

# ЕСТЕСТВЕННЫЕ НАУКИ

УДК 616.24-008.47; 615.357

## ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА ПРИ РАЗВИТИИ ИНСОМНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ: НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЙ АСПЕКТ

© 2016 Е. С. Овсянников, А. В. Будневский, Л. Н. Цветикова,  
Д. В. Василенко, Е. А. Кудашова

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

*В статье представлены результаты исследования эффектов мелатонина при инсомнии у пациентов с ХОБЛ II-III стадии. Было отмечено, 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 ( $F=8,29$ ;  $p=0,0052$ ). Исследование нарушений качества сна у больных ХОБЛ пожилого возраста на этапе включения в исследование позволило выявить у всех больных ХОБЛ II стадии (100,0 %) и у всех больных ХОБЛ III стадии (100,0 %) инсомнию. Через 12 месяцев наблюдения у пожилых больных ХОБЛ II стадии с нарушениями качества сна, которые на фоне традиционной терапии ХОБЛ получали 4 курса по 14 дней в течение 12 месяцев мелатонин в дозе 3 мг за 30-40 минут перед сном, 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. 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.*

*Ключевые слова:* инсомния, мелатонин, терапия, ХОБЛ.

Эффективное лечение ХОБЛ предполагает: предупреждение прогрессирования болезни; облегчение симптомов; улучшение толерантности к физической нагрузке; предупреждение и лечение осложнений; предупреждение и лечение обострений; снижение уровня смертности. Нефармакологическое лечение ХОБЛ включает легочную реабили-

тацию (физические тренировки, рекомендации по питанию и обучение), оксигенотерапию, вентиляционную поддержку и хирургическое лечение [9]. Оценка эффективности терапии ХОБЛ основывается на степени ограничения скорости воздушного потока, однако, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) не отражает в полной мере патологические процессы на клиническом, клеточном и молекулярном уровнях. Воспалительные процессы дыхательных путей являются основным механизмом патогенеза ХОБЛ, которые присутствуют на ранних этапах заболевания и сохраняются в течение многих лет после прекращения действия провоцирующих факторов [2].

Проблемы со сном, по последним данным, 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

Овсянников Евгений Сергеевич – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, доцент кафедры факультетской терапии, к. м. н., [ovses@yandex.ru](mailto:ovses@yandex.ru), +7(473)263-81-30;

Будневский Андрей Валериевич – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, д. м. н., [budnev@list.ru](mailto:budnev@list.ru), +7(473)263-81-30;

Цветикова Любовь Николаевна – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины к. б. н., [tsvn@bk.ru](mailto:tsvn@bk.ru), +7(962)327-05-27;

Василенко Дмитрий Викторович – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, доцент кафедры биохимии, к. м. н., [biohimiya@vsmaburdenko.ru](mailto:biohimiya@vsmaburdenko.ru), +7(473)253-03-38;

Кудашова Евгения Александровна – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, ассистент кафедры факультетской терапии, к. м. н., [eakudashova@mail.ru](mailto:eakudashova@mail.ru), +7(473) 253-1-45.

качества сна, как правило, характерны для лиц с тяжелым течением болезни [4].

Невозможность полноценного отдыха и хорошего сна приводит к снижению стрессоустойчивости. Стресс в обязательном порядке сопровождается обширными сдвигами в эндокринной сфере, которые в первую очередь затрагивают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Участие мелатонина носит «поправочный» характер: гормон подключается к эндокринной регуляции только в случае резких отклонений в работе надпочечников. Существует целая серия доказательств неблагоприятного влияния хронического стресса на иммунную систему [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, секретлируемый 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.

В последние годы 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 ранним утром сдвигает циркадные фазы в сторону запаздывания, что может помочь пациентам, которые рано засыпают и рано просыпаются.

Снотворным действие мелатонина можно назвать только условно: он обеспечивает мягкий седативный эффект, способствует общему расслаблению, снижению реак-

тивности в ответ на внешние раздражители, что приводит к плавному засыпанию [3].

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 [7].

