
Курившие в прошлом, n (%)	62 (70,5)
Никогда не курившие, n (%)	7 (7,9)

Примечание. Здесь и в последующих таблицах n – число пациентов; % – процент случаев, количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней.

Табл. 2 демонстрирует, в общей группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) преобладали лица с высшим образованием. Процент неработающих пациентов, в т.ч. лиц на пенсии, был выше и составил 69,3%. Категория пациентов, состоящих в браке, превышала категорию одиноких на 20,4%. Курительный статус в общей группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) распределился следующим образом – в настоящее время курят 19 (21,6%) человек, бросили курить на настоящий момент 62 (70,5%) человек, никогда не курили 7 (7,9%) пациентов.

На втором этапе исследования ХОБЛ было сформировано 3 группы.

1-ая группа – 31 человек (22 мужчины и 9 женщин; средний возраст – $67,42 \pm 1,38$ лет) с диагнозом ХОБЛ (GOLD 2).

2-ая группа – 29 человек (19 мужчины и 10 женщин; средний возраст – $68,83 \pm 1,21$ лет) с диагнозом ХОБЛ (GOLD 3).

3-я группа – 28 человек (21 мужчины и 7 женщин; средний возраст – $69,71 \pm 1,09$ лет) с диагнозом ХОБЛ (GOLD 4).

Между группами пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), включенных в исследование, статистически достоверных ($p < 0,05$) различий по полу, возрасту выявлено не было (табл. 3, рис. 3).

Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели \ Пациенты с ХОБЛ	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Женщины, n (%)	9 (10,2)	10 (11,4)	7 (7,9)
Мужчины, n (%)	22 (25,0)	19 (21,6)	21 (23,9)
	$\chi^2=0,62; p=0,8915$		
Возраст, лет	67,42±1,38	68,83±1,21	69,71±1,09
	F=0,58; p=0,4481		
		F=0,30; p=0,5881	
	F=1,65; p=0,2035		

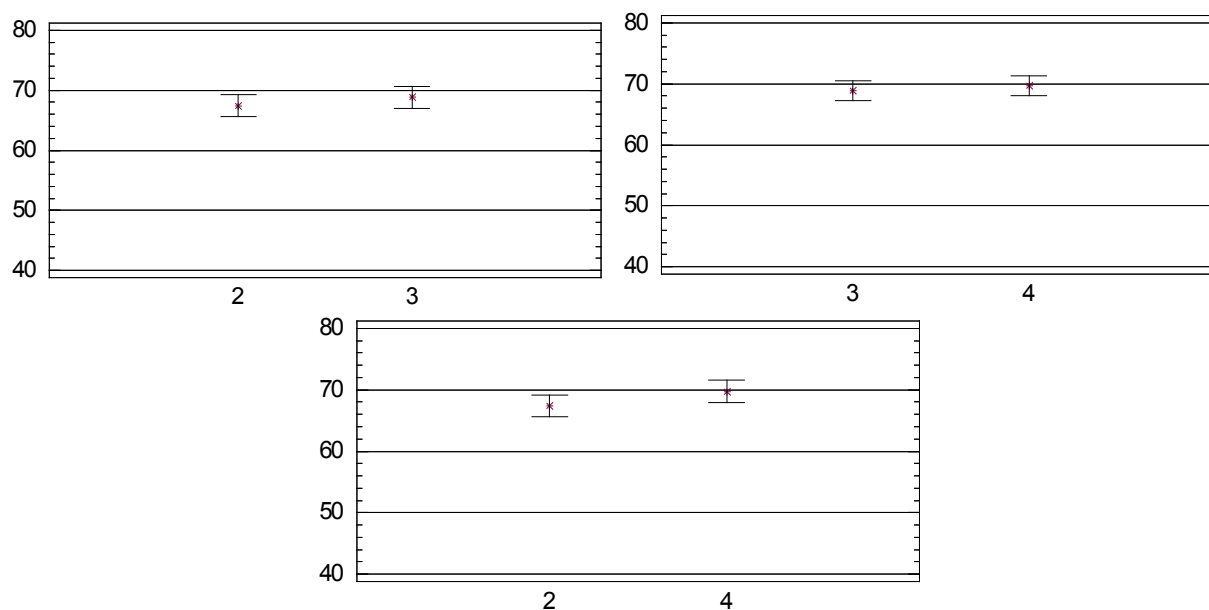


Рис. 3 Возраст пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

Между группами пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), включенных в исследование, статистически достоверных ($p < 0,05$) различий по уровню образования, трудовой занятости и семейному положению выявлено не было (табл. 4).

Среди пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) преобладали лица с высшим образованием – в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 2) – 21 (23,8%) человек, с

ХОБЛ (GOLD 3) – 19 (21,6%) человек, с ХОБЛ (GOLD 4) – 16 (18,2%) человек.

Процент неработающих пациентов, в т.ч. лиц на пенсии, был также – в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 2) – 20 (22,7%) человек, с ХОБЛ (GOLD 3) – 18 (20,5%) человек, с ХОБЛ (GOLD 4) – 22 (25,0%) человек.

Категория пациентов, состоящих в браке, превышала категорию одиноких среди пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) – в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 2) – на 5,7%, с ХОБЛ (GOLD 3) – на 5,7%, с ХОБЛ (GOLD 4) – на 9,1%.

Таблица 4

Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели, n (%)	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Высшее образование	21 (23,8)	18 (20,5)	16 (18,2)
Среднее образование	10 (11,4)	11 (12,5)	12 (13,6)
$\chi^2=0,71; p=0,8712$			
Работающие	11 (12,5)	10 (11,4)	6 (6,8)
Неработающие, в т.ч. на пенсии	20 (22,7)	19 (21,6)	22 (25,0)
$\chi^2=1,66; p=0,6458$			
Замужем, женат	18 (20,5)	17 (19,3)	18 (20,5)
Одинок	13 (14,8)	12 (13,6)	10 (11,4)
$\chi^2=0,28; p=0,9630$			

Между группами пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), включенных в исследование, статистически достоверных ($p < 0,05$) различий по курительному статусу выявлено не было (табл. 5).

В группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 2) распределение было следующим – в настоящее время курят 10 (11,4%) человек, бросили курить на настоящий момент 19 (21,6%) человек, никогда не курили 2 (2,3%) человека; в группе

пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) – 8 (9,1%); 18 (20,5%), 3 (3,4%) человека соответственно; в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) – 1 (1,1%); 25 (28,4%), 2 (2,3%) человека соответственно.

Таблица 5

Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Пациенты с ХОБЛ Показатели, n (%)	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Курящие	10 (11,4)	8 (9,1)	1 (1,1)
Курившие в прошлом	19 (21,6)	18 (20,5)	25 (28,4)
Никогда не курившие	2 (2,3)	3 (3,4)	2 (2,3)
$\chi^2=8,72; p=0,1902$			

2.3 Методы исследования*Клиническое течение ХОБЛ*

Течение ХОБЛ оценивали по количеству обострений, частоте визитов к ВОП (СВ), вызовов СМП, количеству госпитализаций за прошедший год.

Оценочный тест ХОБЛ (САТ)

Тест САТ (COPD Assessment Test) позволяет достоверно оценить тяжесть заболевания и степень влияния ХОБЛ на состояние здоровья. Тест САТ состоит из 8 вопросов, ответы на которые достоверно позволяют оценить тяжесть ХОБЛ. Каждый вопрос предполагает 6 вариантов ответов количественного характера от «0» до «5». Итоговый балл – это баллы, полученные при суммировании ответов на все вопросы. Сумма баллов указывает, насколько ХОБЛ влияет на КЖ пациента: 0-10 баллов – незначительное влияние, 11-20 – умеренное, 21-30 – выраженное, 31-40 – очень серьезное.

Объективизация клинических симптомов ХОБЛ

1) Для качественной оценки выраженности хронического кашля, вязкой мокроты, одышки использовалась наиболее простая, удобная и широко используемая в повседневной практике шкала, оценивающая «степень выраженности» симптомов – визуальная аналоговая шкала (ВАШ, visual analog scale, VAS). VAS – это прямая линия длиной 10 см. Пациенту необходимо сделать на линии отметку, которая соответствует степени выраженности испытываемого симптома. Начальная левая точка линии – 0 – отсутствие симптома, конечная правая – 10 – максимальная выраженность симптома. Расстояние между начальной левой точкой линии и сделанной отметкой измеряется в сантиметрах.

2) Для оценки тяжести одышки использовалась 4-балльная шкала mMRC (modified Medical Research Council) – градация одышки соразмерно уровню нагрузки, необходимой для ее возникновения. Шкала mMRC содержит 5 вопросов с форматом ответа «да/нет». Высшая оценка по шкале mMRC – 4 балла – соответствует максимально выраженной одышке, 0 баллов – отсутствие одышки.

3) Для объективизации симптомов ХОБЛ за 1 день и за последнюю неделю, а также качественную и клиническую характеристику симптомов использовался клинический опросник по ХОБЛ – The Chronic obstructive pulmonary disease Control Questionnaire (CCQ). Шкала CCQ состоит из 10 вопросов, ответы на которые отражают самочувствие пациента за последнюю неделю. Каждый вопрос предполагает 7 вариантов ответов количественного характера от «0» – «совсем не испытывал(а)» до «6» – «почти постоянно». Итоговый балл – это баллы, полученные при суммировании ответов на все вопросы и разделенные на 10. Значение < 1 соответствует невыраженным симптомам, значение ≥ 1 – выраженным, т.е. оказывающим влияние на жизнь пациента.

Исследование ФВД

Исследование ФВД проводилось с помощью базовой методики – форсированной спирометрии, включающей измерение легочных объемов и емкостей, скоростных показателей легочной вентиляции при выполнении различных дыхательных маневров.

Подготовка к исследованию: за 6 ч до манипуляции отменить короткодействующие β_2 -агонисты, за 12 ч – длительнодействующие β_2 -агонист, за 24 ч – метилксантины.

Из определяемых параметров учитывали:

- FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 second) –ОФВ₁ – объем, выдыхаемый в 1-ю секунду от точки начала маневра ФЖЕЛ выдоха.
- FVC (Forced Vital Capacity) – ФЖЕЛ – количество воздуха, выдыхаемое с максимальной скоростью после максимального глубокого вдоха;
- FEV₁/FVC ratio – ОФВ₁/ФЖЕЛ, индекс Тиффно – чувствительный индекс, отражающий степень обструктивных нарушений легочной вентиляции.
- Результат пробы с короткодействующим бронходилататором, по которому оценивали степень обратимости бронхиальной обструкции. Положительной пробой считалось повышение показателя FEV₁ более чем на 12,0% от должного или же превышает 200,0 мл.

Проба с физической нагрузкой

Для оценки толерантности к ФН и объективизации функционального статуса больных использовался тест ходьбы в течение 6 минут, который соответствует субмаксимальной нагрузке – 6-минутная шаговая проба (six-minute walk distance, 6MWD).

Перед пациентом ставится задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин по измеренному коридору в своем собственном темпе, после чего расстояние регистрируется. Во время проведения теста пациентам можно останавливаться, отдыхать и возобновлять ходьбу, как только это станет возможным. Критериями немедленного прекращения пробы являются появ-

ление боли в грудной клетке, резкая невыносимая одышка, судороги в ногах, шаткость при ходьбе, головокружение, резкая бледность кожных покровов.

Дистанция, пройденная за 6 мин, измеряется в метрах и сравнивается с должным показателем 6MWD (i). 6MWD (i) вычисляется по формулам:

Для мужчин: $6MWD (i) = 1140 - 5,61 * ИМТ - 6,94 * \text{возраст}$.

Для женщин: $6MWD (i) = 1017 - 6,24 * ИМТ - 5,83 * \text{возраст}$.

Оценка субъективного качества сна

1) Для субъективной оценки характеристик сна пациентов использовалась анкета оценки качества сна.

Анкета содержит 5 вопросов, ответы на которые характеризуют время засыпания и продолжительность сна, количество ночных пробуждений и сновидений, качество сна и утреннего пробуждения. Каждый вопрос предполагает 5 вариантов ответов количественного характера от «1» до «5». Итоговый балл – это баллы, полученные при суммировании ответов на все вопросы. Сумма баллов характеризует качество сна: < 18 баллов – сон нарушен (инсомния), 19-21 – пограничные значения, ≥ 22 – сон нормальный.

2) Для субъективной оценки тяжести инсомнии использовался индекс тяжести инсомнии (ИТИ, Insomnia Severity Index, ISI).

Анкета содержит 7 вопросов. Каждый вопрос предполагает 5 вариантов ответов количественного характера от «0» до «4». Итоговый балл – это баллы, полученные при суммировании ответов на все вопросы. Сумма баллов характеризует тяжесть инсомнии: 0-7 баллов – норма, 8-14 – легкие нарушения сна, 15-21 – умеренные нарушения сна, 22-28 – выраженные нарушения сна.

Респираторный опросник больницы Святого Георгия (SGRQ)

Респираторный опросник больницы Святого Георгия (Saint George Respiratory Questionnaire hospital – SGRQ) позволяет оценивать КЖ у пациентов с заболеваниями бронхо-легочной системы.

Опросник SGRQ состоит из 76 вопросов, которые сгруппированы в 4 шкалы: шкала «Симптомы» – отражает оценку больным одышки, кашля,

продолжительности, числа и тяжести обострений ХОБЛ, степени беспокойства, обусловленного симптомами; шкала «Активность» – отражает степень ограничения основными симптомами ХОБЛ различных видов повседневной деятельности; шкала «Влияние болезни» – отражает степень влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента (нарушения сна, ограничение общения с родственниками, друзьями), социальное функционирование, т.е. показывает психосоциальные последствия заболевания; шкала «Общее КЖ» – отражает общую оценку пациентом своего КЖ, связанного со здоровьем.

Оценку КЖ для каждой шкалы проводят по 100-балльной системе и чем выше значение показателя, тем сильнее влияние заболевания.

Биохимический анализ венозной крови

Исследования были выполнены на иммунологическом анализаторе «Multiscan GO» (Финляндия).

Уровни показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, ФНО-альфа – определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реактивов «ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-8-ИФА-БЕСТ», «СРБ-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» фирмы ВЕКТОР-БЕСТ (Россия).

Уровни показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4, ИЛ-10 – определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА с использованием наборов реактивов «ИНТЕРЛЕЙКИН-4-ИФА-БЕСТ», «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ» фирмы ВЕКТОР-БЕСТ (Россия).

Уровень мелатонина определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА с использованием наборов реактивов IBL International GmbH (Германия).

Уровень специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D) – определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА с использованием наборов реактивов фирмы «BioVender» (Чешская Республика). Для определения оцениваемых показате-

лей специальной подготовки не требовалось, пациентам рекомендовалось сдавать кровь утром, натощак.

Исследование уровня мелатонина сульфата в моче

Уровень мелатонина сульфат в моче определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА с использованием наборов реактивов для количественного определения фирмы BUNLMANN Laboratories AG (Швейцария). Накануне сдачи анализа пациентам не рекомендовалось употреблять в пищу овощи и фрукты, изменяющие цвет мочи (свекла, морковь, клюква и т.п.), принимать диуретики. Все анализируемые лабораторные величины переводились в значения, принятые в Международной системы единиц (СИ).

2.4. Математические методы

Математическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows и Microsoft Office Excel for Windows.

Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней.

Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного метода Fisher. Сравнение количественных показателей проводили с помощью t-критерия Student или рангового метода Wilcoxon (для зависимых переменных) и U-теста Mann-Whitney (для независимых групп). Для сравнения не скольких независимых групп использовали тест Kruskal-Wallis, нескольких зависимых переменных – ранговый критерий Friedman. Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли параметрический метод Pearson и непараметрический – Spearman.

Для проведения анализа зависимостей между качеством сна, про- и противовоспалительным профилем, уровнем мелатонина в биологических средах, уровнем SP-D и течением заболевания, клинико-инструментальными по-

казателями, КЖ пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), а также выявления зависимостей между уровнем мелатонина в биологических средах, уровнем SP-D и про- и противовоспалительным профилем проводили корреляционный анализ для выявления зависимостей и степени статистической связи между параметрами. Статистически достоверные значения коэффициентов корреляции определяли в соответствии с общепринятой классификацией Э.В. Ивантера, А.В. Коросова (1992) ($p < 0,05$): $r < 0,2$ – очень слабая корреляция, $r > 0,2$ и $r < 0,5$ – слабая корреляция, $r > 0,5$ и $r < 0,7$ – средняя корреляция, $r > 0,7$ – высокая и очень высокая корреляция.

Для построения прогностической модели и анализа зависимостей параметров использовался множественный регрессионный анализ.

Адекватность и достоверность математических и статистических расчетов считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Глава 3. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО, ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА СНА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

3.1. Показатели клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна и КЖ у больных ХОБЛ (GOLD 2)

Клиническое течение ХОБЛ оценивали по выраженности клинических симптомов, количеству обострений, частоте визитов к ВОП (СВ), вызовов СМП, количеству госпитализаций за год (табл. 6). Пациенты соответствовали «фенотипу с частыми обострениями» (частые обострения ($\geq 2/\text{год}$)).

Таблица 6

Течение ХОБЛ у пациентов в исследуемой группе

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
Обострения	2,55±0,12
Визиты к ВОП (СВ)	1,58±0,16
Вызовы СМП	1,19±0,13
Госпитализации	1,09±0,16

Результаты объективного анализа клинических симптомов заболевания и их степени выраженности, оцениваемые по данным VAS, шкале mMRC, шкале CCQ представлены в табл. 7-9.

Таблица 7

Результаты по VAS у пациентов в исследуемой группе

Симптомы, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
Хронический кашель	3,22±0,14
Вязкая мокрота	2,54±0,12
Одышка	3,12±0,12

Таблица 8

Результат по шкале mMRC у пациентов в исследуемой группе

Симптом, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
Одышка	1,54±0,10

Таблица 9

Результат по шкале CCQ у пациентов в исследуемой группе

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
Выраженность симптомов	2,81±0,09

Исследование ФВД представлено в табл. 10. Пациенты соответствовали стадии ХОБЛ GOLD 2.

Таблица 10

ФВД у пациентов в исследуемой группе

Показатели, % от должных	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
FEV ₁	55,79±1,04
FVC	63,63±2,72
FEV ₁ /FVC ratio	54,16±1,65
Повышение показателя FEV ₁	7,86±0,78

Проба с ФН показала низкую толерантность к нагрузкам (табл. 11).

Таблица 11

Проба с физической нагрузкой у пациентов в исследуемой группе

Показатель, м	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
6MWD	383,29±4,62

Характеристики сна пациентов и тяжесть инсомнии оценивали по данным анкеты оценки качества сна и ISI. У всех пациентов была диагностирована инсомния легкой степени тяжести (табл. 12).

Качество сна у пациентов в исследуемой группе

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
Анкета оценки качества сна	21,03±0,39
ISI	11,87±0,80

Анализ данных теста САТ и респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ) представлены в табл. 13 и на рис. 4.

