

# **ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА СНА У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕЛАТОНИНА, РЕГУЛЯТОРА НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫХ ПРОЦЕССОВ**

*Будневский А. В. , Цветикова Л. Н. , Гончаренко О.В.,*

*Овсянников Е.С., Кудашова Е.А.*

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж*

Более 50% пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) предъявляют жалобы на трудности с засыпанием, частые ночные пробуждения. Мелатонин, секретируемый эпифизом, долгое время обсуждается во многих публикациях как перспективное средство для лечения расстройств сна. Проведенное нами исследование включило 58 человек с диагнозом ХОБЛ II стадии в возрасте от 60 до 75 лет. Было выявлено, что на качество сна у пожилых больных ХОБЛ достоверное негативное влияние оказывают пол, возраст, курение, длительность заболевания, количество обострений, потребовавших обращений к специалисту в год, число госпитализаций в год. Разработанная нами схема приема мелатонина позволила достичь роста следующих показателей качества жизни: общее состояние здоровья на 20% жизненная активность на 16%, психо-эмоциональное функционирование на 37%, при этом индекс качества сна снизился на 22%. Очевидно, назначение мелатонина в терапевтических дозах способствует устранению бессонницы у пациентов с ХОБЛ II стадии на фоне классического медикаментозного подхода и предотвращает нарушение суточного режима организма и биоритма.

More than 50% with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients complain of difficulty falling asleep, frequent nocturnal awakenings. Melatonin is secreted by the pineal gland, long time-about is discussed in many publications as a promising agent for the treatment of sleep disorders. Our study included 58 people with a diagnosis of COPD Stage II at the age of 60 to 75 years. It was found that the quality of sleep in elderly patients with COPD have a significant negative impact of gender, age, smoking, duration of disease, the number of exacerbations, need to consult a specialist in a year, the number of hospitalizations per year. We have developed a dosage regimen of melatonin has achieved the following growth indicators of quality of life: general health of 20.2% in the vital activity of 15.8%, the psycho-emotional functioning by 37.2%, while the sleep quality index fell by 21.9%. Obviously, the administration of melatonin in therapeutic doses helps eliminate insomnia in patients with

COPD stage II on the background of the classical medical approach to prevent violation of the daily regime of the body and biorhythm.

**Ключевые слова:** мелатонин, ХОБЛ, качество сна, качество жизни.

**Key words:** melatonin, COPD, sleep quality, quality of life.

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сопровождается интенсификацией оксидативного стресса и снижением уровня лейкоцитов, активности антиоксидантных ферментов и мелатонина [2]. Антиоксидантный эффект мелатонина, его иммуномодуляторная активность и биогенная природа свидетельствуют о перспективности применения данного гормона в терапии ХОБЛ, а также при нарушении сна у пациентов с ХОБЛ [3].

Проблемы со сном имеют 30-50% больных ХОБЛ. Особенно часто жалобы на нарушения сна предъявляют пожилые больные ХОБЛ. Более 50% пациентов предъявляют жалобы на трудности с засыпанием, частые ночные пробуждения. Более выраженные нарушения качества сна, как правило, характерны для лиц с тяжелым течением болезни [5]. Отсутствие полноценного отдыха и хорошего сна приводит к снижению стрессоустойчивости, что как правило приводит к сдвигам в эндокринной сфере, которые в первую очередь затрагивают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [1]. В частности, у лиц, длительное время переживающих психотравмирующую ситуацию, наблюдается выраженное снижение уровня Т-лимфоцитов в крови. В этой ситуации мелатонин оказывает как прямое действие на иммунокомпетентные клетки, так и опосредованное, через гипоталамус и другие нейроэндокринные структуры.

Мелатонин, секретируемый эпифизом, долгое время обсуждался во многих публикациях как перспективное средство для лечения расстройств сна. Выработка мелатонина снижается с возрастом, а когда его секреция десинхронизируется с циклом дня и ночи, возникают расстройства сна [1]. Период полураспада мелатонина составляет всего 30-50 мин, поэтому резидуальный эффект препарата к утру минимален.

Было установлено, что мелатонин влияет на активность многих генов в ЦНС, прежде всего в супрахиазматическом ядре гипоталамуса (СХЯ), в *pars tuberalis* гипофиза и некоторых периферических тканях. Взаимодействие мелатонина с так называемыми «часовыми» генами определяет фотопериодический контроль циркадных и сезонных изменений физиологических функций организма.

При приеме мелатонина в раннее вечернее время ускоряется смена циркадных фаз, что способствует преодолению трудностей с засыпанием. Прием мелатонина ран-

ним утром сдвигает циркадные фазы в сторону запаздывания, что может помочь пациентам, которые рано засыпают и рано просыпаются.

Снотворное действие мелатонина опосредовано мягким седативным эффектом, способствующим общему расслаблению, снижению реактивности в ответ на внешние раздражители, что приводит к плавному засыпанию [4]. Седативно-снотворная активность мелатонина сравнима с эффектом бензодиазепиновых препаратов, однако рациональная доза мелатонина на 2 порядка ниже, и он свободен от многочисленных побочных эффектов традиционных синтетических снотворных и успокаивающих средств [6].