Наряду с функциями передатчика циркадных ритмов и антиоксиданта [5], мелатонин также является важным модулятором транскрипционной активности генов. Экспрессия рецепторов мелатонина в тканях весьма существенна для реализации его избирательного действия.

Выявлен довольно широкий спектр рецепторов мелатонина, локализующихся как на поверхности клеточных мембран, что обеспечивает многообразие и комплексность эффектов этого гормона в организме. Полагают, что существование множественных изоформ рецепторов мелатонина обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития организма [6].

В связи с этим интерес вызывает исследование возможности применения мелатонина в терапии ХОБЛ.

В исследование было включено 102 человека (73 мужчины и 29 женщин) с диагнозом ХОБЛ II-III стадии, находящиеся на диспансерном наблюдении у врача общей практики (семейного врача) в МУЗ ГО г. Воронеж ГП № 3 г. Воронежа, 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  $< 70 \%$ ; постбронходилатационное значение ОФВ1 менее  $80 \%$  от должного) в соответствии с «Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» и «Руководством по респираторной медицине».

Было отмечено, что на качество сна у пожилых больных ХОБЛ достоверное негативное влияние оказывают пол ( $F=14,79$ ;  $p=0,0002$ ), возраст ( $F=11,66$ ;  $p=0,0011$ ), ку-

рение ( $F=8,19$ ;  $p=0,0054$ ), 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 ( $F=8,29$ ;  $p=0,0052$ ).

Исследование нарушений качества сна у больных ХОБЛ пожилого возраста на этапе включения в исследование позволило выявить у всех больных ХОБЛ II стадии (100,0 %) и у всех больных ХОБЛ III стадии (100,0 %) инсомнию. Причем, индекс качества сна у пожилых больных ХОБЛ II стадии был достоверно ниже, по сравнению с пожилыми больными ХОБЛ III стадии и составил  $29,64 \pm 0,43$  и  $34,43 \pm 0,39$  баллов соответственно.

Через 12 месяцев наблюдения у пожилых больных ХОБЛ II стадии с нарушениями качества сна, которые на фоне традиционной терапии ХОБЛ получали 4 курса по 14 дней в течение 12 месяцев мелатонин в дозе 3 мг за 30-40 минут перед сном, 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 (ВОП, СВ), с  $2,80 \pm 0,33$  до  $1,45 \pm 0,22$  раз, т. е. в 1,9 раза ( $F=41,91$ ;  $p=0,0000$ ), снизилось число вызовов скорой медицинской помощи (СМП) с  $3,70 \pm 0,42$  до  $1,80 \pm 0,22$  раз, т. е. в 2,1 раза ( $F=15,70$ ;  $p=0,0033$ ), снизилось число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ с  $2,40 \pm 0,23$  до  $1,40 \pm 0,21$  раз, т.е. в 1,7 раз ( $F=10,11$ ;  $p=0,0029$ ).

Достоверно сократилась длительность обострений заболевания с  $11,68 \pm 0,18$  до  $8,93 \pm 0,14$  дней ( $F=143,06$ ;  $p=0,0000$ ).

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

На фоне приема мелатонина у больных ХОБЛ первой подгруппы через 12 месяцев отмечено улучшение качества сна, по сравнению с больными ХОБЛ, которые получали только традиционную терапию ХОБЛ.

Высокие значения уровня тревоги как показателя, отражающего приспособитель-

ную реакцию личности на действие стрессовых факторов и тревожности как свойства личности, определяющего индивидуальные особенности реагирования на фрустрацию, свидетельствуют о высокой чувствительности больных ХОБЛ пожилого возраста к стрессу. При этом следует отметить, что степень реакции на стресс более выражена у больных ХОБЛ III стадии.

Объясняются полученные данные, в первую очередь тем, что ХОБЛ, как и любое хроническое заболевание с неблагоприятным прогнозом неизбежно вызывает у больного состояние психоэмоционального стресса, которое может перерасти в депрессивную или тревожно-депрессивную реакцию.

Мелатонин оказывает влияние на секрецию ряда гормонов.