Таблица 13

Степень влияния ХОБЛ на здоровье пациентов
в исследуемой группе

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
САТ	21,77±0,13

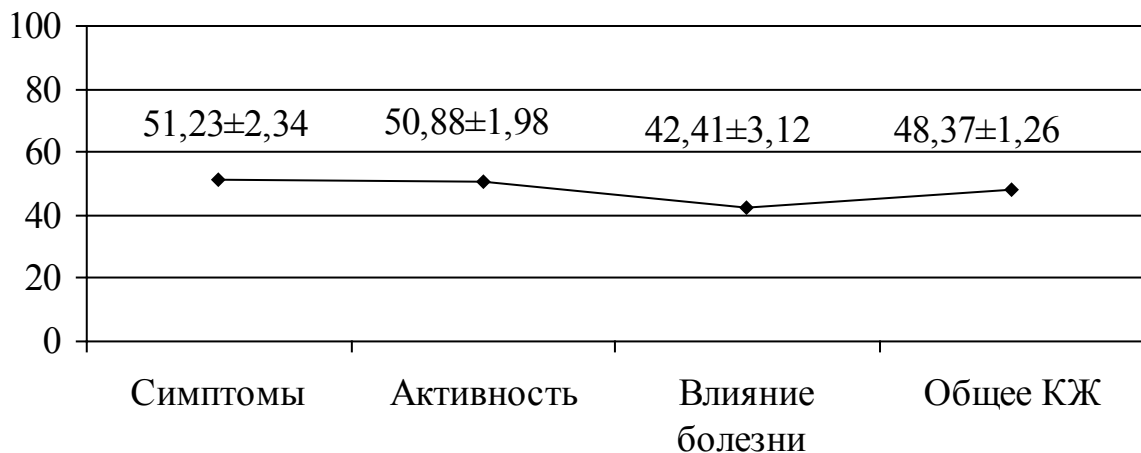


Рис. 4 Качество жизни (SGRQ),
пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31

Провоспалительный профиль оценивали по показателям ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, ФНО-альфа (табл. 14).

Провоспалительный профиль у пациентов в исследуемой группе

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
ИЛ-6	11,17±1,09
ИЛ-8	21,96±1,21
СРБ	11,08±0,23
ФНО-альфа	8,64±0,19

Противовоспалительный профиль оценивали по показателям ИЛ-4, ИЛ-10 (табл. 15).

Таблица 15

Противовоспалительный профиль у пациентов в исследуемой группе

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
ИЛ-4	2,92±0,20
ИЛ-10	25,11±3,02

Уровень SP-D демонстрирует табл. 16.

Таблица 16

Уровень сурфактантного белка D

Показатель, нг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31
SP-D	106,34±1,45

Уровень мелатонина в биологических средах пациентов демонстрирует табл. 17.

Таблица 17

Уровень мелатонина у пациентов в исследуемой группе

Показатель	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31	
	кровь, пг/мл	моча, нг/мл
Мелатонин	23,62±2,14	22,61±2,3

3.2. Показатели клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна и КЖ у больных ХОБЛ (GOLD 3)

Течение ХОБЛ оценивали по количеству обострений, частоте визитов к ВОП (СВ), вызовов СМП, количеству госпитализаций за год (табл. 18). Пациенты соответствовали «фенотипу с частыми обострениями» (частые обострения (≥ 2 /год), которые лечатся антибиотиками и/или ГКС).

Таблица 18

Течение ХОБЛ у пациентов в исследуемой группе

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
Обострения	2,68±0,14
Визиты к ВОП (СВ)	2,58±0,13
Вызовы СМП	1,24±0,12
Госпитализации	1,17±0,13

Результаты объективного анализа клинических симптомов заболевания и их степени выраженности, оцениваемые по данным VAS, шкале mMRC, шкале CCQ представлены в табл. 19-21.

Таблица 19

Результаты по VAS у пациентов в исследуемой группе

Симптомы, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
Хронический кашель	3,20±0,12
Вязкая мокрота	3,24±0,11
Одышка	3,17±0,12

Таблица 20

Результат по шкале mMRC у пациентов в исследуемой группе

Симптом, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
Одышка	1,73±0,10

Результат по шкале ССQ у пациентов в исследуемой группе

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
Выраженность симптомов	2,99±0,08

Исследование ФВД представлено в табл. 22. Пациенты соответствовали стадии ХОБЛ GOLD 3.

ФВД у пациентов в исследуемой группе

Показатели	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
FEV ₁ , %	42,57±1,59
FVC, %	58,03±1,69
FEV ₁ /FVC ratio, %	50,69±1,49
Повышение показателя FEV ₁ , мл	7,24±7,55

Проба с ФН показала низкую толерантность к нагрузкам (табл. 23)

Проба с физической нагрузкой у пациентов в исследуемой группе

Показатель, м	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
6MWD	327,27±2,35

Характеристики сна пациентов и тяжесть инсомнии оценивали по данным анкеты оценки качества сна и ISI. У пациентов была диагностирована инсомния легкой и умеренной степени тяжести (табл. 24).

Качество сна у пациентов в исследуемой группе

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
Анкета оценки качества сна	18,27±0,53
ISI	14,89±1,01

Анализ данных теста САТ и респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ) представлены в табл. 25 и на рис. 5.

Таблица 25

Степень влияния ХОБЛ на здоровье пациентов
в исследуемой группе

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
САТ	23,42±0,18

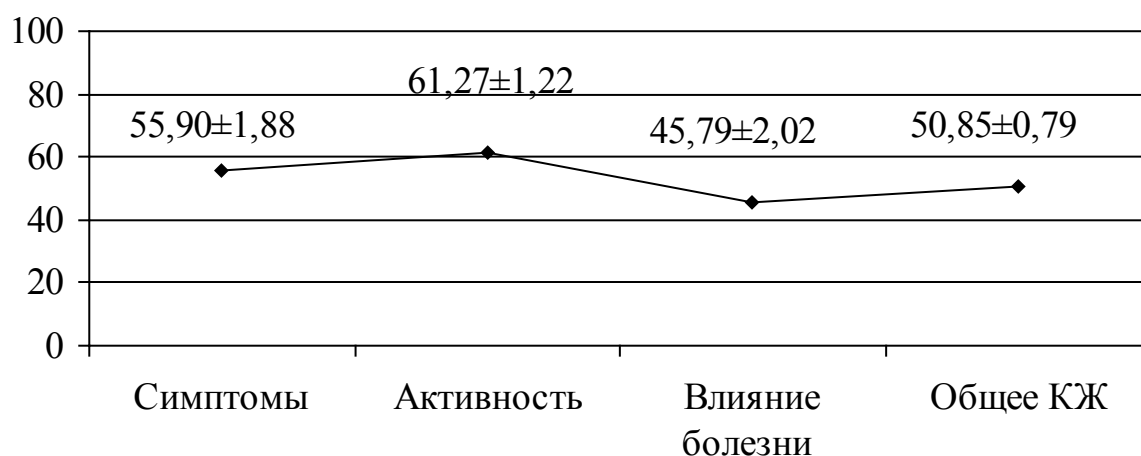


Рис. 5 Качество жизни (SGRQ),
пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29

Провоспалительный профиль оценивали по показателям ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, ФНО-альфа (табл. 26).

Таблица 26

Провоспалительный профиль у пациентов в исследуемой группе

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
ИЛ-6	14,88±0,71
ИЛ-8	26,32±1,42
СРБ	18,16±0,55
ФНО-альфа	13,03±0,24

Противовоспалительный профиль оценивали по показателям ИЛ-4, ИЛ-10 (табл. 27).

Таблица 27

Противовоспалительный профиль у пациентов в исследуемой группе

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
ИЛ-4	2,16±0,13
ИЛ-10	23,70±2,23

Уровень SP-D демонстрирует табл. 28.

Таблица 28

Уровень сурфактантного белка D

Показатель, нг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
SP-D	73,25±3,12

Уровень мелатонина в биологических средах пациентов демонстрирует табл. 29.

Таблица 29

Уровень мелатонина у пациентов в исследуемой группе

Показатель	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	кровь, пг/мл	моча, нг/мл
Мелатонин	18,16±1,03	11,79±1,81

3.3. Показатели клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна и КЖ больных ХОБЛ (GOLD 4)

Течение ХОБЛ оценивали по количеству обострений, частоте визитов к ВОП (СВ), вызовов СМП, количеству госпитализаций за год (табл. 30). Пациенты соответствовали «фенотипу с частыми обострениями» (частые обострения (≥ 2 /год), которые лечатся антибиотиками и/или ГКС).

Таблица 30

Течение ХОБЛ у пациентов в исследуемой группе

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
Обострения	2,53±0,09
Визиты к ВОП (СВ)	2,42±0,10
Вызовы СМП	1,60±0,11
Госпитализации	1,46±0,12

Результаты объективного анализа клинических симптомов заболевания и их степени выраженности, оцениваемые по данным VAS, шкале mMRC, шкале CCQ представлены в табл. 31-33.

Таблица 31

Результаты по VAS у пациентов в исследуемой группе

Симптомы, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
Хронический кашель	4,39±0,17
Вязкая мокрота	4,07±0,15
Одышка	3,67±0,13

Таблица 32

Результат по шкале mMRC у пациентов в исследуемой группе

Симптом, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
Одышка	2,25±0,11

Таблица 33

Результат по шкале CCQ у пациентов в исследуемой группе

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
Выраженность симптомов	3,10±0,09

Исследование ФВД представлено в табл. 34. Пациенты соответствовали стадии ХОБЛ GOLD 4.

Таблица 34

ФВД у пациентов в исследуемой группе

Показатели	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
FEV ₁ , %	24,52±0,65
FVC, %	53,69±2,25
FEV ₁ /FVC ratio, %	47,40±2,35
Повышение показателя FEV ₁ , мл	8,05±1,65

Проба с ФН показала низкую толерантность к нагрузкам (табл. 35)

Таблица 35

Проба с физической нагрузкой у пациентов в исследуемой группе

Показатель, м	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
6MWD	227,61±1,85

Характеристики сна пациентов и тяжесть инсомнии оценивали по данным анкеты оценки качества сна и ISI. У пациентов была диагностирована инсомния легкой и умеренной степени тяжести (табл. 36).

Таблица 36

Качество сна у пациентов в исследуемой группе

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
Анкета оценки качества сна	16,71±0,39
ISI	18,25±0,56

Анализ данных теста САТ и респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ) представлены в табл. табл. 37 на рис. 6.

Степень влияния ХОБЛ на здоровье пациентов
в исследуемой группе

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
САТ	24,78±1,20

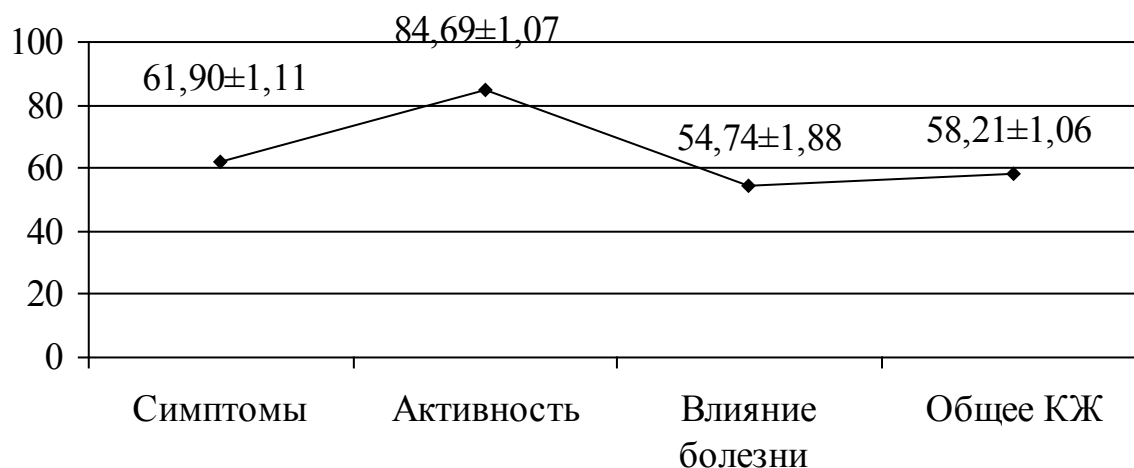


Рис. 6 Качество жизни по данным SGRQ,
пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=31

Провоспалительный профиль оценивали по показателям ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, ФНО-альфа (табл. 38).

Таблица 38

Провоспалительный профиль у пациентов в исследуемой группе

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
ИЛ-6	21,56±1,44
ИЛ-8	30,32±11,60
СРБ	24,52±1,22
ФНО-альфа	19,85±0,52

Противовоспалительный профиль оценивали по показателям ИЛ-4, ИЛ-10 (табл. 39).

Таблица 39

Противовоспалительный профиль у пациентов в исследуемой группе

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
ИЛ-4	1,92±0,12
ИЛ-10	22,13±0,67

Уровень SP-D демонстрирует табл. 40.

Таблица 40

Уровень сурфактантного белка D

Показатель, нг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28
SP-D	53,34±2,77

Уровень мелатонина в биологических средах пациентов демонстрирует табл. 41.

Таблица 41

Уровень мелатонина у пациентов в исследуемой группе

Показатель	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 4), n=28	
	кровь, пг/мл	моча, нг/мл
Мелатонин	12,32±0,69	6,15±0,56

3.4. Сравнительный анализ качества сна, про- и противовоспалительного профиля, уровня SP-D, уровня мелатонина в биологических средах у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Анализ взаимосвязи степени тяжести заболевания и качества сна, степени выраженности системного воспалительного ответа, уровня мелатонина в биологических средах, уровня специфического маркера воспалительного процесса (SP-D) выявил достоверные различия между пациентами с ХОБЛ (GOLD 2-4).

Инсомния, выявленная у всех пациентов, включенных в исследование, по степени тяжести напрямую была связана со степенью тяжести ХОБЛ.

ISI у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) был достоверно выше в 1,3 и 1,5 раза по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) и с ХОБЛ (GOLD 2) соответственно; ISI у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) был достоверно выше в 1,2 раза по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) (табл. 42, рис. 7-8).

Таблица 42

Качество сна у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели, баллы	Пациенты с ХОБЛ		
	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Анкета оценки качества сна	21,03±0,39	18,27±0,53*	16,71±0,39*
	F=17,01; p=0,0001		
		F=5,56; p=0,0219	
	F=59,98; p=0,0000		
ISI	11,87±0,80	14,89±1,01*	18,25±0,56*
	F=5,61; p=0,0212		
		F=8,82; p=0,0057	
	F=40,78; p=0,0000		

Примечание. Здесь и в последующих таблицах * – $p < 0,05$ – различия между группами достоверные

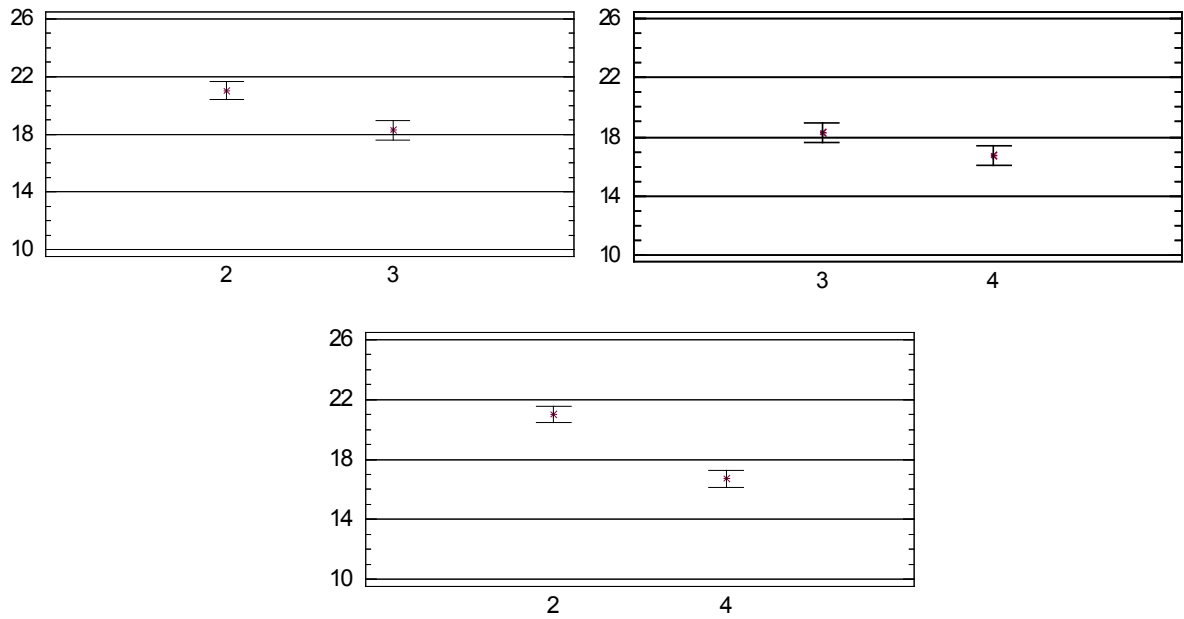


Рис. 7 Качество сна у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

по данным анкеты оценки качества сна

(средние и их 95%-доверительные интервалы)

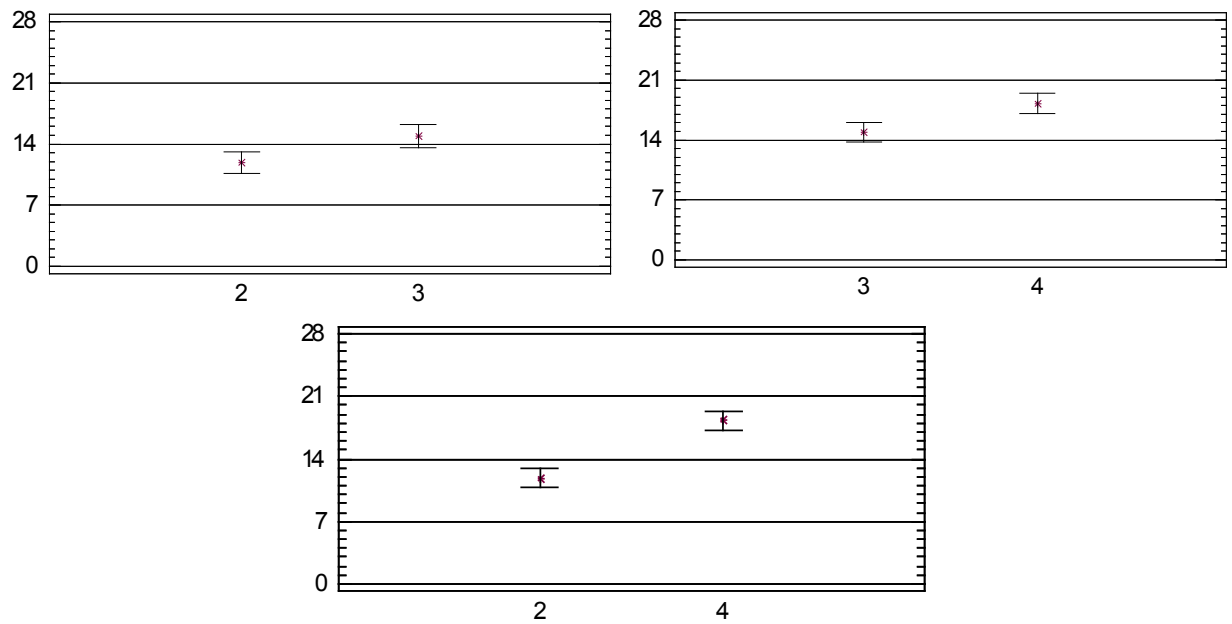


Рис. 8 Тяжесть инсомнии у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) по ISI

(средние и их 95%-доверительные интервалы)

Активность системного воспалительного ответа также напрямую была связана со степенью тяжести ХОБЛ (табл. 43, рис. 9-12).