Существуют данные, что под влиянием мелатонина повышается содержание гамма-аминомасляной кислоты в ЦНС, которая является тормозным нейромедиатором, а снижение активности серотонинэргических механизмов может иметь значение в патогенезе депрессивных состояний [8].

Мелатонин способен оказывать нормализующее воздействие при ишемических повреждениях тканей, заболеваниях печени, сердечно-сосудистой и нервной систем, вызванных токсинами, оксидативным стрессом [7, 11], а также при развитии апоптоза [10, 12]. У пациентов ХОБЛ, получавших мелатонин (3 мг/сут, курс лечения 3 месяца) наблюдалось снижение 8-изопростана в 1,6 раза ( $p = 0,01$ ), а также уменьшение выраженности одышки без существенных изменений функции легких 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 IL-8 (интерлейкина-8) ( $p = 0,03$ ). Предполагается, что прием мелатонина нормализует интенсивность оксидативного стресса и одышку при ХОБЛ [9].

В связи с этим интерес вызывает исследование влияния мелатонина на качество жизни пациентов с ХОБЛ II стадии.

### **Материал и методы.**

В исследование было включено 58 человек с диагнозом ХОБЛ II стадии, находящихся на диспансерном наблюдении у врача общей практики (семейного врача) в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст  $67,23 \pm 0,47$  лет.) Диагноз ХОБЛ был выставлен на основании жалоб (одышка, кашель с мокротой), клинической картины заболевания, анамнестических данных (наличие факторов риска), результатов физикального и лабораторных методов обследования, инструментальных данных (измерения ограничения скорости воздушного потока (спирометрия) – отношение ОФВ1/ФЖЕЛ  $< 70\%$ ; пост-бронходилатационное значение ОФВ1 менее 80% от должного) в соответствии с «Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной

болезни легких» и «Руководством по респираторной медицине». Для оценки толерантности к физической нагрузке (ФН) применяли тест ТШХ (тест с 6-минутной ходьбой). Для оценки качества жизни пациентов применяли опросник The Short Form-36. Исследование качества сна проводилось с использованием шкалы оценки качества сна (Sleep quality scale). Реактивная и личностная тревожность была оценена по шкале Спилберга-Ханина. Уровень депрессии измеряли по шкале депрессии Цунга. Статистический анализ осуществляли с помощью Statgraphics 5.1.

Пациенты с ХОБЛ II стадии и нарушениями сна были разделены на 2 группы:

1 группа – 28 человек на фоне традиционной терапии ХОБЛ получали мелатонин (мелаксен, США) 12 месяцев, 4 курса по 14 дней за 30-40 минут перед сном по 3 мг;

2 группа – 30 человек находились на традиционном лечении (ингаляционные М-холинолитики короткого действия или ингаляционные М-холинолитики длительного действия, ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, комбинированные препараты соответствующих суточных, а также N-ацетилцистеин).

#### **Результаты.**

В результате исследования было выявлено, что на качество сна у пожилых больных ХОБЛ достоверное негативное влияние оказывают пол ( $F=14,79$ ;  $p=0,0002$ ), возраст ( $F=11,66$ ;  $p=0,0011$ ), курение ( $F=8,19$ ;  $p=0,0054$ ), длительность заболевания ( $F=9,88$ ;  $p=0,0024$ ), количество обострений, потребовавших обращений к специалисту в год ( $F=13,38$ ;  $p=0,0005$ ), число госпитализаций в год ( $F=8,29$ ;  $p=0,0052$ ).

У больных с умеренной степенью развития ХОБЛ выявлена инсомния, низкая толерантность к физической нагрузке, снижение качества жизни.

Разработанная нами схема приема мелатонина позволила достичь роста следующих показателей качества жизни: общее состояние здоровья на 20,2% ( $F=12,60$ ;  $p=0,0008$ ), жизненная активность на 15,8% ( $F=13,91$ ;  $p=0,0005$ ), психо-эмоциональное функционирование на 37,2% ( $F=5,82$ ;  $p=0,0193$ ), но не было отмечено достоверного изменения показателей шкалы оценки качества жизни, связанных с физическим аспектом (физическое функционирование, социальное функционирование, интенсивность боли).

Следует отметить, что во второй группе достоверных изменений показателей как психо-эмоционального компонента, так и физического компонента шкалы качества жизни не было зарегистрировано.

Индекс качества сна у пожилых больных ХОБЛ II стадии составил  $29,64 \pm 0,43$  баллов. Прием мелатонина пациентами с умеренной ХОБЛ позволил достичь нормали-

заци сна (индекс качества сна снизился на 21,9 %), при этом во второй группе не было выявлено статистически значимых изменений по уровню качества сна.

