

На правах рукописи

Гончаренко Ольга Владимировна

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

14.01.25 – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель: **Будневский Андрей Валериевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Зайцев Андрей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог

Урясьев Олег Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «04» апреля 2019 года в 10.00 на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «___»_____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



А.А. Звягин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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). Оксидативный 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), клинико-инструментальными показателями и качеством жизни пациентов с ХОБЛ.
2. Изучено клиническое течение заболевания, клинико-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 сре-

дах, 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 (семейному 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 САТ (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), уве-

личением 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.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Общая характеристика больных, дизайн исследования

В исследование включено 88 человек (62 мужчины и 26 женщин) с диагнозом ХОБЛ (GOLD 2-4), группа D, «фенотип с частыми обострениями», вне обострения. Диагноз «ХОБЛ» был выставлен на основе наличия факторов риска, комплексной оценки симптомов заболевания, объективизации симптомов обструкции по данным объективного обследования и подтвержден результатами исследования ФВД в соответствии рекомендациям GOLD, 2017. Все пациенты были отнесены в группу D – «высокий риск», «больше симптомов» согласно рекомендациям GOLD, 2017 на основе интегральной оценки клинических данных о пациентах: количестве обострений ХОБЛ за год, степени влияния ХОБЛ на состояние здоровья (результат САТ), степени тяжести одышки (результат mMRC), спирометрической классификации. Все пациенты с точки зрения фенотипирования заболевания соответствовали «фенотип с частыми обострениями», т.е. частые обострения (более 2-х в год).

Все пациенты получали индивидуально подобранную фармакологическую терапию, которая включала препараты 1-го ряда: 1-я схема – ингаляционный глюкокортикостероид (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).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. 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.

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.

Исследование состояло из 3-х этапов. **1 этап** – клинико-инструментальное обследование больных ХОБЛ (GOLD 2-4), оценка качества сна и жизни, уровня биомаркеров системного воспаления, уровня мелатонина в биологических средах, уровня сурфактантного белка D. **2 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 сурфактантного белка D. **3 этап** – создание и апробация прогностической модели клинического течения ХОБЛ в зависимости от степени выраженности хронического системного воспаления, уровня мелатонина в биологических средах, уровня сурфактантного белка D.

На **1-ом этапе** исследования по данным комплексного клинико-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%).

На **2-ом этапе** исследования в зависимости от стадии 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).

Методы обследования больных и их обоснование.

При включении в исследование и в процессе его проведения на каждого больного заполнялась регистрационная карта.

Клиническое течение ХОБЛ: количество обострений, частота визитов к ВОП (СВ), вызовы СМП, количество госпитализаций за прошедший год.

Оценочный тест ХОБЛ: тест САТ.

Объективизация клинических симптомов ХОБЛ: качественная оценка выраженности хронического кашля, вязкой мокроты, одышки – визуальная аналоговая

шкала (VAS), оценка тяжести одышки – шкала mMRC, оценка влияния симптомов ХОБЛ на состояние здоровья пациентов – опросник CCQ.

Исследование ФВД: базовая методика – форсированная спирометрия.

Проба с физической нагрузкой: 6-минутная шаговая проба (6MWD).

Оценка субъективного качества сна: анкета оценки качества сна и индекс тяжести инсомнии – ISI.

Респираторный опросник больницы Святого Георгия: SGRQ.

Биохимический анализ венозной крови: уровни показателей провоспалительного профиля – ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, ФНО-альфа; уровни показателей противовоспалительного профиля – ИЛ-4, ИЛ-10; уровень мелатонина, сурфактантного белка D (SP-D) по стандартным методикам.

Исследование уровня мелатонина сульфата в моче: по стандартной методике.

Физикальное, лабораторное, инструментальное обследование и оценочные тесты в группах пациентов с ХОБЛ проводились на этапе включения в исследование и через 1 год наблюдения.

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 нескольких 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, а также однофакторный дисперсионный анализ.

Корреляционный и дисперсионный анализ проводили 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 между уровнем мелатонина в биологических средах, уровнем SP-D и про- и противовоспалительным профилем.