Провоспалительный профиль у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ		
	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
ИЛ-6	11,17±1,09	14,88±0,71*	21,56±1,44*
	F=7,88; p=0,0068		
		F=17,41; p=0,0001	
	F=33,50; p=0,0000		
ИЛ-8	21,96±1,21	26,32±1,42*	30,32±11,60*
	F=5,45; p=0,0238		
		F=7,01; p=0,0371	
	F=4,85; p=0,0325		

Продолжение табл. 43

Провоспалительный профиль у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ		
	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
СРБ	11,08±0,23	18,16±0,55*	24,52±1,22*
	F=141,86; p=0,0000		
		F=22,75; p=0,0000	
	F=117,54; p=0,0000		
ФНО-альфа	8,64±0,19	13,03±0,24*	19,85±0,52*
	F=204,03; p=0,0000		
		F=143,37; p=0,0000	
	F=117,54; p=0,0000		

Показатели провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ и ФНО-альфа были достоверно выше у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) на 6,68; 4,00; 6,36 и 6,82 пг/мл соответственно и по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) на 10,39; 8,36; 13,44 и 11,21 пг/мл соответственно, и у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) на 3,71; 4,36; 7,08 и 4,39 пг/мл соответственно.

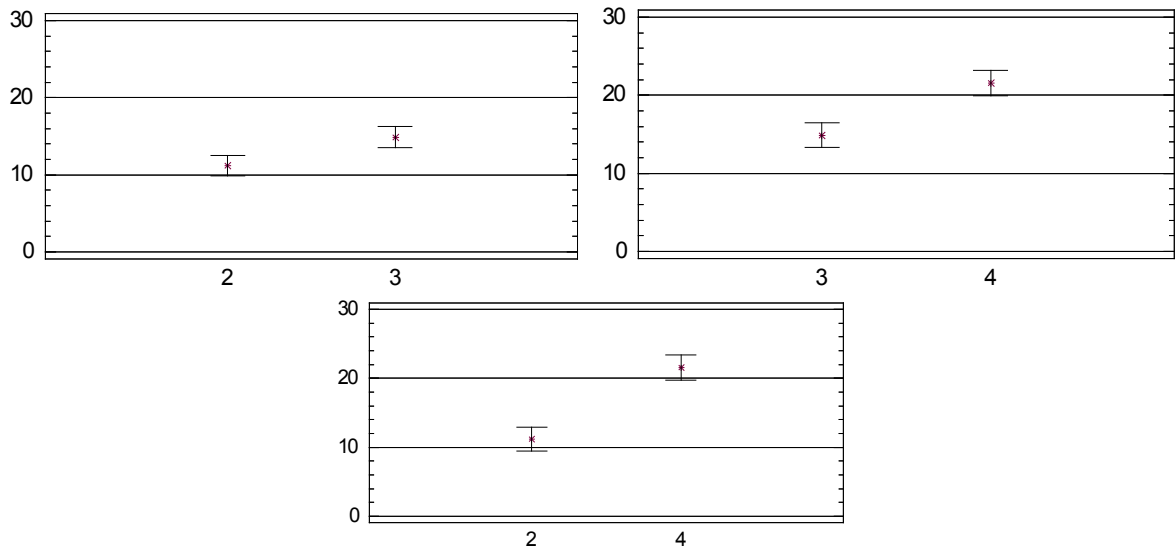


Рис. 9 Уровень ИЛ-6 у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

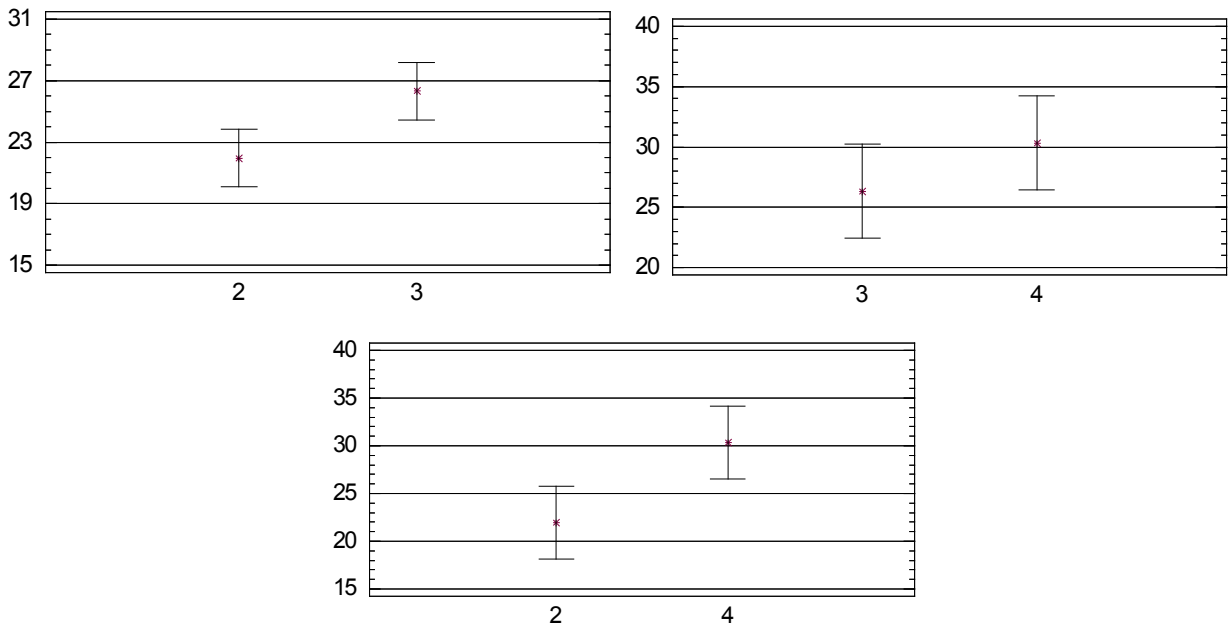


Рис. 10 Уровень ИЛ-8 у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

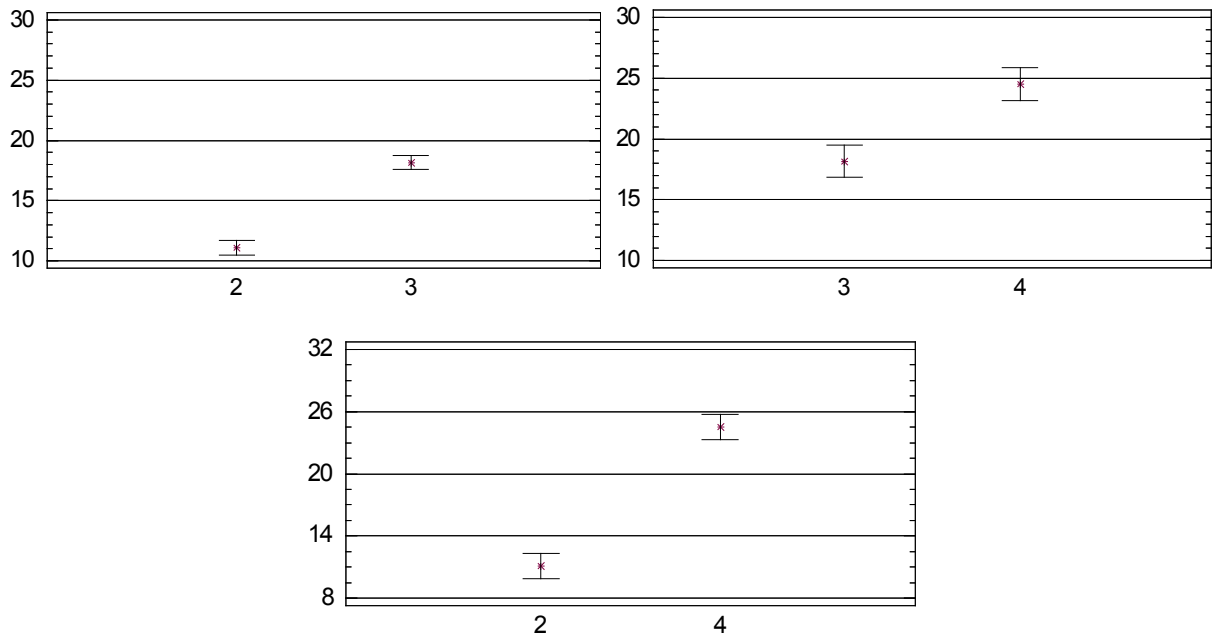


Рис. 11 Уровень СРБ у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

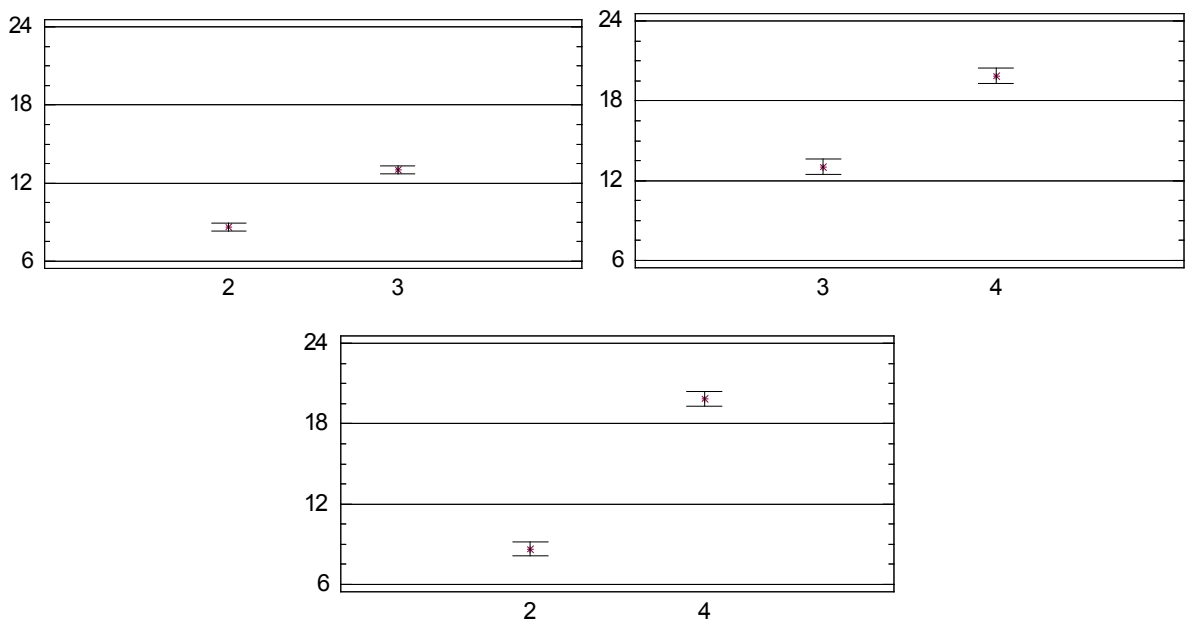


Рис. 12 Уровень ФНО-альфа у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

Показатели противовоспалительного профиля – ИЛ-4 и ИЛ-10 были достоверно ниже у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) на 0,34 и 1,57 пг/мл соответственно и по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) на 1,10 и 2,98 пг/мл соответственно, и у

пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) на 0,76 и 1,41 пг/мл соответственно (табл. 44, рис. 13-14).

Таблица 44

Противовоспалительный профиль у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ		
	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
ИЛ-4	2,92±0,20	2,16±0,13*	1,92±0,12*
	F=10,02; p=0,0027		
		F=4,68; p=0,0308	
	F=22,53; p=0,0000		

Продолжение табл. 44

Противовоспалительный профиль у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ		
	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
ИЛ-10	25,11±3,02	23,70±2,23*	22,13±0,67*
	F=0,14; p=0,0089		
		F=0,46; p=0,0003	
	F=0,90; p=0,0166		

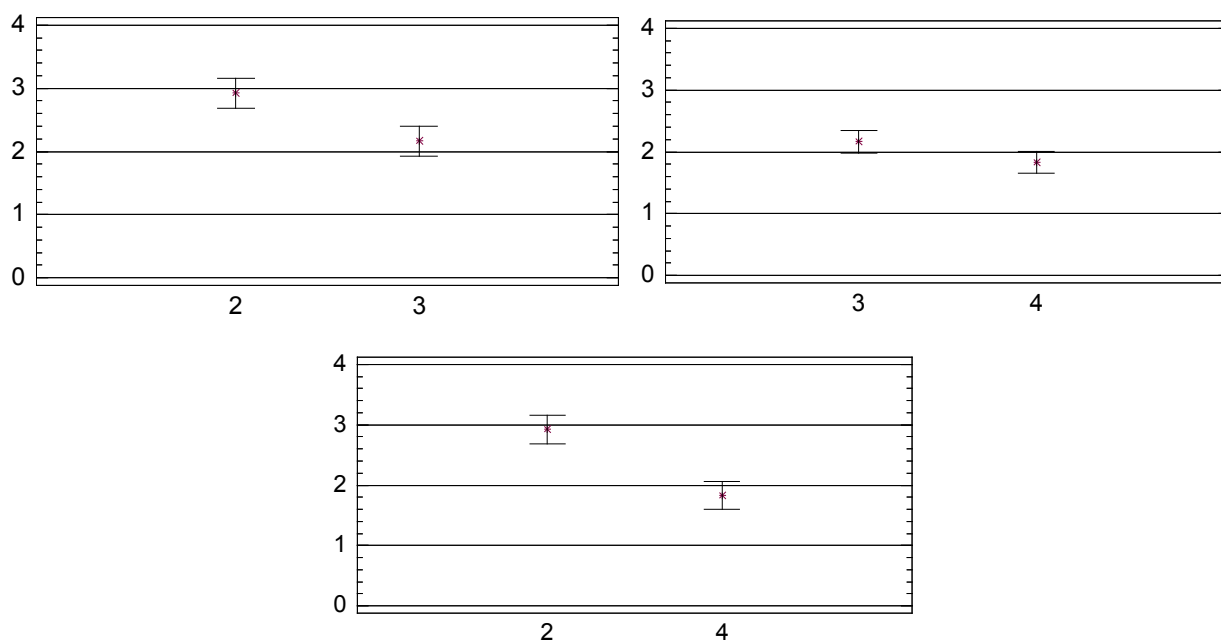


Рис. 13 Уровень ИЛ-4 у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

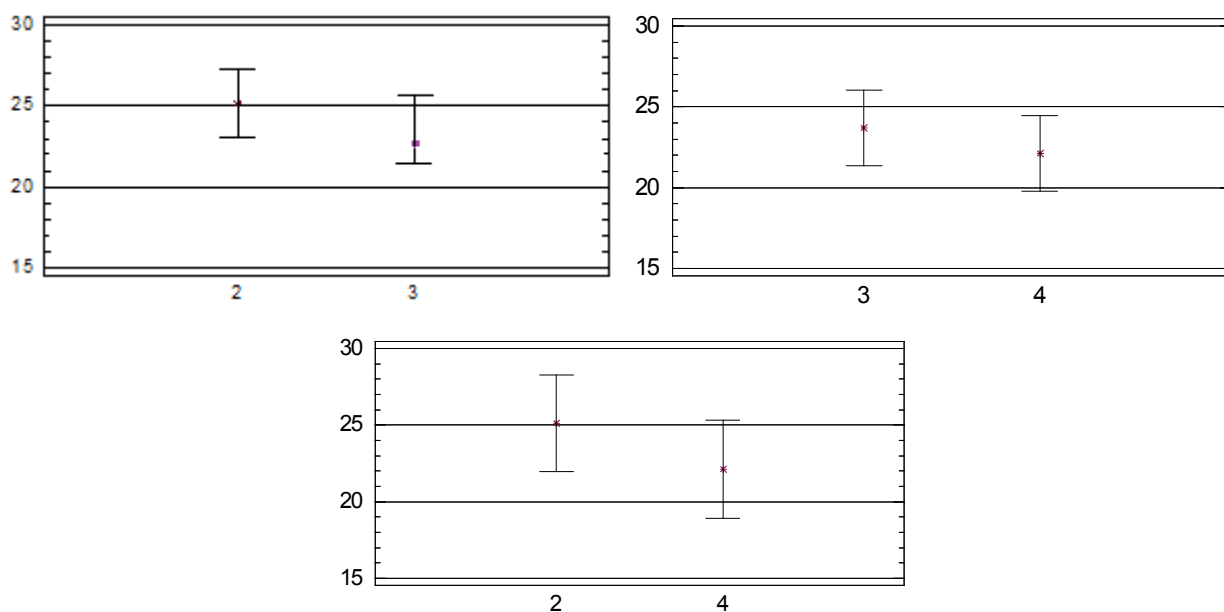


Рис. 14 Уровень ИЛ-10 у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

Уровень специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D) был достоверно снижен у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) в 1,3 и 2,0 раза по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD

3) и с ХОБЛ (GOLD 2) соответственно, и у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) был достоверно снижен в 1,5 раза по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) (табл. 45, рис. 15).