Через 12 месяцев наблюдения у пожилых больных ХОБЛ II стадии с нарушениями качества сна, которые на фоне традиционной терапии ХОБЛ получали мелатонин, выявлена достоверная положительная динамика ряда исследуемых показателей по сравнению с пожилыми больными ХОБЛ II стадии с нарушениями качества сна, которые получали только традиционную терапию ХОБЛ (исходные значения в исследуемых подгруппах достоверных различий не имели,  $p > 0,05$ ). Так, в подгруппе больных ХОБЛ II стадии на фоне лечения мелатонином через 12 месяцев достоверно снизилось число обострений заболевания, потребовавших визита врача общей практики в 1,9 раза, снизилось число вызовов скорой медицинской помощи в 2,1 раза, снизилось число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ в 1,7 раз (таблица 1).

Таблица 1

Результаты однофакторного дисперсионного анализа числа обострений заболеваний у пациентов с умеренной степенью развития хронической обструктивной болезнью легких

| Показатели  | Первая группа              |                        | F      | p      |
|---|----------------------------|------------------------|--------|--------|
|   | До курса приема мелатонина | После курса мелатонина |        |        |
| Число обострений заболевания, потребовавших визита врача общей практики | 2,80±0,33                  | 1,45±0,22              | 41,91  | 0,0000 |
| Число вызовов скорой медицинской помощи                                 | 3,70±0,42                  | 1,80±0,22              | 15,70  | 0,0033 |
| Число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ                          | 2,40±0,23                  | 1,40±0,21              | 10,11  | 0,0029 |
| Длительность обострений заболевания                                     | 11,68±0,18                 | 8,93±0,14              | 143,06 | 0,0000 |

Динамика указанных показателей во второй подгруппе пациентов, получавших традиционную терапию ХОБЛ, была статистически незначима ( $p > 0,05$ )

### **Обсуждение.**

Очевидно, что прием мелатонина позитивным образом воздействуя на качество сна способствует улучшению состоянию психо-эмоционального аспекта жизни. Назначение мелатонина в терапевтических дозах способствует устранению бессонницы

у пациентов с ХОБЛ II стадии на фоне классического медикаментозного подхода, предотвращает нарушение суточного режима организма и биоритма. Бессонница и недосыпание уступают место здоровому и глубокому сну, который снимает усталость и раздражительность. Во время спокойного глубокого сна в организме нормализуется работа всех внутренних органов и систем, расслабляются мышцы, отдыхает нервная система, мозг успевает обработать накопленную за день информацию, в итоге человек чувствует себя бодрым и здоровым.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине [Текст] / В.Н. Анисимов // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 269-273.
2. Атякшин Д.А. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Д.А. Атякшин, Л.Н. Цветикова, Н.В. Лобеева и др. // Успехи современного естествознания. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 195-197.
3. Будневский А.В. ХОБЛ: эпидемиология, факторы риска, участие мелатонина [Текст] // А.В. Будневский, Л.Н. Цветикова, Е.С. Овсянников, Е.А. Кудашова, Д.В. Василенко / Вестник Воронежский Институт Высоких Технологий - 2016. - Т. 2 (№ 17). - С. 13-16.
4. Ковальзон В.М. Мелатонин – без чудес [Текст] // В.М. Ковальзон / Природа, 2004. - № 2. - С. 12-19.
5. Ковров Г.В. Стресс и сон у человека / Г.В. Ковров, А.М. Вейн. – М.: Нейромедиа, 2004. – 96 с.
6. Chase J.E. Melatonin: therapeutic use in sleep disorders [Text] / J.E. Chase, B.E. Gidal // Ann Pharmacother. – 1997. – Vol. 31. – P. 1218-1226.
7. El-Sokkary G.H. / Inhibition of 2-nitropropane-induced cellular proliferation, DNA synthesis and histopathological changes by melatonin [Text] / El-Sokkary G.H.// Neuroendocrinol. Lett. – 2002. – Vol. 23, № 4. - P. 335–340.
8. Karasek M. Melatonin in humans [Text] / M. Karasek, K. Winczyk // J. Physiol Pharmacol. – 2006. – Vol. 57, № 5. – P. 19-39.
9. Matos Cavalcante A.G. Melatonin reduces lung oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [Text] / Matos Cavalcante A.G. // J. Pineal Res. – 2012. – Vol. 53, № 3. – P. 238-44.
10. Munoz - Casares F.C. Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia reperfusion injury of the pancreas [Text] / Munoz - Casares F.C. // J. Pineal. Res. – 2006. - Vol. 40, № 3. – P. 195–203.

11. Ohta Y. Melatonin exerts a therapeutic effect on cholestatic liver injury in rats with bile duct ligation [Text] / Ohta Y., Kongo M., Kishikawa T. // J. Pineal. Res. – 2003. – Vol. 34, № 2. – P. 119–126.

12. Ozen O.A. Protective effects of melatonin against formaldehyde-induced oxidative damage and apoptosis in rat testes: an immunohistochemical and biochemical study [Text] / Ozen O.A., Kus M.A., Kus I., Alkoc O.A., Songur A., et al. // Syst. Biol. Reprod. Med. - 2008. – Vol. 54, № 5. - P. 169–176.