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

ность математических и статистических расчетов считались статистически достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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. 1).

Таблица 1

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

Пациенты с ХОБЛ	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Показатели, баллы			
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

Активность системного воспалительного ответа также напрямую была 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 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 (табл. 2).

Таблица 2

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		
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 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. 3).

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. 4).

Таблица 3

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

Пациенты с ХОБЛ	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Показатели, пг/мл			
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		
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		

Таблица 4

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

Пациенты с ХОБЛ	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Показатели, нг/мл			
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		

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. 5).

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. 6).

Таблица 5

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

Пациенты с ХОБЛ	GOLD 2, n=31	GOLD 3, n=29	GOLD 4, n=28
Показатели, пг/мл			
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		

Таблица 6

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		

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.

**Оценка течения заболевания, клинико-лабораторного,
инструментального статуса, качества сна и жизни
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 раза ($F=64,53$; $p=0,0000$), ($F=43,36$; $p=0,0160$). Количество госпитализаций также достоверно выросло в 1,3 раза ($F=0,69$; $p=0,0422$). Частота вызовов СМП статистически значимо не изменилась ($p > 0,05$) (табл. 7).

Таблица 7

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*
Визиты к ВОП (СВ)	2,58±0,13	3,86±0,14*
Вызовы СМП	1,24±0,12	1,44±0,09
Госпитализации	1,17±0,13	1,52±0,10*

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 ($F=84,46$; $p=0,0000$), ($F=63,99$; $p=0,0000$), ($F=82,96$; $p=0,0000$) (табл. 8).

Одышка по шкале mMRC достоверно выросла в 1,5 раза с $1,73±0,10$ до $2,59±0,09$ баллов ($F=40,70$; $p=0,0000$).

Результат по шкале CCQ статистически значимо вырос в 1,4 раза с $2,99±0,08$ до $4,14±0,13$ баллов ($F=56,94$; $p=0,0000$), что также подтверждает выраженное влияние симптомов на состояние здоровья пациентов.

Таблица 8

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*
Вязкая мокрота	3,24±0,11	5,10±0,20*
Одышка	3,17±0,12	5,41±0,21*

Анализ определяемых через 1 год наблюдения параметров ФВД в группе пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) достоверных различий не выявил ($p > 0,05$) (табл.9).

Таблица 9

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. Результат 6MWD составил 327,27±2,35 и 326,24±2,16 м исходно и через 1 год соответственно ($p > 0,05$).

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 ($F=12,58$; $p=0,0008$) (табл. 10).

Таблица 10

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*
ISI	14,89±1,01	18,52±0,17*

Достоверно изменилась степень влияния ХОБЛ на состояние здоровья у пациентов с ХОБЛ (GOLD 3) по данным теста САТ на 6,02 балла с $23,42 \pm 0,18$ до $29,44 \pm 0,59$ баллов ($F=94,71$; $p=0,0000$).

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

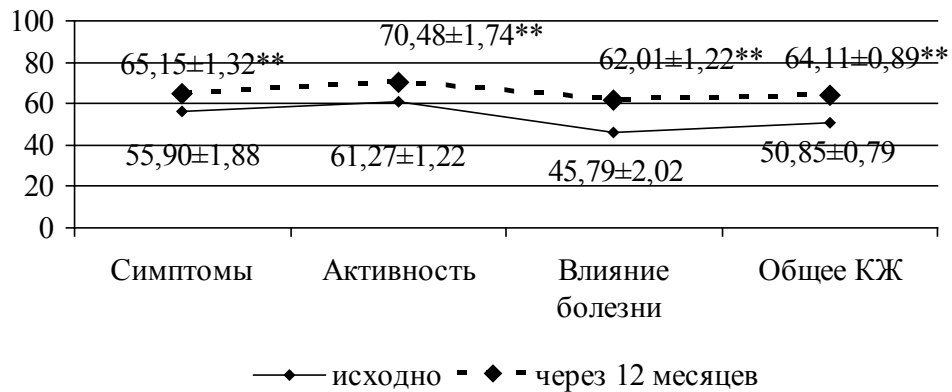


Рис. 1 КЖ по данным SGRQ, пациенты с ХОБЛ (GOLD 3), n=29

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 ($F=4,70$; $p=0,0344$), ($F=2,95$; $p=0,0465$), а уровень СРБ и ФНО-альфа через 1 год наблюдения не изменились, сохраняя повышенные значения ($p > 0,05$) (табл. 11).