Таблица 45

Уровень сурфактантного белка D
у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели, нг/мл	Пациенты с ХОБЛ		
	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
SP-D	106,34±1,45	73,25±3,12*	53,34±2,77*
	F=11,96; p=0,0011		
		F=7,45; p=0,0088	
	F=26,25; p=0,0000		

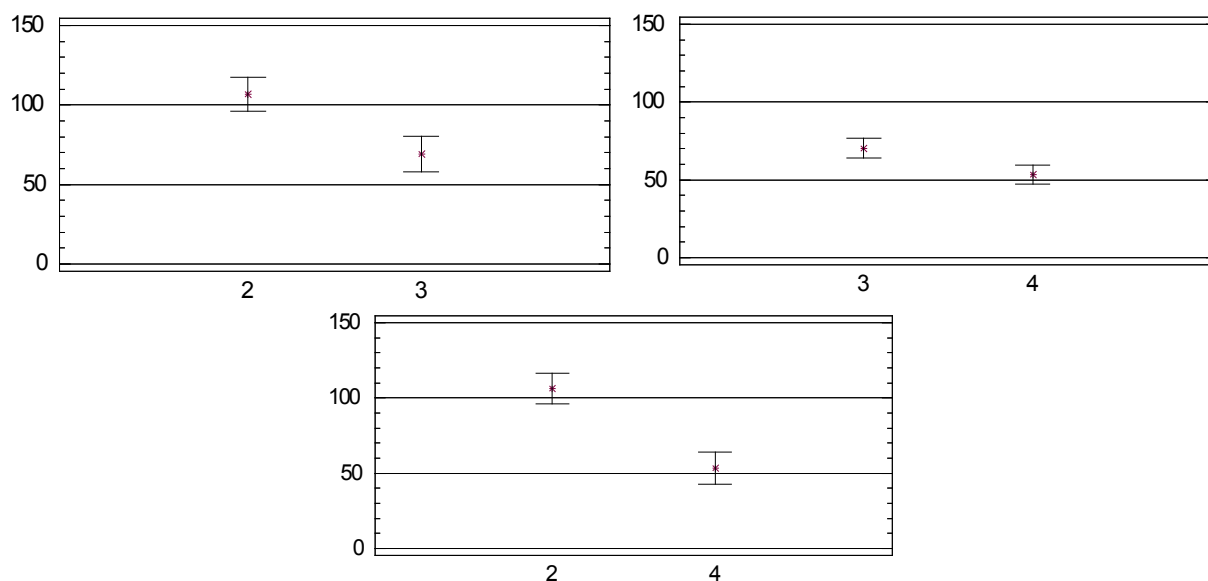


Рис. 15 Уровень SP-D у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

Уровень мелатонина, определяемый в биологических средах, соответствовал субъективной оценке характеристик сна и степени тяжести инсомнии и напрямую был связан со степенью тяжести ХОБЛ.

Уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) был достоверно ниже на 7,35 и 11,44 пг/мл по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) и с ХОБЛ (GOLD 2) соответственно; уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) был достоверно ниже на 4,09 пг/мл по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) (табл. 46, рис. 16).

Таблица 46

Уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ		
	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Мелатонин	23,62±2,14	18,16±1,03*	12,32±0,69*
	F=5,40; p=0,0242		
		F=21,42; p=0,0000	
	F=24,33; p=0,0000		

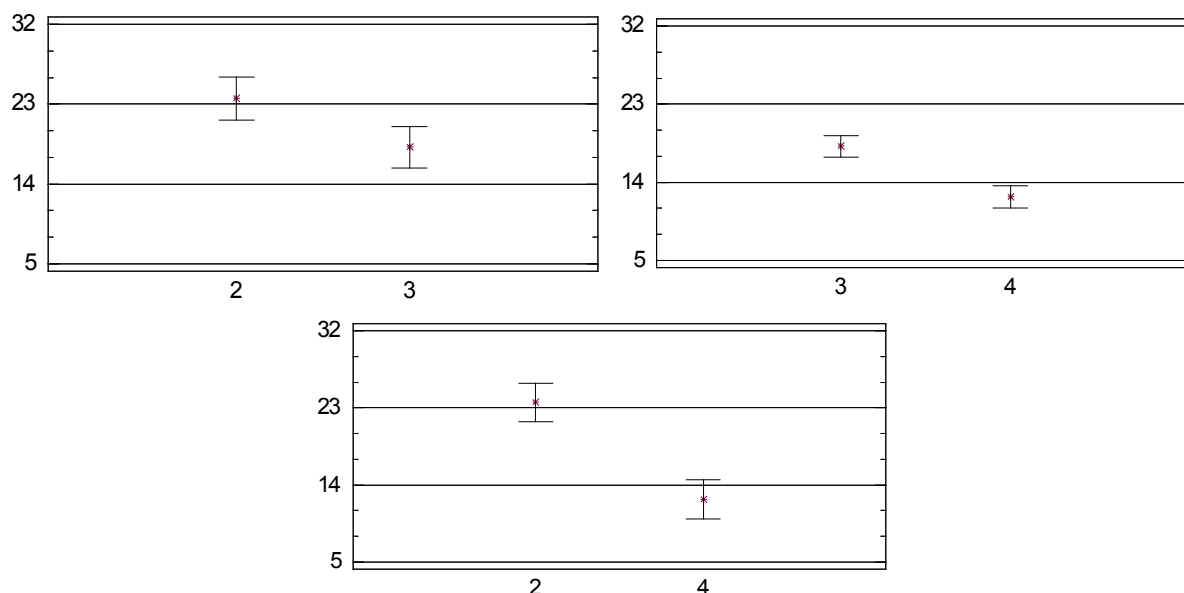


Рис. 16 Уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

Уровень мелатонина в моче у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) был достоверно ниже на 5,61 и 16,43 нг/мл по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) и с ХОБЛ (GOLD 2) соответственно; уровень мелатонина в моче у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) был достоверно ниже на 10,82 нг/мл по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) (табл. 47, рис. 17).

Таблица 47

Уровень мелатонина в моче у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Показатели, нг/мл	Пациенты с ХОБЛ		
	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Мелатонин	22,61±2,3	11,79±1,81*	6,18±0,62*
	F=11,04; p=0,0019		
		F=11,69; p=0,0013	
	F=58,11; p=0,0000		

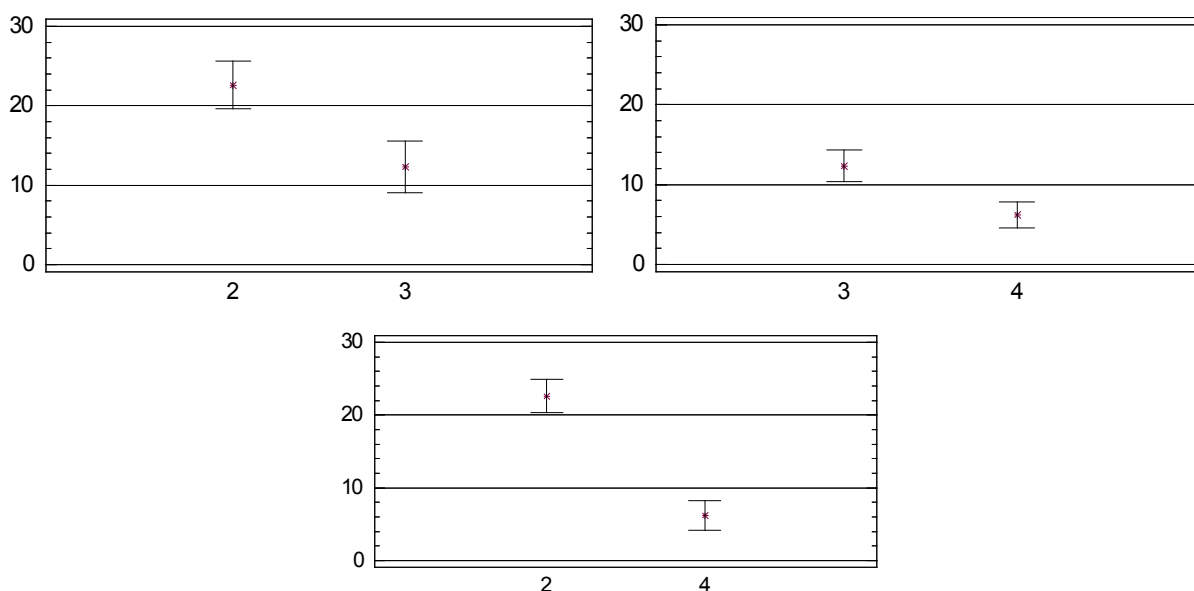


Рис. 17 Уровень мелатонина в моче у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)
(средние и их 95%-доверительные интервалы)

3.5. Выявление зависимостей и степени статистической связи между изучаемыми параметрами по данным корреляционного анализа

Выявление зависимостей и степени статистической связи между параметрами осуществлялось по данным корреляционного анализа.

Изучаемые параметры и полученные значения коэффициентов корреляции (r) представлены в табл. 48.

Полужирным начертанием выделены статистически достоверные ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции в соответствии с общепринятой классификацией Э.В. Ивантера, А.В. Коросова (1992).

Таблица 48

Корреляция параметров у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Параметры	Анкета оценки качества сна	ISI	ИЛ-6	ИЛ-8	СРБ	ФНО-альфа	ИЛ-4	ИЛ-10	Мелатонин в крови	Мелатонин в моче	SP-D
Степень тяжести ХОБЛ (GOLD 2-4)	0,15	-0,10	0,26	0,23	0,23	0,22	-0,25	0,09	-0,11	-0,66	-0,11
Обострения ХОБЛ	-0,22	0,25	0,21	0,25	0,24	0,21	-0,20	-0,10	-0,17	-0,21	-0,28
Визиты ВОП (СВ)	-0,05	-0,05	-0,15	-0,06	0,09	0,05	-0,02	-0,04	0,30	-0,17	-0,09
Число вызовов СМП	0,06	0,08	-0,02	0,03	-0,17	-0,09	-0,15	-0,06	-0,05	-0,05	0,04
Число госпитализаций	0,09	0,05	0,09	-0,11	-0,05	-0,05	0,05	0,09	-0,06	-0,03	0,30
Хронический кашель (VAS)	-0,21	0,27	0,39	0,25	0,23	0,38	-0,20	-0,14	0,30	-0,15	-0,11
Вязкая мокрота (VAS)	0,09	-0,11	0,32	0,24	0,24	0,39	-0,27	-0,20	0,09	0,05	-0,27
Одышка (VAS)	-0,59	0,43	-0,06	-0,06	-0,05	-0,05	-0,25	-0,06	-0,03	-0,06	-0,10
Одышка (mMRC)	0,05	0,09	0,30	0,21	0,32	0,22	-0,18	-0,21	-0,15	-0,06	-0,22
CCQ	-0,73	0,74	-0,22	-0,29	-0,13	0,04	-0,32	-0,17	-0,09	0,08	-0,02
FEV ₁	-0,12	0,03	-0,14	-0,15	0,46	-0,02	0,09	0,03	0,11	0,17	-0,08
FVC	0,27	-0,17	-0,11	0,18	-0,29	-0,14	0,02	-0,02	-0,06	0,19	-0,16
FEV ₁ /FVC ratio	-0,43	0,31	-0,02	-0,26	0,49	0,22	0,09	0,05	0,01	0,02	0,04
Повышение показателя FEV ₁	-0,06	-0,17	-0,30	-0,29	-0,24	-0,23	0,20	0,22	-0,05	-0,05	-0,21
6MWD	0,30	0,03	-0,14	-0,10	0,02	-0,19	0,15	0,11	0,09	0,05	0,30
CAT	-0,65	0,55	-0,14	-0,44	-0,09	0,04	-0,36	-0,20	-0,08	-0,01	0,14
Симптомы (SGRQ)	-0,15	0,01	0,43	0,45	0,35	0,40	-0,42	0,40	-0,06	-0,07	-0,31
Активность (SGRQ)	-0,05	-0,05	0,33	0,29	0,34	0,27	-0,20	-0,31	0,30	-0,15	-0,20
Влияние болезни (SGRQ)	-0,32	0,39	0,32	0,40	0,31	0,49	-0,31	-0,25	-0,27	-0,31	-0,21
Общее КЖ (SGRQ)	-0,40	0,38	0,31	0,29	0,24	0,30	-0,27	-0,30	-0,21	-0,28	-0,24

Аналогично осуществляли выявление зависимостей и степени статистической связи между уровнем мелатонина в биологических средах, уровнем SP-D и про- и противовоспалительным профилем у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4).

Изучаемые параметры и полученные значения коэффициентов корреляции (r) представлены в табл. 49.

Таблица 49

Корреляция параметров у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4)

Параметры	Мелатонин в крови	Мелатонин в моче	SP-D
ИЛ-6	-0,11	-0,23	-0,21
ИЛ-8	0,03	-0,16	0,01
СРБ	0,13	-0,06	-0,29
ФНО-альфа	-0,02	-0,12	0,05
ИЛ-4	0,29	-0,06	-0,01
ИЛ-10	-0,01	-0,15	0,20
SP-D	-0,05	0,23	

3.6 Обсуждение полученных результатов

ХОБЛ, являясь одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, нередко может сопровождаться такими осложнениями, как нарушения сна (Budhiraja R. и соавт., 2012).

По данным ряда авторов, проблемы со сном разной степени выраженности определяются у 30,0-50,0% больных ХОБЛ. Пациенты жалуются на проблемы с засыпанием, ночные пробуждения, непродолжительный и поверхностный сон, короткую стадию глубокого сна, фрагментацию сна, повышенную двигательную активность во сне, чувство усталости и неполноценного сна после пробуждения (Kapella M.C. и соавт., 2011; Hynninen M.J. и соавт., 2013; Vozoris N.T. и соавт., 2014).

Отмечено, что степень выраженности нарушений качества и продолжительности сна тем больше, чем тяжелее течение ХОБЛ (Бабак С.Л. и соавт., 2008; Omachi T.A. и соавт., 2012).

Субъективная оценка характеристик сна у пациентов, включенных в исследование, продемонстрировала прямую зависимость степени выраженности и тяжести инсомнии от степени тяжести ХОБЛ.

ISI у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) был достоверно выше в 1,3 и 1,5 раза по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) и с ХОБЛ (GOLD 2) соответственно ($p < 0,05$); ISI у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) был достоверно выше в 1,2 раза по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) ($p < 0,05$). Т.е., чем выше стадия ХОБЛ, тем более выражены у пациентов диссомнические нарушения.

Мелатонин как нейрогормон регулирует биоритмы организма, иммуно- и нейроэндокринные процессы, принимает участие в организации суточного периодизма и в регуляции циклических процессов (Мендель В.Э., Мендель О.И. 2010; Будневский А.В., Цветикова Л.Н. и соавт. 2016).

Мелатонин поддерживает цикл «сон-бодрствование», изменения двигательной активности в течение суток, а также динамику температуры тела (Анисимов В.Н.. 2008).

Исследование уровня мелатонина, определяемого в биологических средах у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), позволило выявить соответствие уровня мелатонина субъективной оценке характеристик сна и степени тяжести инсомнии, а также зависимость уровня гормона от степени тяжести ХОБЛ.

Так, уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) был достоверно ниже на 7,35 и 11,44 пг/мл по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) и с ХОБЛ (GOLD 2) соответственно ($p < 0,05$); уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) был достоверно ниже на 4,09 пг/мл по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) ($p < 0,05$).

Уровень мелатонина в моче у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) был достоверно ниже на 5,61 и 16,43 нг/мл по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) и с ХОБЛ (GOLD 2) соответственно ($p < 0,05$); уровень мелатонина в моче у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) был достоверно ниже на 10,82 нг/мл по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) ($p < 0,05$).

К одной из наиболее важных функций мелатонина относят антиоксидантную активность (Кветная Т.В., 2005; Будневский А.В., Цветикова Л.Н. и соавт. 2016). В качестве антиоксиданта мелатонин действует повсеместно, проникая через все биологические барьеры (Мендель В.Э., Мендель О.И. 2010). Механизм антиоксидантного действия гормона обусловлен способностью связывать свободные радикалы и экзогенные канцерогены (Анисимов В.Н., 2007).

Одновременно через активацию ферментов мелатонин способен усиливать образование глутатиона, а так же стимулировать супероксиддисмутазу и каталазу. За счет этого баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами в итоге смещается в пользу антиоксидантов (Арушанян Э.Б., 2010).

На современном этапе дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в тесной связи с оксидантным стрессом рассматриваются как компоненты единого механизма при ХОБЛ (GOLD, 2017).

Известно, что изменение баланса между окислительными и антиоксидантными процессами в тканях рассматривается как универсальный механизм повреждения биологических тканей (Halliwell B., 2006; Adibhatla R.M. и соавт., 2008).

Одна из наиболее серьезных дисфункций на фоне дисбаланса между окислительными и антиоксидантными процессами – нарушение иммунного статуса организма, что сопровождается изменениями цитокинового профиля (Симбирцев А.С., 2002; Майборода А.А. и соавт., 2006).

Цитокины относятся к классу эндогенных полипептидных медиаторов, осуществляющих взаимодействия на межклеточном уровне и регулирующих физиологические функции клеток. Они поддерживают клеточный и тканевой гомеостаз, обеспечивают формирование защитных реакций организма на воздействие чужеродных факторов, а также при нарушении целостности тканей при оксидантном стрессе (Кетлинский С.А. и соавт., 2008). Иммунный статус организма во многом определяется соотношением провоспалительных

(ИЛ-6,-8, ФНО-альфа и др.) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4,-10 и др.) (Серебренникова С.Н. и соавт., 2008). У пациентов с ХОБЛ отмечается повышенные уровни провоспалительных медиаторов, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, СРБ. ФНО- альфа, являясь маркером системного воспаления, в повышенных концентрациях определяется при ХОБЛ тяжелой и очень тяжелой степени тяжести (Mirrakhimov A.E., 2012).

Оценка активности системного воспалительного ответа показала, степень его выраженности напрямую связана со степенью тяжести ХОБЛ.

Показатели провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ и ФНО-альфа были достоверно выше у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) на 6,68; 4,00; 6,36 и 6,82 пг/мл соответственно ($p < 0,05$) и по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) на 10,39; 8,36; 13,44 и 11,21 пг/мл соответственно ($p < 0,05$), и у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) на 3,71; 4,36; 7,08 и 4,39 пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Показатели противовоспалительного профиля – ИЛ-4 и ИЛ-10 были достоверно ниже у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) на 0,34 и 1,57 пг/мл соответственно ($p < 0,05$) и по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) на 1,10 и 2,98 пг/мл соответственно ($p < 0,05$), и у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) на 0,76 и 1,41 пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Ряд исследований показал, компонент сурфактанта легких – сурфактантный белок D (SP-D) – это уникальный фактор, играющий значимую роль, как во врожденном иммунитете, так и в антителонезависимом иммунном ответе. Основная функция SP-D заключается в модулировании иммунной защиты и воспаления (Вассерман Е.Н. и соавт., 2010; Лямина С.В. и соавт., 2011; Atochina E.N. и соавт., 2004).

По данным литературы, у пациентов с ХОБЛ низкий уровень SP-D в легких рассматривается как фактор усиления процесса воспаления в легких и повышенный риск восприимчивости к респираторным инфекциям, а также

как диагностический маркер поражения легких и может использоваться для прогноза состояния и течения ХОБЛ у пациентов (Лямина С.В. и соавт., 2011; Sin D.D. и соавт., 2008).

Имеются данные о наличии между уровнем SP-D и прогрессированием ХОБЛ корреляции (Ковалькова Н.А. и соавт., 2015; Малышев И.Ю. и соавт., 2011).

Анализ уровня специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D) продемонстрировал: достоверно низкий уровень оцениваемого показателя у пациентов с ХОБЛ (GOLD 4) в 1,3 и 2,0 раза по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 3) и с ХОБЛ (GOLD 2) соответственно ($p < 0,05$), и у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) достоверно низкий в 1,5 раза по сравнению с пациентами с ХОБЛ (GOLD 2) ($p < 0,05$).

Для проведения анализа зависимостей между качеством сна, про- и противовоспалительным профилем, уровнем мелатонина в биологических средах, уровнем SP-D и течением заболевания, клинико-инструментальными показателями, КЖ пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), а также выявления зависимостей между уровнем мелатонина в биологических средах, уровнем SP-D и про- и противовоспалительным профилем проводили корреляционный анализ, выявляли наличие зависимостей и степени статистической связи между изучаемыми параметрами.

Качество сна и степень диссомнии коррелируют с числом обострений ХОБЛ, степенью выраженности хронического кашля (VAS), одышки (VAS), степенью влияния симптомов на жизнь пациентов (CCQ), степенью обструкции (FVC; FEV₁/FVC ratio), степенью влияния ХОБЛ на состояние здоровья и КЖ пациентов (CAT), а также со степенью влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента, социальное функционирование (SGRQ) и КЖ, связанное со здоровьем и заболеванием (SGRQ).

Уровень показателей провоспалительного профиля (ИЛ-6; ИЛ-8; СРБ; ФНО-альфа) коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ (GOLD 2-4), числом

обострений ХОБЛ, степенью выраженности хронического кашля (VAS) с вязкой мокротой (VAS), степенью влияния симптомов на жизнь пациентов (CCQ), степенью обструкции (FVC; FVC; FEV₁/FVC ratio), степенью обратимости бронхиальной обструкции (динамика показателя FEV₁ по результату пробы с короткодействующим бронходилататором), степенью влияния ХОБЛ на состояние здоровья пациентов (CAT), степенью влияния ХОБЛ на КЖ пациентов (SGRQ).

Уровень показателей противовоспалительного профиля (ИЛ-4; ИЛ-10) коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ (GOLD 2-4), числом обострений ХОБЛ, степенью выраженности хронического кашля (VAS) с вязкой мокротой (VAS), степенью влияния симптомов на жизнь пациентов (CCQ), степенью обратимости бронхиальной обструкции (динамика показателя FEV₁ по результату пробы с короткодействующим бронходилататором), степенью влияния ХОБЛ на состояние здоровья пациентов (CAT), степенью влияния ХОБЛ на КЖ пациентов (SGRQ).

Уровень мелатонин в крови коррелирует со степенью влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента, социальное функционирование (SGRQ) и КЖ, связанное со здоровьем и заболеванием (SGRQ), а также с уровнем показателя противовоспалительного профиля – ИЛ-4.

Уровень мелатонин в моче коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ (GOLD 2-4), числом обострений ХОБЛ, степенью влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента, социальное функционирование (SGRQ) и КЖ, связанное со здоровьем и заболеванием (SGRQ), а также с уровнем показателя провоспалительного профиля – ИЛ-6, уровнем специфического маркера воспалительного процесса – SP-D.

Уровень специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D) коррелирует с числом обострений ХОБЛ, степенью субъективной оценки наличия вязкой мокротой (VAS), степенью обратимости бронхиальной обструкции (динамика показателя FEV₁ по результату пробы с короткодействующим бронходилататором), степенью влия-

ния ХОБЛ на КЖ пациентов (SGRQ), а также с уровнем показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6, СРБ, уровнем противовоспалительного профиля – ИЛ-10.

Полученные данные корреляционного анализа подтвердили промежуточные результаты исследования: чем тяжелее степень ХОБЛ, больше обострений заболевания, выраженнее симптомы ХОБЛ и их влияние на различные сферы жизни пациентов (повседневная, трудовая, социальная и др.), тяжелее степень обструкции и хуже КЖ пациентов, тем активнее протекает хроническое системное воспаление с повышенными показателями провоспалительного профиля и сниженными показателями противовоспалительного профиля, прослеживается тенденция к снижению уровня сурфактантного белка D (SP-D), отвечающего за модулирование иммунной защиты в сторону ее активации и за модулирование воспаления в сторону его купирования. Также, тяжелое течение ХОБЛ с частыми обострениями, выраженной клинической симптоматикой и значимым влиянием на КЖ пациентов статистически значимо напрямую связано с низким уровнем мелатонина, определяемого в биологических средах (кровь, моча), что отражается на биоритмах пациентов с ХОБЛ в виде различных диссомнических нарушениях – легкие и/или умеренные нарушения качества сна, трудности засыпания, частые ночные пробуждения, утреннее ощущение невыспанности, сокращение времени, проведенного во сне, что в свою очередь ведет к вялости, повышенной утомляемости днем, усталости, сниженной активности и работоспособности, чувству подавленности, плохому настроению. Таким образом, полученные в ходе исследования результаты соответствуют данным отечественной, зарубежной литературы, современным научным концепциям, адекватны и достоверны ($p < 0,05$) и подтвердились проведенным корреляционным анализом.

3.7 Выводы третьей главы

1. У пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) выявлены диссомнические нарушения от легкой до умеренной степени выраженности, соответствующие низкому уровню мелатонина, определяемого в биологических средах (кровь, моча).
2. Низкий уровень мелатонина, определяемый в биологических средах (кровь, моча) у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), обуславливая низкую антиоксидантную защиту, сопряжен с высокой активностью провоспалительной системы (ИЛ-6), низкой активностью противовоспалительной системы (ИЛ-4).
3. С увеличением степени тяжести бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ прослеживается тенденция к снижению уровня сурфактантного белка D (SP-D), отвечающего за модулирование иммунной защиты и воспаления.
4. Низкий уровень сурфактантного белка D (SP-D) связан с высокой активностью провоспалительной системы (ИЛ-6, СРБ), низкой активностью противовоспалительной системы (ИЛ-10).
5. Степень тяжести бронхиальной обструкции при ХОБЛ (GOLD 2-4), частые обострения заболевания, выраженные симптомы и их влияние на различные сферы жизни пациентов (повседневная, трудовая, социальная и др.), ассоциированы со снижением уровня мелатонина в биологических средах, активностью хронического системного воспаления в виде повышенного уровня показателей провоспалительного профиля и сниженного уровня показателей противовоспалительного профиля.

Глава 4. ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО, ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО СТАТУСА, КАЧЕСТВА СНА И ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА НАБЛЮДЕНИЯ

4.1. Показатели клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна, КЖ у пациентов с ХОБЛ в течение 1 года наблюдения

Через 1 год наблюдения у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3), включенных в исследование, мы оценивали клинико-лабораторный, инструментальный статус, качество сна и параметры КЖ.

Количество обострений и частота визитов к ВОП (СВ) в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) достоверно выросли в 1,6 и 1,5 ($p < 0,05$). Количество госпитализаций также достоверно выросло в 1,3 раза ($p < 0,05$). Частота вызовов СМП статистически значимо не изменилась ($p > 0,05$) (табл. 50, рис. 17).

Таблица 50

Динамика течения ХОБЛ у пациентов в исследуемой группе
исходно и через 1 год наблюдения

Показатели, раз в год	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
Обострения	2,68±0,14	4,20±0,12*
	F=64,53; p=0,0000	
Визиты к ВОП (СВ)	2,58±0,13	3,86±0,14*
	F=43,36; p=0,0160	
Вызовы СМП	1,24±0,12	1,44±0,09
	F=1,88; p=0,1757	
Госпитализации	1,17±0,13	1,52±0,10*
	F=0,69; p=0,0422	

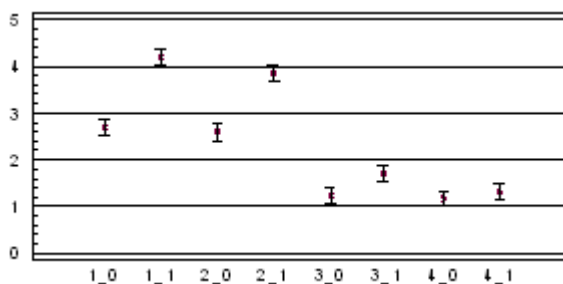


Рис. 17 Обострения (1), визиты к ВОП (СВ) (2), вызовы СМП (3), госпитализации (4), средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29 (индекс 0 – исходно, 1 – через 1 год)

Результаты объективного анализа клинических симптомов заболевания и их степени выраженности через 1 год наблюдения показали: в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) степень выраженности хронического кашля с вязкой мокротой, одышки, оцениваемых по данным VAS, достоверно увеличились в 1,5; 1,6 и 1,7 раза соответственно, одышка по шкале mMRC достоверно выросла в 1,5 раза, результат по шкале CCQ статистически значимо вырос в 1,4 раза, что также подтверждает выраженное влияние симптомов на жизнь пациентов ($p < 0,05$) (табл. 51-53, рис. 18-20).

Таблица 51

Динамика выраженности симптомов у пациентов в исследуемой группе исходно и через 1 год наблюдения по результату VAS

Симптомы, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
Хронический кашель	3,20±0,12	4,89±0,14*
	F=84,46; p=0,0000	
Вязкая мокрота	3,24±0,11	5,10±0,20*
	F=63,99; p=0,0000	
Одышка	3,17±0,12	5,41±0,21*
	F=82,96; p=0,0000	

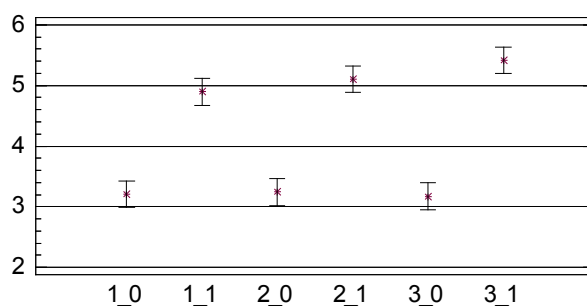


Рис. 18 Хронический кашель (1), вязкая мокрота (2), одышка (3), средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29, (индекс 0 – исходно, 1 – через 1 год)

Таблица 52

Динамика выраженности одышки у пациентов в исследуемой группе исходно и через 1 год наблюдения по шкале mMRC

Симптом, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
Одышка	1,73±0,10	2,59±0,09*
	F=40,70; p=0,0000	

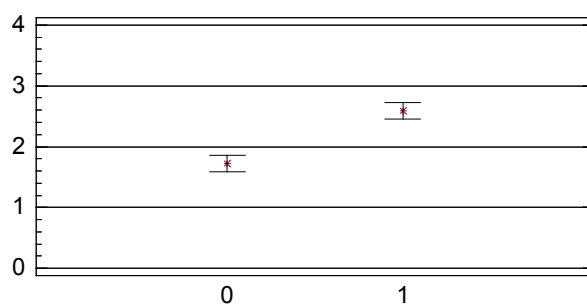


Рис. 19 Одышка по шкале mMRC, средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29, (0 – исходно, 1 – через 1 год)

Динамика выраженности симптомов у пациентов в исследуемой группе
исходно и через 1 год наблюдения по шкале ССQ

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
Выраженность симптомов	2,99±0,08	4,14±0,13*
F=56,94; p=0,0000		

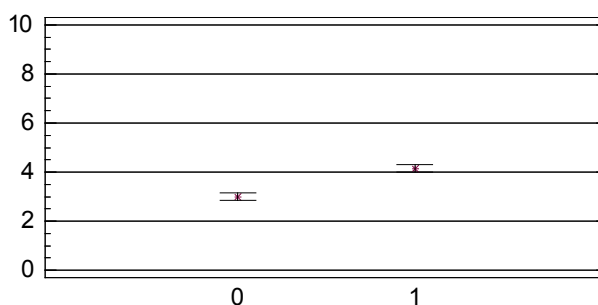


Рис. 20 Выраженность симптомов по шкале ССQ,
средние и их 95%-доверительные интервалы,
пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
(0 – исходно, 1 – через 1 год)

Анализ определяемых через 1 год наблюдения параметров ФВД в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) достоверных различий не выявил ($p > 0,05$) (табл. 54).

Динамика ФВД у пациентов в исследуемой группе
исходно и через 1 год наблюдения

Показатели	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
FEV ₁ , %	42,57±1,59	42,84±0,45
FVC, %	58,03±1,69	60,33±0,49
FEV ₁ /FVC ratio, %	50,69±1,49	49,78±0,43
Повышение показателя FEV ₁ , мл	7,24±0,32	7,55±0,54

Проба с ФН по данным 6MWD статистически достоверного изменения функционального статуса у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) получено не было ($p > 0,05$) (рис. 21).

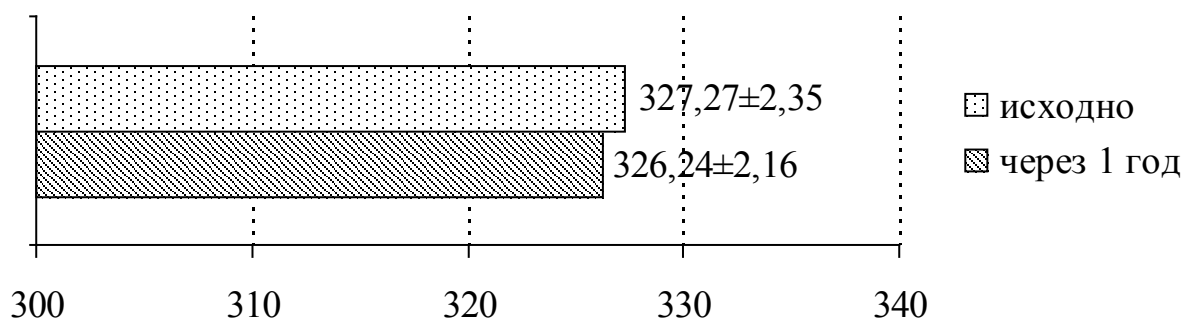


Рис. 21 Проба с ФН (6MWD),
пациенты с ХОБЛ (GOLD 2), n=31

Характеристики сна пациентов и тяжесть инсомнии, оцениваемые по данным анкеты оценки качества сна и ISI через 1 год наблюдения, показали сохраняющиеся расстройства сна легкой и умеренной степени тяжести. В группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) ISI достоверно вырос в 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 55, рис. 22).

Таблица 55

Динамика качества сна у пациентов в исследуемой группе
исходно и через 1 год наблюдения

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
Анкета оценки качества сна	18,27±0,53	14,13±0,24*
	F=51,26; p=0,0000	
ISI	14,89±1,01	18,52±0,17*
	F=12,58; p=0,0008	

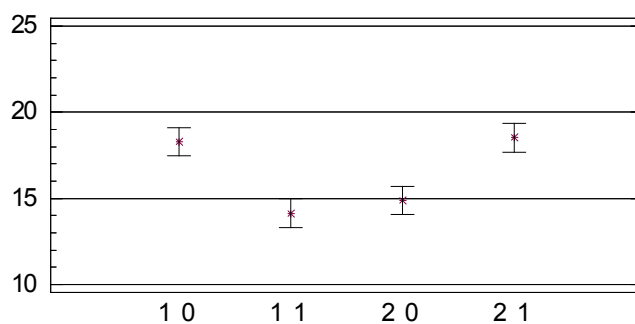


Рис. 22 Оценка качества сна (1), ISI (2), средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29, (индекс 0 – исходно, 1 – через 1 год)

Достоверно изменилась степень влияния ХОБЛ на состояние здоровья у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) по данным теста САТ на 6,02 балла ($p < 0,05$) (табл. 56, рис. 23).

Таблица 56

Динамика степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья у пациентов в исследуемой группе исходно и через 1 год наблюдения

Показатель, баллы	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
САТ	23,42±0,18	29,44±0,59*
	F=94,71; p=0,0000	

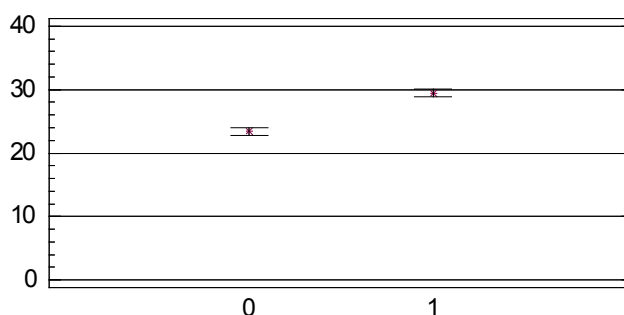


Рис. 23 Степень влияния ХОБЛ на состояние здоровья по данным теста САТ, средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29

Достоверно изменилось КЖ пациентов по результату респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ) ($p < 0,05$) через 1 год наблюдения (рис. 24).

(0 – исходно, 1 – через 1 год)

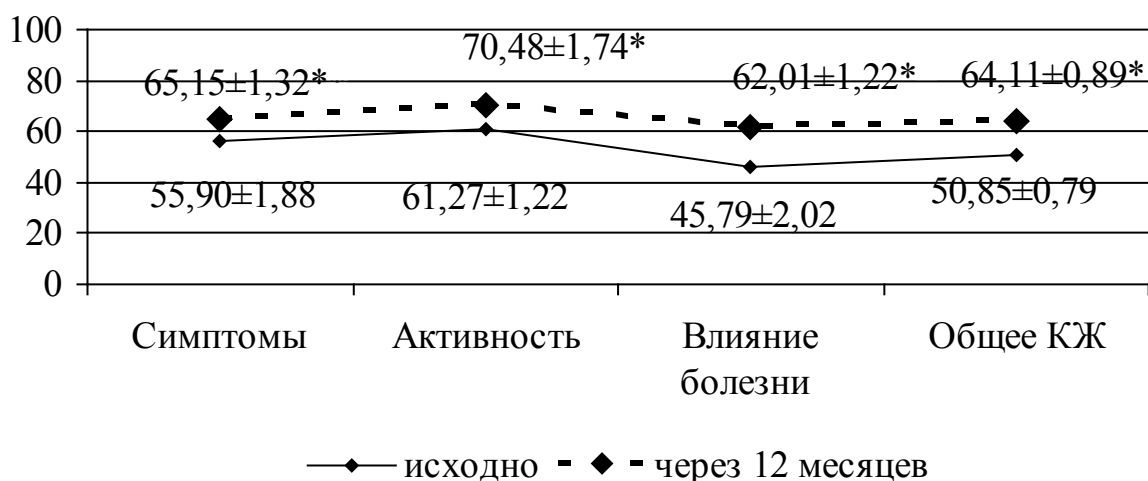


Рис. 24 Качество жизни по данным SGRQ, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29

Достоверно изменился ряд показателей, отражающих степень активности системного воспалительного ответа у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3).

Так, уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 статистически достоверно выросли на 1,73 и 2,04 пг/мл соответственно ($p < 0,05$), а уровень СРБ и ФНО-альфа через 1 год наблюдения не изменились, сохраняя повышенные значения ($p > 0,05$) (табл. 57, рис. 25).