Таблица 11

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*
ИЛ-8	26,32±1,42	28,36±0,31*
СРБ	18,16±0,55	18,54±0,47
ФНО-альфа	13,03±0,24	13,41±0,23

Уровень ИЛ-4 также статистически достоверно снизился на 0,45 пг/мл от исходного значения ($F=3,90$; $p=0,0439$), а уровень ИЛ-10 через 1 год наблюдения не изменились ($p > 0,05$) (табл. 12).

Таблица 12

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*
ИЛ-10	23,70±2,23	21,78±1,30

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 с 73,25±3,12 до 69,28±1,29 нг/мл, что было статистически достоверным изменением ($F=10,71$; $p=0,0371$).

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 с 18,16±1,03 до 15,36±0,26 пг/мл ($F=34,11$; $p=0,0000$); уровень мелатонина в моче – достоверно снизился на 1,77 нг/мл с 11,79±0,51 до 10,02±0,29 нг/мл ($F=9,60$; $p=0,0037$).

Через 1 год наблюдения мы провели корреляционный и его результаты 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 снижение 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 на их КЖ.

Прогностическая модель частоты обострений ХОБЛ у пациентов с нарушением сна

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.

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

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

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 инсомнии.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ХОБЛ (GOLD 2-4) выявлены диссомнические нарушения от легкой до умеренной степени выраженности, соответствующие низкому уров-

ню 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 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 количеством обострений и частотой 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.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Овсянников Е.С., Гончаренко О.В. Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2016. Т. 26. № 3. С. 372-378.
2. Tsvetikova L.N., Goncharenko O.V., Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Belov V.N., Kudashova E.A., Shkatova Ya.S. Melatonin in treatment of sleep disorders in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease // International Journal of Biomedicine. 2017. Т. 7. № 2. С. 108-110.
3. Goncharenko O.V., Budnevsky A.V., Tokmachev R.E., Ovsyannikov E.S., Belov V.N. Analysis of the levels of biomarkers of systemic inflammation, surfactant protein D and melatonin in COPD patients with varying degrees of airflow obstruction // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2018. Т. 9. № 5. С. 1045-1049.
4. Гончаренко О.В., Будневский А.В., Кожевникова С.А., Белов В.Н. Динамическое наблюдение за показателями клинико-лабораторного, инструментального статуса, качества жизни у больных ХОБЛ с нарушениями сна и сниженным уровнем мелатонина // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018. Т. 17. № 3. С. 593-600.
5. Гончаренко О.В., Будневский А.В. Уровень мелатонина, про- и противовоспалительных цитокинов, сурфактантного белка D у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (GOLD2-4) // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса: Москва. 2018. С.188-189.
6. Гончаренко О.В., Будневский А.В. Динамика клинического течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с инсомнией // XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов конгресса: Москва. 2018. С.189.
7. Будневский А.В., Кожевникова С.А., Гончаренко О.В. Снижение уровня мелатонина как фактор прогрессирования хронической обструктивной болезни легких // Сборник тезисов XIII Национального конгресса терапевтов. Москва. 2018. С.16-17.
8. Будневский А.В., Кожевникова С.А., Гончаренко О.В. Мелатонин и его влияние на активность системного хронического воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Сборник тезисов XIII Национального конгресса терапевтов. Москва. 2018. С.17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОП (СВ) – врач общей практики (семейный врач)

ГКС – глюкокортикостероиды

ИЛ-4, -6, -8, -10 – интерлейкин-4, -6, -8, -10

КЖ – качество жизни

СМП – скорая медицинская помощь

СРБ – С-реактивный белок

ФВД – функция внешнего дыхания

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

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