Таблица 57

Динамика провоспалительного профиля у пациентов в исследуемой группе исходно и через 1 год наблюдения

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
ИЛ-6	14,88±0,7	16,61±0,21*
	F=4,70; p=0,0344	
ИЛ-8	26,32±1,42	28,36±0,31*
	F=2,95; p=0,0465	

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
ИЛ-6	14,88±0,7	16,61±0,21*
	F=4,70; p=0,0344	
ИЛ-8	26,32±1,42	28,36±0,31*
	F=2,95; p=0,0465	
СРБ	18,16±0,55	18,54±0,47
	F=0,29; p=0,5930	
ФНО-альфа	13,03±0,24	13,41±0,23
	F=1,30; p=0,2594	

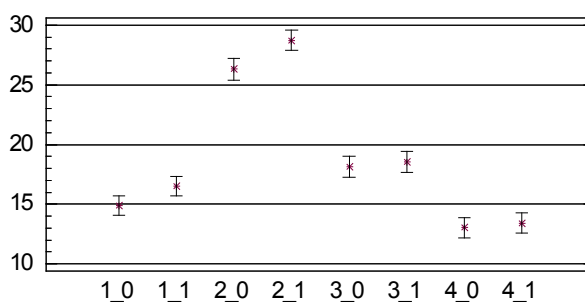


Рис. 25 Провоспалительный профиль – ИЛ-6 (1), ИЛ-8 (2), СРБ (3), ФНО-альфа (4), средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29 (индекс 0 – исходно, 1 – через 1 год)

Таблица 58

Динамика противовоспалительного профиля у пациентов в исследуемой группе исходно и через 1 год наблюдения

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
ИЛ-4	2,16±0,13	1,71±0,12*
	F=3,90; p=0,0439	
ИЛ-10	23,70±2,23	21,78±1,30
	F=0,55; p=0,4601	

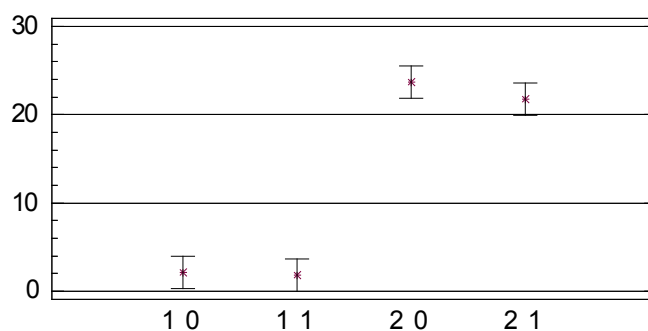


Рис. 26 Противовоспалительный профиль – ИЛ 4(1), ИЛ-10 (2), средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29 (индекс 0 – исходно, 1 – через 1 год)

Уровень ИЛ-4 также статистически достоверно снизился на 0,45 пг/мл от исходного значения ($p < 0,05$), а уровень ИЛ-10 через 1 год наблюдения не изменились ($p > 0,05$) (табл. 56, рис. 26).

Уровень специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D) через 1 год наблюдения также изменился у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3). Уровень SP-D снизился на 3,97 нг/мл, что было статистически достоверным изменением ($p < 0,05$) (табл. 57, рис. 27).

Уровень мелатонина, определяемый в биологических средах через 1 год наблюдения, соответствовал субъективной оценке характеристик сна и степени тяжести инсомнии у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3).

Уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) достоверно снизился на 2,80 пг/мл ($p < 0,05$); уровень мелатонина в моче – достоверно снизился на 1,77 нг/мл ($p < 0,05$) (табл. 58-59, рис.28-29).

Таблица 57

Динамика уровня сурфактантного белка D у пациентов в исследуемой группе исходно и через 1 год наблюдения

Показатель, нг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
SP-D	73,25±3,12	69,28±1,29*
	F=10,71; p=0,0371	

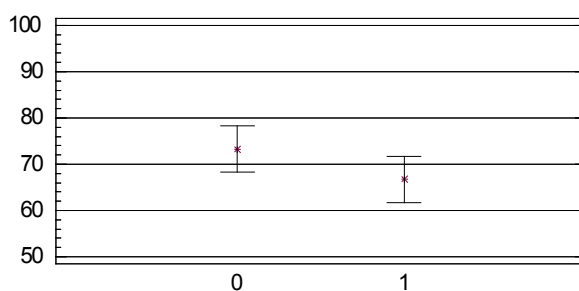


Рис. 27 Сурфактантный белок D, средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
(0 – исходно, 1 – через 1 год)

Таблица 58

Уровень мелатонина в крови у пациентов в исследуемой группе
исходно и через 1 год наблюдения

Показатели, пг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
Мелатонин	18,16±1,03	15,36±0,26*
	F=34,11; p=0,0000	

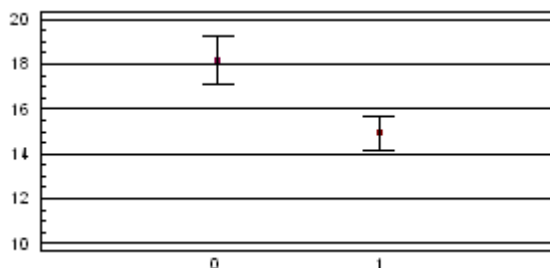


Рис. 28 Мелатонин в крови, средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29
(0 – исходно, 1 – через 1 год)

Таблица 59

Уровень мелатонина в моче у пациентов в исследуемой группе
исходно и через 1 год наблюдения

Показатели, нг/мл	Пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29	
	исходно	через 1 год
Мелатонин сульфат	11,79±0,51	10,02±0,29*
	F=9,60; p=0,0037	

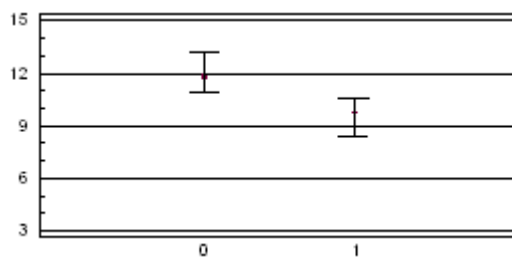


Рис. 29 Мелатонин сульфат в моче, средние и их 95%-доверительные интервалы, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29 (0 – исходно, 1 – через 1 год)

4.2. Выявление зависимостей и степени статистической связи между изучаемыми параметрами по данным корреляционного анализа через 1 года наблюдения

Через 1 год наблюдения мы провели корреляционный анализ между изучаемыми параметрами, значения которых достоверно изменились по сравнению с исходными, с целью подтверждения наличия зависимостей и определения степени статистических связей.

Изучаемые параметры и полученные значения коэффициентов корреляции (r) представлены в табл. 60.

Полужирным начертанием выделены статистически достоверные ($p < 0,05$) значения коэффициентов корреляции.

Аналогично подтверждали наличие зависимостей и степени статистической связи между изменившимися по сравнению с исходными значениями уровня мелатонина в биологических средах, уровнем SP-D и показателями про- и противовоспалительного профиля у пациентов с ХОБЛ через 1 год наблюдения.

Изучаемые параметры и полученные значения коэффициентов корреляции (r) представлены в табл. 61.

Полужирным начертанием выделены статистически достоверные значения коэффициентов корреляции в соответствии с общепринятой классификацией Э.В. Ивантера, А.В. Коросова (1992) ($p < 0,05$).

Таблица 60

Корреляция изучаемых параметров у пациентов с ХОБЛ, достоверно изменившихся через 1 года наблюдения

Параметры	Анкета оценки качества сна	ISI	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-4	Мелатонин в крови	Мелатонин в моче	SP-D
Число обострений ХОБЛ	-0,34	0,05	-0,11	-0,13	-0,12	-0,16	-0,10	0,10
Число визитов ВОП (СВ)	-0,31	0,05	0,01	0,29	0,01	0,07	-0,44	0,06
Число госпитализаций	0,01	0,18	-0,14	-0,01	0,08	0,16	-0,44	-0,53
Хронический кашель (VAS)	-0,08	0,05	0,07	-0,14	-0,06	-0,09	-0,01	0,11
Вязкая мокрота (VAS)	0,03	0,03	0,33	-0,17	-0,22	0,11	-0,37	-0,49
Одышка (VAS)	-0,15	0,07	0,23	0,47	-0,18	-0,50	-0,23	-0,43
Одышка (mMRC)	0,09	-0,06	0,11	0,24	-0,24	0,02	0,13	-0,04
CCQ	-0,14	-0,14	-0,26	-0,33	-0,52	0,10	-0,10	-0,11
CAT	0,01	-0,04	-0,23	-0,23	0,01	-0,39	-0,08	-0,19
Симптомы (SGRQ)	-0,23	0,32	-0,21	0,38	0,17	-0,15	0,14	-0,25
Активность (SGRQ)	-0,54	-0,11	-0,10	0,31	-0,16	0,05	0,11	-0,24
Влияние болезни (SGRQ)	-0,30	-0,07	0,16	0,26	0,07	0,13	-0,03	-0,18
Общее КЖ (SGRQ)	-0,23	-0,01	0,04	0,03	-0,30	0,06	-0,20	-0,25

Таблица 61

Корреляция изучаемых параметров у пациентов с ХОБЛ, достоверно изменившихся через 1 года наблюдения

Параметры	Мелатонин в крови	Мелатонин в моче	SP-D
ИЛ-6	-0,05	0,09	-0,27
ИЛ-8	-0,26	-0,25	-0,02
ИЛ-4	-0,12	0,04	0,04
SP-D	0,19	0,44	

4.3. Прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна

Используя аппарат многофакторного регрессионного анализа, мы определили факторы, влияющие на частоту обострений ХОБЛ. В качестве про-

гнозируемой переменной выбрали индекс вероятности обострения ХОБЛ в течение 1 года наблюдения (Prog_ex_COPD) в у.е., используя количественные переменные – степень ХОБЛ (2,3,4), возраст (лет), результат САТ-теста оценки КЖ больных ХОБЛ (баллы), результат ISI (баллы), уровень СРБ (пг/мл), уровень мелатонина в моче (нг/мл), уровень ИЛ-4 (пг/мл), уровень ИЛ-6 (пг/мл), уровень ИЛ-8 пг/мл), уровень ФНО-альфа (пг/мл), уровень сурфактантного белка D (нг/мл).

В табл. 62 приведены параметры модели, описывающей вероятность обострения ХОБЛ у пациентов с нарушениями сна в течение 1 года наблюдения.

Таблица 62

Параметры прогностической модели прогнозирования обострений ХОБЛ у пациентов с разной степенью тяжести заболевания и инсомнией в течение 1 года наблюдения

Параметры	Оценка коэффициента	Стандартная ошибка	χ^2	p
Константа	4,1869	0,402774	10,3952	0,0091
СТЕПЕНЬ ХОБЛ	0,200707	0,0269563	7,44563	0,0176
ВОЗРАСТ	-0,0481058	0,00520218	-9,24724	0,0115
САТ	-0,0948169	0,00597283	-15,8747	0,0039
ISI	0,0365126	0,00658752	5,5427	0,0310
СРБ	-0,0169891	0,00674924	-2,51719	0,1282
МЕЛАТОНИН В МОЧЕ	0,132023	0,00230385	57,3055	0,0003
ИЛ-4	-0,426426	0,0280322	-15,212	0,0043
ИЛ-6	-0,00343498	0,00200684	-1,71164	0,2291
ИЛ-8	0,0165503	0,00144974	11,416	0,0076
ФНО-альфа	0,346857	0,050469	6,87268	0,0205
SP-D	0,0125639	0,000631086	19,9084	0,0025

Регрессионная модель имеет вид:

$$\begin{aligned} \text{Prog_ex_COPD} = & 4,1869 + 0,200707 * \text{СТЕПЕНЬ ХОБЛ} - 0,0481058 * \text{ВОЗРАСТ} - \\ & - 0,0948169 * \text{САТ} + 0,0365126 * \text{ISI} - 0,0169891 * \text{СРБ} + \\ & + 0,132023 * \text{МЕЛАТОНИН В МОЧЕ} - 0,426426 * \text{ИЛ-4} - 0,00343498 * \text{ИЛ-6} + \\ & + 0,0165503 * \text{ИЛ-8} + 0,346857 * \text{ФНО-альфа} + 0,0125639 * \text{SP-D} \end{aligned}$$

где:

СТЕПЕНЬ ХОБЛ – степень тяжести ХОБЛ (GOLD 2 = 2 балла, GOLD 3 = 3 балла, GOLD 4 = 4 балла),

ВОЗРАСТ – возраст пациента (лет),

САТ – результат САТ-теста больных ХОБЛ (баллы),

ISI – индекс тяжести инсомнии – результат субъективной оценки тяжести инсомнии (баллы),

СРБ – уровень С-реактивного белка (пг/мл),

МЕЛАТОНИН В МОЧЕ – уровень мелатонина в моче (нг/мл),

ИЛ-4 – уровень интерлейкина-4 сыворотки крови (пг/мл),

ИЛ-6 – уровень интерлейкина-6 сыворотки крови (пг/мл),

ИЛ-8 – уровень интерлейкина-8 сыворотки крови (пг/мл),

ФНО-альфа – уровень фактора некроза опухолей (пг/мл),

SP-D – уровень сурфактантного белка D (нг/мл).

Prog_ex_COPD меньше 5, указывает на низкий риск развития обострений, под которыми понимают количество обострений в год менее 2,

Prog_ex_COPD от 5 и более – высокий риск обострений количество обострений в год 2 и более раз.

Как следует из табл. 63, модель является статистически значимой на 99,99% доверительном уровне.

Анализ отклонений прогностической модели прогнозирования обострений
ХОБЛ у пациентов с нарушениями сна в течение 1 года наблюдения

Источник	Сумма квадратов	Непарамет- рический	Среднее квадратичное	F- отношение	Уровень значимости
Модель	19,997	11	1,81791	1217,48	0,0008
Ошибка	0,00298635	2	0,00149317		
Итого (коррект.)	20,0	13			

Пример 1.

Больная З., 77 лет, с диагнозом ХОБЛ (GOLD 2) вне обострения, данные комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования: результат теста оценки степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов (САТ) – 21 балл, результат субъективной оценки тяжести инсомнии (ISI) – 10 баллов, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 14,0 пг/мл, уровень мелатонина в моче (МЕЛАТОНИН В МОЧЕ) – 21,5 нг/мл, уровень интерлейкина-4 сыворотки крови (ИЛ-4) – 3,4 пг/мл, уровень интерлейкина-6 сыворотки крови (ИЛ-6) – 16,5 пг/мл, уровень интерлейкина-8 сыворотки крови (ИЛ-8) – 20,0 пг/мл, уровень фактора некроза опухолей (ФНО-альфа) – 7,0 пг/мл, уровень сурфактантного белка D (SP-D) – 80,0 нг/мл.

Количество обострений ХОБЛ, рассчитанное с помощью предлагаемой нами прогностической модели, в течение ближайшего года составило:

$$\begin{aligned} \text{Prog_ex_COPD} &= 4,1869 + 0,200707*2 - 0,0481058*77 - 0,0948169*21 + \\ &0,0365126*10,0 - 0,0169891*14,0 + 0,132023*12,8 - 0,426426*3,4 - \\ &0,00343498*16,5 + 0,0165503*20,0 + 0,346857*7,0 + 0,0125639*80,0 \\ &= 3,06268843 \end{aligned}$$

То есть, Prog_ex_COPD менее 5 (низкий риск обострений).

Наблюдение больной в течение года, выявило 1 обострение ХОБЛ. Таким образом, сделанный нами прогноз реализовался.

Пример 2.

Больная Б., 72 года, с диагнозом ХОБЛ (GOLD 3) вне обострения, данные комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования: результат теста оценки степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов (САТ) – 22 балл, результат субъективной оценки тяжести инсомнии (ISI) – 19 баллов, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 18,0 пг/мл, уровень мелатонина в моче (МЕЛАТОНИН В МОЧЕ) – 11,4 нг/мл, уровень интерлейкина-4 сыворотки крови (ИЛ-4) – 2,3 пг/мл, уровень интерлейкина-6 сыворотки крови (ИЛ-6) – 24,4 пг/мл, уровень интерлейкина-8 сыворотки крови (ИЛ-8) – 22,0 пг/мл, уровень фактора некроза опухолей (ФНО-альфа) – 12,0 пг/мл, уровень сурфактантного белка D (SP-D) – 80,0 нг/мл.

Количество обострений ХОБЛ, рассчитанное с помощью предлагаемой нами прогностической модели, в течение ближайшего года составило:

$$\begin{aligned} \text{Prog_ex_COPD} &= 4,1869 + 0,200707*3 - 0,0481058*72 - 0,0948169*22 + \\ &0,0365126*19,0 - 0,0169891*18,0 + 0,132023*11,4 - 0,426426*2,3 - \\ &0,00343498*24,4 + 0,0165503*22,0 + 0,346857*12,0 + 0,0125639*80,0 \\ &= 5,246276288 \end{aligned}$$

То есть, Prog_ex_COPD более 5 (высокий риск обострений).

Наблюдение больной в течение года, выявило 3 обострения ХОБЛ. Таким образом, сделанный нами прогноз реализовался.

Пример 3.

Больной О., 67 лет, с диагнозом ХОБЛ (GOLD 4) вне обострения, данные комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования: результат теста оценки степени влияния ХОБЛ на КЖ пациентов (САТ) – 30 балл, результат субъективной оценки тяжести инсомнии (ISI) – 18 баллов, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 30,0 пг/мл, уровень мелатонина в моче (МЕЛАТОНИН В МОЧЕ) – 2,5 нг/мл, уровень интерлейкина-4 сыворотки крови (ИЛ-4) – 0,9 пг/мл, уровень интерлейкина-6 сыворотки крови (ИЛ-6) – 10,4 пг/мл, уровень интерлейкина-8 сыворотки крови (ИЛ-8) – 20,0 пг/мл, уровень фактора некроза опухолей (ФНО-альфа) – 21,0 пг/мл, уровень

сурфактантного белка D (SP-D) – 61,0 нг/мл.

Количество обострений ХОБЛ, рассчитанное с помощью предлагаемой нами прогностической модели, в течение ближайшего года составило:

$$\begin{aligned} \text{Prog_ex_COPD} &= 4,1869 + 0,200707*4 - 0,0481058*67 - 0,0948169*30 + \\ &0,0365126*18,0 - 0,0169891*30,0 + 0,132023*2,5 - 0,426426*0,9 - \\ &0,00343498*10,4 + 0,0165503*20,0 + 0,346857*21,0 + 0,0125639*61,0 \\ &= 7,368281321 \end{aligned}$$

То есть, Prog_ex_COPD более 5 (высокий риск обострений).

Наблюдение больного в течение года, выявило 4 обострения ХОБЛ. Таким образом, сделанный нами прогноз реализовался.

Разработанный способ прогнозирования обострений ХОБЛ, позволяет прогнозировать частоту обострений заболевания у пациентов с нарушениями сна в течение 1 года наблюдения.

4.4. Обсуждение полученных результатов

Мелатонин – один из важнейших гормонов организма, участвующий практически во всех жизненных процессах, контролирует ряд функции органов и систем, в первую очередь, сон, а также сердечно-сосудистую и иммунную системы (Арушунян Э.Б., 2006; Анисимов В.Н., 2007). Доказано, что количество вырабатываемого мелатонина изменяется как на протяжении суток, так и в течение жизни человека. Т.е. у ребенка с момента рождения концентрация мелатонина увеличивается к 1 году жизни, к наступлению половой зрелости синтез мелатонина сохраняется на постоянном и высоком уровне, затем концентрация его снижается, и уменьшаться еще в течение 5 лет. С 40-45 лет количество мелатонина неуклонно снижается, и эта тенденция продолжается до конца жизни (Каладзе Н.Н. и соавт., 2010).

На примере группы пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) мы проследили особенности изменения параметров клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества сна и жизни через 1 год наблюдения.

Уровень мелатонина, определяемый через 1 год наблюдения показал тенденцию к снижению его концентрации в биологических средах (кровь, моча).

Уровень мелатонина в крови у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) достоверно снизился на 2,80 пг/мл ($p < 0,05$).

Уровень мелатонина в моче у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) достоверно снизился на 1,77 нг/мл ($p < 0,05$).

Мелатонин, обладая целым рядом важных физиологических свойств, участвует в регуляции сна, усиливает функционирование иммунной системы, выступает в качестве мощного антиоксиданта. Снижение концентрации мелатонина сопряжено со значимыми изменениями перечисленных функций (Ковальзон В.М. и соавт., 2004; Перцов С.С., 2011; Anisimov S.V. и соавт., 2004).

Таким образом, снижение уровня мелатонина обуславливает сохранение бессонницы, недосыпания у пациентов, нарушения суточных биорезимов и биоритмов, страдает качество сна, что проявляется диссомническими нарушениями различной степени выраженности.

Характеристики сна пациентов и тяжесть инсомнии, оцениваемые по данным анкеты оценки качества сна и ISI через 1 год наблюдения, показали сохраняющиеся расстройства сна с легкой и умеренной тяжестью нарушения сна. Так, в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) ISI достоверно вырос в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Антиоксидантная активность как важная функция мелатонина, впервые была установлена Р. Рейтером, проявляется во всех органах и системах организма (Reiter R.J., 1993). Механизм антиоксидантного действия мелатонина обусловлен способностью связывать свободные радикалы и экзогенные канцерогены (Анисимов В.Н., 2007).

Одновременно через активацию ферментов мелатонин способен усиливать образование глутатиона, а так же стимулировать супероксиддисмутазу и каталазу. За счет этого баланс между антиоксидантными и прооксидантными ферментами в итоге смещается в пользу антиоксидантов (Арушанян Э.Б., 2010; Galano A. и соавт., 2011).

На современном этапе дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в тесной связи с оксидантным стрессом рассматриваются как компоненты единого механизма при ХОБЛ (GOLD, 2017).

Известно, что изменение баланса между окислительными и антиоксидантными процессами в тканях рассматривается как универсальный механизм повреждения биологических тканей (Halliwell B., 2006; Adibhatla R.M. и соавт., 2008).

Одна из наиболее серьезных дисфункций на фоне дисбаланса между окислительными и антиоксидантными процессами – нарушение иммунного статуса организма, что сопровождается изменениями цитокинового профиля (Симбирцев А.С., 2002; Майборода А.А. и соавт., 2006; Bonnefont-Rousselot D. и соавт., 2011).

Мелатонин принимает непосредственное участие в функционировании иммунной системы. Доказано, что параллельно с возрастанием уровня мелатонина увеличивается активность Т- и В- иммунных клеток, регулируется функция тимуса и щитовидной железы в сторону повышения активности Т-клеток, фагоцитов, которые выступают в качестве защиты организма от различных заболеваний (Цветикова Л.Н. и соавт., 2011; Cavalcante G. и соавт., 2012).

Таким образом, недостаточность мелатонина связана со снижением антиоксидантных защитных факторов организма, дисбалансом в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону поддержания активности системного хронического воспаления, ухудшением иммунного статуса пациентов, и как следствие, повышенным риском обострений ХОБЛ, выраженной клинической симптоматикой заболевания и

влиянием ее на различные сферы жизни пациентов (повседневная, трудовая, социальная и др.).

По результатам биохимического анализа сыворотки крови через 1 год наблюдения достоверно изменился ряд показателей, отражающих степень активности системного воспалительного ответа.

Так, в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 статистически достоверно выросли на 1,73 и 2,04 пг/мл соответственно ($p < 0,05$), а уровень СРБ и ФНО-альфа через 1 год наблюдения не изменились, сохраняя повышенные значения ($p > 0,05$). Уровень ИЛ-4 также статистически достоверно снизился на 0,45 пг/мл от исходного значения ($p < 0,05$), а уровень ИЛ-10 через 1 год наблюдения не изменились ($p > 0,05$).

Уровень SP-D у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) снизился на 3,97 нг/мл, что было статистически достоверным изменением ($p < 0,05$).

Через 1 год наблюдения количество обострений и частота визитов к ВОП (СВ) в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) достоверно выросли в 1,6 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Частота вызовов СМП и количество госпитализаций статистически значимо не изменились ($p > 0,05$).

Результаты объективного анализа клинических симптомов заболевания и их степени выраженности через 1 год наблюдения показали: в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) степень выраженности хронического кашля с вязкой мокротой, одышки, оцениваемых по данным VAS, достоверно увеличились в 1,5; 1,6 и 1,7 раза соответственно, одышка по шкале mMRC достоверно выросла в 1,5 раза, результат по шкале CCQ статистически значимо вырос в 1,4 раза, что также подтверждает выраженное влияние симптомов на жизнь пациентов ($p < 0,05$).

Недостаточный уровень мелатонина, определяемый в биологических средах через 1 год наблюдения, инсомния у пациентов, увеличение количества обострений ХОБЛ и частоты визитов к ВОП (СВ), выраженная клиническая симптоматика заболевания обусловили ухудшение КЖ пациентов.

В группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) результат теста САТ достоверно вырос на 6,02 балла ($p < 0,05$), параметры, оцениваемые по опроснику SGRQ: «Симптомы», «Активность» достоверно выросли на 9,25 и 9,21 балла, «Влияние болезни», «Общее КЖ» – на 16,22 и 13,26 баллов ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что анализ определяемых через 1 год наблюдения параметров ФВД в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) достоверных различий не выявил ($p > 0,05$).

Проба с ФН по данным 6MWD статистически достоверного изменения функционального статуса у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) не показала ($p > 0,05$).

С целью подтверждения наличия зависимостей и определения степени статистических связей между изучаемыми параметрами, значения которых достоверно изменились по сравнению с исходными через 1 год наблюдения, мы провели корреляционный анализ.

Через 1 год наблюдения качество сна и степень диссомнии коррелировали с числом обострений ХОБЛ, числом визитов ВОП (СВ), степенью влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента, социальное функционирование (SGRQ) и КЖ, связанное со здоровьем и заболеванием (SGRQ).

Через 1 год наблюдения уровень показателей провоспалительного профиля (ИЛ-6; ИЛ-8) коррелировали с числом визитов ВОП (СВ), степенью субъективной оценки наличия вязкой мокротой (VAS), степенью выраженности одышки (VAS) и одышки (mMRC), степенью влияния симптомов на жизнь пациентов (CCQ), степенью влияния ХОБЛ на состояние здоровья пациентов (САТ), степенью влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента, социальное функционирование (SGRQ) и КЖ, связанное со здоровьем и заболеванием (SGRQ).

Через 1 год наблюдения уровень показатель противовоспалительного профиля (ИЛ-4) коррелировал со степенью субъективной оценки наличия вязкой мокротой (VAS), степенью выраженности одышки (mMRC), степенью

влияния симптомов на жизнь пациентов (CCQ), степенью влияния ХОБЛ на КЖ пациентов (SGRQ).

Через 1 год наблюдения уровень мелатонин в крови коррелировал со степенью выраженности одышки (VAS), степенью влияния ХОБЛ на состояние здоровья пациентов (CAT), а также с уровнем показателя противовоспалительного профиля – ИЛ-8.

Через 1 год наблюдения уровень мелатонин в моче коррелировал с числом визитов ВОП (CB), количеством госпитализаций, степенью субъективной оценки наличия вязкой мокротой (VAS), степенью выраженности одышки (VAS), степенью влияния ХОБЛ на КЖ пациентов (SGRQ), а также с уровнем показателя провоспалительного профиля – ИЛ-8, уровнем специфического маркера воспалительного процесса – SP-D.

Через 1 год наблюдения уровень специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D) коррелировал с количеством госпитализаций, степенью субъективной оценки наличия вязкой мокротой (VAS), степенью выраженности одышки (VAS), степенью влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента, социальное функционирование (SGRQ) и КЖ, связанное со здоровьем и заболеванием (SGRQ), а также с уровнем показателя провоспалительного профиля – ИЛ-6, уровнем мелатонина в моче.

Полученные данные корреляционного анализа подтвердили наличие зависимостей и статистических связей между изучаемыми параметрами, значения которых достоверно изменились по сравнению с исходными через 1 год наблюдения.

Результатами корреляционного анализа мы подтвердили конечные результаты исследования: у пациентов с ХОБЛ в течение года наблюдения поддерживается активность хронического системного воспаления с повышенными уровнями показателей провоспалительного профиля и сниженными уровнями показателей противовоспалительного профиля, определяется сниженный уровень сурфактантного белка D (SP-D), обуславливающий сни-

жение иммунной защиты и поддержание воспаления, определяется низкий уровень мелатонина биологических средах (кровь, моча), что отражается на биоритмах пациентов с ХОБЛ в виде различных диссомнических нарушений от легких до умеренных. Поскольку перечисленные параметры играют не последнюю роль в патогенетических механизмах прогрессирования ХОБЛ через 1 год наблюдения у исследуемых пациентов мы наблюдали достоверное увеличение количества обострений заболевания, госпитализаций и частоты визитов к ВОП (СВ), что негативно отразилось КЖ пациентов с ХОБЛ.

С целью коррекции терапевтических подходов у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) нами был разработан способ прогнозирования частоты обострений заболевания у пациентов с разной степенью тяжести ХОБЛ и нарушениями сна – способ прогнозирования обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна.

Решаемой нами диагностической проблемой пульмонологии являлось расширение арсенала средств прогнозирования обострений ХОБЛ у пациентов с инсомнией, позволяющих своевременно выявлять пациентов, которым необходима коррекция системы лечебно-профилактических мероприятий. Достижимым медицинским результатом является получение достоверного прогноза развития обострений ХОБЛ (GOLD 2-4) у пациентов с инсомнией.

Таким образом, использование прогностической модели позволяет рассчитать риск обострений ХОБЛ в течение 1 года наблюдения – Prog_ex_COPD меньше 5, указывает на низкий риск развития обострений, под которыми понимают количество обострений в год менее 2, Prog_ex_COPD от 5 и более – высокий риск обострений – количество обострений в год 2 и более раз.

Разработанный нами способ прогнозирования обострений ХОБЛ применим для любой степени тяжести ХОБЛ у пациентов с разной степенью выраженности инсомнией.

4.5. Выводы четвертой главы

1. Через 1 год наблюдения у пациентов с ХОБЛ (GOLD3) выявлено достоверное снижение уровня мелатонина, определяемого в биологических средах (кровь, моча).

2. Снижение уровня мелатонина, коррелирующее с дисбалансом в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону поддержания активности системного хронического воспаления, снижением уровня сурфактантного протеина D коррелировало через 1 год наблюдения с достоверным увеличением количества обострений, госпитализаций и частоты визитов к ВОП (СВ).

3. Увеличение количества обострений заболевания и частоты визитов к ВОП (СВ) на фоне выраженной клинической симптоматики заболевания, влияющей ее на различные сферы жизни пациентов, диссомнические нарушения легкой, умеренной степени тяжести статистически значимо коррелировали с ухудшением КЖ пациентов с ХОБЛ через 1 год наблюдения.

4. Разработанный способ прогнозирования частоты обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна позволяет прогнозировать количество обострений заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение прогностического значения уровня мелатонина у больных ХОБЛ, которое исследовалось в работе, является одним из перспективных направлений пульмонологии. Пациенты с ХОБЛ требуют персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в связи ранней инвалидизацией, высоким риском смертности, сердечно-сосудистых катастроф. Даже своевременная бронхолитическая терапия у пациентов с ХОБЛ не гарантирует отсутствие прогрессирования заболевания, развития ранней инвалидности, а также осложнений, ведущих к летальному исходу.

В работе изучены особенности КЖ, клинико-инструментальные и лабораторные показатели пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) в зависимости от уровня мелатонина в биологических средах. Показана связь низкого уровня мелатонина, определяемого в биологических средах (кровь, моча) с диссомническими нарушениями от легкой до умеренной степени выраженности, что напрямую связано с более неблагоприятным клиническим течением заболевания и со снижением показателей КЖ.

Изучены показатели про- и противовоспалительного профиля пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) в зависимости от уровня мелатонина в биологических средах. Показана связь низкого уровня мелатонина, определяемого в биологических средах (кровь, моча) с высокой активностью провоспалительной системы (ИЛ-6), низкой активностью противовоспалительной системы (ИЛ-4), низким уровнем сурфактантного белка D (SP-D).

Проанализирована динамика клинического течения заболевания, инструментальных данных, уровня биомаркеров системного воспаления, сурфактантного белка D (SP-D), мелатонина в биологических средах (кровь, моча), качества жизни у пациентов с ХОБЛ в течение 1 года наблюдения.

Показана связь снижения уровня мелатонина с дисбалансом в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, низким уровнем специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактант-

ного белка D (SP-D) и достоверным увеличением через 1 год наблюдения количества обострений и частоты визитов к ВОП (СВ).

В работе решалась задача разработки способа прогнозирования обострений заболевания у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), позволяющего своевременно выявлять пациентов, которым необходимы коррекция системы лечебно-профилактических мероприятий. Была разработана и апробирована прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у пациентов с разной степенью тяжести заболевания. Способ прогнозирования частоты обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна позволяет прогнозировать количество обострений заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

Результаты проведенного исследования показали, низкий уровень мелатонина в биологических средах (кровь, моча), дисбаланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, низкий уровень сурфактантного белка D (SP-D) ассоциированы с поддержанием активности системного хронического воспаления, что негативно влияет на количество обострений, частоту визитов к ВОП (СВ), переносимость физических нагрузок и степень выраженности клинических симптомов, качество сна и КЖ пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4).

Предложенная прогностическая модель клинического течения ХОБЛ позволяет прогнозировать течение заболевания (высокий/низкий риск обострений) и проводить коррекцию лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) в зависимости от уровней мелатонина, сурфактантного белка D (SP-D), возраста пациентов, данных оценочного теста САТ, уровня про- и противовоспалительных цитокинов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) выявлены диссомнические нарушения от легкой до умеренной степени выраженности, соответствующие низкому уровню мелатонина, определяемого в биологических средах (кровь, моча), коррелирующие с более неблагоприятным клиническим течением заболевания и со снижением показателей КЖ.

2. Низкий уровень мелатонина, определяемый в биологических средах (кровь, моча) у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4), сопряжен с высокой активностью провоспалительной системы (ИЛ-6), низкой активностью противовоспалительной системы (ИЛ-4), низким уровнем сурфактантного белка D (SP-D).

3. Через 1 год наблюдения у пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) уровень мелатонина показал тенденцию к снижению его концентрации в биологических средах (кровь, моча), что соответствовало характеристикам сна пациентов и тяжести инсомнии в виде сохраняющихся расстройств сна легкой и умеренной степени тяжести и более выраженной клинической симптоматики заболевания.

4. Снижение уровня мелатонина в течение 1 года наблюдения было достоверно связано с дисбалансом в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и низким уровнем специфического маркера воспалительного процесса при ХОБЛ – сурфактантного белка D (SP-D) и коррелировало с достоверным увеличением через 1 год наблюдения количества обострений и частоты визитов к ВОП (СВ).

5. Разработанный способ прогнозирования частоты обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна позволяет прогнозировать количество обострений заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Низкий уровень мелатонина у пациентов с ХОБЛ и нарушениями сна можно рассматривать как предиктор неблагоприятного течения заболевания, ассоциирующийся с более выраженной клинической симптоматической, низкой толерантностью к физическим нагрузкам, более частыми обострениями и вызовами ВОП (СВ).

У пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) и нарушениями сна целесообразно определять уровень мелатонина в биологических средах для последующей своевременной коррекции лечебно-профилактических мероприятий.

Предложенный нами способ прогнозирования частоты обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна может быть использован для прогнозирования количества обострений заболевания (низкий риск, высокий риск) в течение ближайшего года с целью коррекции терапевтических подходов у данной категории пациентов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в обосновании включения мелатонина в систему лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ХОБЛ с целью коррекции нарушений сна, клинко-инструментальных и лабораторных показателей, купирования активности системного хронического воспаления, улучшения прогноза и КЖ у пациентов с ХОБЛ.

Новый разработанный способ прогнозирования частоты обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна может быть полезен в практическом здравоохранении при составлении алгоритмов ведения пациентов данной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Клинические рекомендации российского респираторного общества: алгоритм ведения больных ХОБЛ / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский // Терапия. –2017. – № 4. –С. 102–106.
2. Авдеев С.Н. Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких / С.Н. Авдеев // Доктор.Ру. –2017. – № 10(139). –С. 40–48
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких / С.Н. Авдеев. – Москва : Атмосфера, 2010. – 160 с.
4. Айсанов З.Р. Ингибитор фосфодиэстеразы – 4 рофлумиласт в лечении хронической обструктивной болезни легких / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю. Стулова // Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 2. – С. 27–32.
5. Амиров Н.Б. Табачная эпидемия: фармакологические возможности борьбы / Н.Б. Амиров, Т.И. Андреева // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т. 4, № 3. – С. 28–33.
6. Андрющенко И.В. Комплексный подход к лечению табакокурения и никотиновой зависимости / И.В. Андрющенко, Е.В. Малинина // Врач. – 2012. – № 1. – С. 24–26.
7. Анисимов В.Н. Мелатонин – роль в организме, применение в клинике / В.Н. Анисимов. – Санкт-Петербург : Система, 2007. – 40 с.
8. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине / В.Н. Анисимов // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 269–273.
9. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов. – Санкт-Петербург : Наука, 2003. – 464 с.
10. Анисимов В.Н. Световой режим, мелатонин и риск развития рака / В.Н. Анисимов, И.А. Виноградова // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 53, №5. – С. 491–498.

11. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма / В.Н. Анисимов // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39, № 4. – С. 52–76.
12. Антонов Н.С. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний в России / Н.С. Антонов // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 83–88.
13. Арушанян Э.Б. Защитная роль мелатонина при нарушениях мозгового кровообращения / Э.Б. Арушанян // Русский медицинский журнал. – 2010. – №8. – С. 495–500.
14. Арушанян Э.Б. Иммуностропные свойства эпифизарного мелатонина / Э.Б. Арушанян, Э.В. Бейер // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65. – С. 73–80.
15. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин / Э.Б. Арушанян. – Ставрополь : Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь), 2006. – 400 с.
16. Арушанян Э.Б. Хронофармакология на рубеже веков / Э.Б. Арушанян. – Ставрополь: СГМА, 2005. – 576 с.
17. Ахмедова О.С. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / О.С. Ахмедова // Известия российского государственного университета им. А.И. Герцена. – 2007. – № 22(53). – С. 266–270.
18. Бабак С.Л. Хроническая инсомния в клинической практике терапевта [Электронный ресурс] / С.Л. Бабак, Л.А. Голубев, М.В. Горбунова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 5. URL: http://www.rmj.ru/articles_5822.htm.
19. Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких / А.С. Белевский // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 73–78.
20. Беспятовых А.Ю. Мелатонин: теория и практика / А.Ю. Беспятовых, В.Я. Бродский, О.В. Бурлакова. – Москва : Медпрактика-М, 2009. – 99с.

21. Беспятых А.Ю. Мелатонин как антиоксидант: основные функции и свойства / А.Ю. Беспятых, О.В. Бурлакова, В.А. Голиченков // Успехи современной биологии. – 2010. – № 5. – С. 487–496.
22. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) / А.В. Будневский[и др.] // Молодой ученый. – 2014. – Т.5, № 64. – С. 125–128.
23. Будневский А.В. Компьютерная система мониторинга хронической обструктивной болезни легких / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, А.В. Перцев // Пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 69–72.
24. Будневский А.В. Рационализация терапии хронической обструктивной болезни легких в амбулаторной практике / А.В. Будневский, В.О. Лукашов, С.А. Кожевникова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011. – № 14(1). – С. 14–21.
25. Будневский А.В. ХОБЛ: эпидемиология, факторы риска, участие мелатонина / А.В. Будневский, Л.Н. Цветикова, Е.С. Овсянников // Вестник воронежского института высоких технологий. – 2016. – № 2. – С. 13–16.
26. Визель А.А. Рофлумиласт: истина рождается в споре / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2013. – № 3. – С. 39–43.
27. Гершевич В.М. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях / В.М. Гершевич. – Омск, 2011. – 13 с.
28. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2017 г.) : пер. с англ. / под ред. А.С. Белевского. – Москва : Российское респираторное общество, 2017. – 80 с.
29. Гноевых В.В. Принципы и современные схемы лечения хронической обструктивной болезни легких / В.В. Гноевых // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 14–34.

30. Данилов А.Б. Мелатонин – уникальная молекула? /А.Б. Данилов, Ю.М. Курганова // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2013. – № 1. – С. 26–30.
31. Датиева В.К. Применение мелатонина при нарушении сна / В.К. Датиева, Е.А. Ляшенко, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. – № 1. – С. 36–40.
32. Емельянов А.В. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких / А.В. Емельянов // Лечащий врач. – 2014. – № 8. – С. 23–25.
33. Заболевания органов дыхания. Справочник практикующего врача / Дж. Доуден [и др.] ; пер. с англ. Г.А. Колесникова. – Москва :Литтерра, 2004. – 288 с.
34. Значение сурфактантных белков в диагностике терапевтических заболеваний / Н.А. Ковалькова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 1. – С. 115–119.
35. Иммунный ответ, воспаление: учеб. пособие по общей патологии / А.А. Майборода [и др.]. – Москва :МЕДпресс–информ, 2006. – 112 с.
36. Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / под ред. Я.И. Левина. – Москва :Медпрактика, 2005. – 115 с.
37. Ишмурзин Г.П. Влияние обучения пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой на частоту обострений, требующих неотложной госпитализации / Г.П. Ишмурзин // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 8. – С. 46–56.
38. Как выполняются положения GOLD 2014 в реальной врачебной практике? / В.И. Купаев[и др.]. // Вестник современной клинической медицины.– 2016. –Т. 9, № 3.– С. 18–22.
39. Каладзе Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина [Электронный ресурс] / Н.Н. Каладзе, Е.М. Соболева, Н.Н. Скоромная // Здоровье

ребенка. – 2010. – № 2. URL: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-12604/article-12766/>

40. Кветная Т.В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – Санкт-Петербург : ДЕАН, 2005. – 142 с.
41. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. – 552 с.
42. Клиническая эффективность вакцинации больных хронической обструктивной болезнью легких в общей врачебной практике (семейной медицине) / А.В. Будневский [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 522–525.
43. Клинические рекомендации: хроническая обструктивная болезнь легких (пересмотр 2016 г.) / А.Г. Чучалин [и др.]. – Москва : Российское респираторное общество, 2016. – 68 с.
44. Князькин И.В. Экстрапинеальный мелатонин в процессе старения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.В. Князькин. – Санкт-Петербург, 2008. – 40 с.
45. Ковальзон В.М. Мелатонин и сон / В.М. Ковальзон, А.М. Вейн // Мелатонин в норме и патологии / под ред. Ф.И. Комарова. – Москва : Медпрактика-М, 2004. – С. 182–197.
46. Кожевникова С.А. Клиническая эффективность реабилитационных программ у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Кожевникова. – Воронеж, 2011. – 23 с.
47. Кожевникова С.А. Реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы / С.А. Кожевникова // Молодой ученый. – 2014. – № 17. – С. 161–165.
48. Кожевникова С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и гипертоническая болезнь: особенности клинико-психологического ста-

туса и реабилитации у больных с сочетанной патологией / С.А. Кожевникова, А.В. Будневский // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011. – Т. 14, № 1. – С. 30–38.

49. Курение: механизмы патологического воздействия и эффекты отказа [Электронный ресурс] / О.С. Кобякова [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2015. – № 1. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/656/30/lang,ru/>
50. Лямина С.В. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль [Электронный журнал] / С.В. Лямина, Т.Ю. Веденикин, И.Ю. Малышев // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4717>
51. Макарова М.А. Курение и хроническая обструктивная болезнь легких / М.А. Макарова // Астма и аллергия. – 2016. – № 4. – С. 19–20.
52. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека / Н.К.Малиновская // Клиническая медицина. – 1997. – № 10. – С. 15–22.
53. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта / В.Н. Анисимов [и др.] ; под ред. Ф.И. Комарова. – Москва : Советский спорт, 2000. – 184 с.
54. Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / А.В. Будневский [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 372–378. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-372-378>.
55. Мендель В.Э. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике / В.Э. Мендель, О.И. Мендель // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 336.
56. Микроциркуляторные нарушения у пациентов на ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких / В.С. Куваев [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – № 5(74). – С. 121–124.

57. Миронова Н.В. Тревожно–депрессивные расстройства у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.В.Миронова, С.В.Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Т.55. – С. 132–139.
58. Низовцева О.А. Проблемы в лечении ХОБЛ и возможности их устранения / О.А. Низовцева // Трудный пациент. – 2014. – № 4. – С. 32–37.
59. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов / С.В. Лямина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 1. – С. 90–98.
60. Овсянников Е.С. Влияние мелатонина при развитии инсомнии у пациентов с ХОБЛ: нейроиммуноэндокринный аспект / Е.С. Овсянников, А.В. Будневский, Л.Н. Цветикова // Вестник Воронежского института высоких технологий. – 2016. – № 2. – С. 4–7.
61. Овчаренко С.И. К вопросу о диагностике хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко // Consiliummedicum. – 2014. – № 12. – С. 17–26.
62. Овчаренко С.И. Легочная реабилитация: стратегия при хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте, А.А. Долецкий // ConsiliumMedicum. – 2013. – № 1. – С. 6–10.
63. Овчаренко С.И. Особенности хронической обструктивной болезни легких у женщин / С.И. Овчаренко // Consiliummedicum. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 5–13.
64. Овчаренко С.И. Факторы, влияющие на развитие обострений хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко // Фарматека. – 2010. – № 4. – С. 17–19.
65. Однофакторный дисперсионный анализ влияния некоторых факторов на качество сна при ХОБЛ и на фоне действия мелатонина [Электронный ресурс] / Л.Н. Цветикова [и др.] // Моделирование, оптимиза-

ция и информационные технологии. – 2016. – № 2(13). – URL: <http://moit.vivt.ru>

66. Отсутствие гена SP-D приводит к усилению ЛПС-индуцированного синтеза HSP70 в M2, но не в M1 фенотипе перитонеальных макрофагов: возможная роль интерлейкина-10 / Е.Н. Вассерман [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – №6. – С. 19–27.
67. Перцов С.С. Мелатонин в системных механизмах эмоционального стресса / С.С. Перцов. – Москва : РАМН, 2011. – 232 с.
68. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Д.А. Атякшин[и др.] // *Успехи современного естествознания*. – 2015. – № 9(2). – С. 195–197.
69. Развитие вторичной митохондриальной дисфункции мононуклеарных лейкоцитов крови у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом / Э.С. Бельских [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. –2018. –Т. 99, № 5.– С. 741–747.
70. Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Литтерра, 2017. – Т. 1. – 640 с.
71. Сергеева Е.В. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е.В.Сергеева, Н.А.Черкасова, Л.И.Дворецкий. –Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 72 с.
72. Серебренникова С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // *Сибирский медицинский журнал*. – 2008. – № 6. – С. 5–8.
73. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. – 2002. – № 1. – С.9–16.
74. Синопальников А.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] / А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // *ConsiliumMedicum. Пульмонология*. 2006. – Т.

8, № 1. URL: <http://consilium-medicum.com/magazines/cm/pylmo/article/9555>

75. Синопальников А.И. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких: глюкокортикостероиды / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // ConsiliumMedicum. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 70–75.
76. Трибунцева Л.В. Система мониторинга лечебно-диагностического процесса у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л.В. Трибунцева, А.В. Будневский // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 4. – С. 50–53.
77. Урясьев О.М. Критерии диагностики и рациональная терапия синдрома перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ // О.М. Урясьев, С.В. Фалетрова, Л.В. Коршунова // Факультетская клиника : сб. науч. тр., посвящ. юбилею засл. деятеля науки Российской Федерации, проф. В.Я. Гармаша. – Рязань, 2016. – С. 170–173.
78. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин [и др.]. – Москва : Российское респираторное общество, 2014. – 41 с.
79. Федорова Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: принципы диагностики и лечения / Н.В. Федорова // Российский семейный врач. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 4–18.
80. Физиология и патология сна / В.Н. Цыган [и др.]. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2006. – 160с.
81. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких / И.Ю. Малышев [и др.] // Пульмонология. – 2011. – № 3. – С. 101–107.
82. Хроническая обструктивная болезнь легких / под ред. А.Г. Чучалина. – Москва : Атмосфера, 2008. – 267 с.
83. Хунданов Л. Мелатонин универсальный регулятор жизнедеятельности / Л. Хунданов, А. Гладков // Медицинская газета. – 1997. – №29. – С. 207–209.

84. Чебыкина А.В. Роль вакцинации против гриппа в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких / А.В. Чебыкина, М.П. Костинов // Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 4. – С. 3–5.
85. Чучалин А.Г. Место небулайзеров в ингаляционной терапии хронических обструктивных заболеваний легких / А.Г.Чучалин, Н.П.Княжеская, М.О.Потапова // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 7. – С. 521–525.
86. Чучалин А.Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова, Ю.К. Новиков // Русский медицинский журнал. 2001. – № 21. – С. 904-912 с.
87. Чучалин А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / А.Г.Чучалин. – Москва :Литтерра, 2004. – 64 с.
88. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. 2008. – Т. 16, № 2. – С. 58–65.
89. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 5. – С. 246–250.
90. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа / А.Г. Чучалин. – Москва, 2004. – 61с.
91. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких / Е.И. Шмелев. – Москва, 2003. – 112 с.
92. A phosphodiesterase 4 inhibitor, roflumilast N-oxide, inhibits human lung fibroblast functions in vitro / F. Sabatini [et al.] // Pulm.Pharmacol.Ther. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 283–291.

93. Adibhatla R.M. Altered Lipid Metabolism in Brain Injury and Disorders / R.M. Adibhatla, J.F. Hatcher // *SubcellBiochem.* – 2008. – № 49. – P. 241–268.
94. Altenburg W.A. Better response in exercise capacity after pulmonary rehabilitation in more severe COPD patients / W.A. Altenburg, J.B. Wempe // *Respir. Med.* – 2012. – № 5. – P. 694–700.
95. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease / M.D.Eisner [et al.] // *Am. J.Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 693–718.
96. Anisimov S.V. Genetic aspects of melatonin biology / S.V. Anisimov, N. Popovic // *Rev. Neurosci.* – 2004. – Vol. 15. – P. 209–230.
97. Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods / N. Gumral [et al.] // *Cell Biochem.Funct.* – 2009. – Vol. 27, № 5. – P. 276–83.
98. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? / F. Pitta [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 134, № 2. – P. 273–280.
99. Arushanian E.B. Immunotropic properties of pineal melatonin / E.B. Arushanian, E.V. Beier // *Eksp.Klin.Farmakol.* – 2002. – Vol. 65, № 5. – P. 73–80.
100. Association of urinary melatonin levels and aging–related outcomes in older men / E.E. Devore [et al.] // *Sleep Med.* – 2016. – P. 73–80.
101. ATS statement: guidelines for the six–minute walk test // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 111.
102. Ball E.M. Sleep disorders in primary care / E.M. Ball // *Compr. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 23. – P. 25–30.
103. Bastien C.H. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research / C.H. Bastien, A. Vallières, C.M. Morin // *Sleep Medicine.* – 2001. – Vol. 2, № 4. – P. 297–307.

104. Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD / N.T. Vozoris [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44(2). – P. 332–340.
105. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study / B. Lamprecht[et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 139. – P. 752–763.
106. Buist A.S. Risk factors for COPD / A.S. Buist // *Eur. Respir. Rev.* – 1996. – Vol. 39, № 6. – P. 253–258.
107. Burge S. COPD exacerbations: definition and classifications / S. Burge, J.A. Wedzicha // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 21. – P. 46–53.
108. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Resource electronic]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>.
109. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A.D.Lopez [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 397–412.
110. Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with COPD is feasible with preliminary evidence of positive sleep and fatigue effects / M.C. Kapella [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 625–635.
111. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study / W.D.Man [et al.] // *BMJ.* – 2004. – Vol. 329. – P. 1209–1213.
112. Cosio M.G. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells / M.G.Cosio, J. Majo // *Chest.* – 2002. – Vol. 121(5). – P. 160–165.
113. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes / T.A. Omachi [et al.] // *Sleep Med.* – 2012. – Vol. 13(5). – P. 476–483.

114. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light / M.T. Abarran [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2001. – №30. – P. 227–233.
115. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe / R. Loddenkemper [et al.] // *European Lung Foundation.* – 2013. – P. 34–43.
116. Galano A. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination / A. Galano, D.X. Tan, R.J. Reiter // *J. Pineal Res.* – 2011. – № 51. – P. 1–16.
117. Geroprotectors as a therapeutic strategy for COPD – where are we now? / J. Milkowska–Dymanowska [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2017. – № 12. – P. 1811–1817.
118. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, пересмотр 2017) [электронный ресурс]. URL: <http://www.goldcopd.org>
119. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016 [электронный ресурс]. URL: www.goldcopd.com.
120. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life / B. Halliwell // *Plant Physiol.* – 2006. – Vol. 141, № 2. – P. 312–22.
121. Halvani A. Evaluation of Exogenous Melatonin Administration in Improvement of Sleep Quality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. Halvani, F. Mohsenpour, K. Nasiriani // *Tanaffos.* – 2013. – Vol. 12, № 2. – P. 9–15.
122. Identification of the UV degradants of melatonin and their ability to scavenge free radicals / D.S. Maharaj [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2002. – Vol. 32. – P. 257–261.

123. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD / R.Casaburi[et al.] // *Chest*. – 2005.– Vol. 127. – P.809–817.
124. Insomnia in patients with COPD/ R. Budhiraja [et al.] // *Sleep*. – 2012. – Vol. 35(3). – P. 369–375.
125. Insomnia symptoms, objectively measured sleep, and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease outpatients / M.J. Hynninen [et al.] // *Sleep Med*. – 2013. – Vol. 14(12). – P. 1328–1333.
126. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a population based prevalence study/ A.S. Buist[et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 741–750.
127. Klink M.Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases / M.Klink, S.F.Quan // *Chest*. –Vol. 91. – P. 540–546.
128. Melatonin attenuates airway inflammation via SIRT1 dependent inhibition of NLRP3 inflammasome and IL-1 β in rats with COPD / Z. Peng [et al.] // *Int. Immunopharmacol*. – 2018. – № 62. – P. 23–28.
129. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling / I.S. Shin [et al.] // *J. Pineal. Res*. – 2015. – Vol. 58, № 1. – P. 50
130. Melatonin inhibits MUC5AC production via suppression of MAPK signaling in human airway epithelial cells / I.S. Shin [et al.] // *J. Pineal. Res*. – 2014. – Vol. 56, № 4. – P. 398–407.
131. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, double-blind, placebocontrolled study / G. Cavalcante [et al.] // *J. of Pineal Research*. – 2012. – P. 1–7.
132. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled

- study / A.G. de Matos Cavalcante [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2012. – Vol. 53, № 3. – P. 238–44.
133. Melatonin suppresses acrolein-induced IL-8 production in human pulmonary fibroblasts / G.D. Kim [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2012. – Vol. 52, № 3. – P. 356–364.
134. Melatonin suppresses fibrotic responses induced by cigarette smoke via downregulation of TGF- β 1 / N.R. Shin [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 56. – P. 95692–95703.
135. Mirrakhimov A.E. COPD and glucose metabolism: a bitter sweet symphony / A.E. Mirrakhimov // *CardiovascDiabetol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 132–137.
136. Moamary M.S. Health care utilization among chronic obstructive pulmonary disease patients and the effect of pulmonary rehabilitation / M.S. Moamary // *Med. Princ. Pract.* – 2010. – Vol. 19, № 5. – P. 373–378.
137. Ohta Y. Melatonin exerts a therapeutic effect on cholestatic liver injury in rats with bile duct ligation / Y. Ohta, M. Kongo, T. Kishikawa // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 34, № 2. – P. 119–126.
138. One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? / D.-X. Tan [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2007. – Vol. 42. – P. 28–42.
139. Prescott E. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study / E.Prescott, P.Lange, J.Vestbo // *Eur. Respir. J.*–1999. –Vol. 13.–P. 1109–1114.
140. Protective Effect of Melatonin against Oxidative Stress-Induced Apoptosis and Enhanced Autophagy in Human Retinal Pigment Epithelium Cells / C.C. Chang [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – URL: [https://doi:10.1155/2018/9015765](https://doi.org/10.1155/2018/9015765).
141. Protective of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and

its peroxy-nitrite scavenging activity / S. Cuzzocrea [et al.] // J. Pineal. Res. – 1997. – Vol. 23(2). – P. 106–116.

142. Reaction mechanism of melatonin oxidation by reactive oxygen species in vitro / D. Bonnefont-Rousselot [et al.] // J. Pineal Res. – 2011. – № 50. – P. 328–335.
143. Reiter R.J. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review / R.J. Reiter // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1993. – №26. – P. 1141–1155.
144. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease / T. Roth // Sleep Med. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 19–25.
145. Sin D.D. Surfactant Protein D: A Lung Specific Biomarker in COPD?: Potential Biological Roles of SP-D in COPD / D.D. Sin, P.S. Pahlavan, P.S. Paul. Man // Ther. Adv. Resp. Dis. – 2008. – Vol. 2(2). – P. 65–74.
146. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease ATS statement // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152. – P. 77–120.
147. Surfactant protein-D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism / E.N. Atochina [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2004. – Vol. 30. – P. 271–279.
148. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease / M. Kryger [et al.] // Sleep Breath. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 79–84.