Исследования выявили, что шишковидная железа выделяет мелатонин в ответ на сигнал от симпатической нервной системы. Особенно интересно, что в процессе выделения мелатонина напрямую участвуют два основных нейротрансмиттера – норэфедрин и серотонин. Мелатонин стимулирует участки нервной системы, в которых выделяется норэфедрин.

В свою очередь, норэфедрин воздействует на шишковидную железу. Таким образом, концентрация мелатонина и норэфедрина находится в прямой зависимости друг друга [3].

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

Поскольку серотонин и норэфедрин работают как нейротрансмиттеры в нейронах головного мозга, недостаток одного из них или обоих сразу, вероятно, связан с развитием депрессивных состояний, при которых может наблюдаться либо уменьшение синтеза, либо дисбаланс в синтезе этих веществ.

Отсутствие достоверной динамики показателей клинического течения заболевания (число обострений заболевания, требующих визита ВОП (СВ), число вызовов СМП, число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ, длительность обострения) у больных ХОБЛ III стадии на фоне терапии мелатонином может быть объяснено тяжелым течением основного заболевания, значительными необратимыми нарушениями в респираторной системе (склерозированием

стенки бронхов, экспираторным спаданием мелких бронхов на выдохе, эмфиземой), приводящими к выраженным гипоксическим изменениям в ЦНС и нейрогуморальным сдвигам, обуславливающим более тяжелую инсомнию и тревожно-депрессивные нарушения. Поэтому у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ необходимо использовать для коррекции нарушений сна не мелатонин, а другие классы лекарственных средств.

Таким образом, 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 / В. Н. Анисимов // РМЖ. – 2006. – Т. 14. – № 4. – С. 269-273.
2. Атякшин Д. А. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких / Д. А. Атякшин, Л. Н. Цветикова, Н. В. Лобеева и др. // Успехи современного естествознания. – 2015. – Т. 9 (2). – С. 195-197.
3. Ковальзон В. М. Мелатонин и сон / В. М. Ковальзон, А. М. Вейн // Кн. Мелатонин в норме и патологии. – М. – 2004. – С. 182-197.
4. Ковров Г. В. Стресс и сон у человека / Г. В. Ковров, А. М. Вейн. – М.: Нейромедиа, 2004. – 96 с.
5. Abarran M. T. Endogenous rhythms of melatonin, total antioxidant status and superoxide dismutase activity in several tissues of chick and their inhibition by light / M. T. Abarran, S. Lopez-Burillo, M.I. Pablos et al. // J. Pineal Res. – 2001. – Vol. 30. – P. 227-233.
6. Anisimov S. V. Genetic aspects of melatonin biology / S. V. Anisimov, N. Popovic // Rev. Neurosci. – 2004. – Vol. 15. – P. 209-230.
7. Chase J. E. Melatonin: therapeutic use in sleep disorders / J. E. Chase, B. E. Gidal // Ann Pharmacother. – 1997. – Vol. 31. – P. 1218-1226.
8. Karasek M. Melatonin in humans / M. Karasek, K. Winczyk // J Physiol Pharmacol. – 2006. – Vol. 57 (5). – P. 19-39.
9. Taylor S. J. Effectiveness of innovations in nurse led chronic disease management for patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence / S. J. Taylor, B. Candy, R. M. Bryar et al. // BMJ. – 2005. – Vol. 331. – P. 485.

#### MELATONIN IN DEVELOPMENT OF PATIENTS WITH COPD INSOMNIA: NEUROIMMUNOENDOKRINNY ASPECT

© 2016 E. S. Ovsyannikov, A. V. Budnevsky, L. N. Tsvetikova,  
D. V. Vasilenko, E. A. Kudashova

*Medical University «Voronezh State Medical University N. N Burdenko» Russian Ministry of Health*

*The study included 102 people with a diagnosis of COPD stage II-III. It was noted that the sleep quality in elderly patients with COPD have a significant negative impact floor ( $F = 14,79$ ;  $p = 0,0002$ ), age ( $F = 11,66$ ;  $p = 0,0011$ ), smoking ( $F = 8,19$ ;  $p = 0,0054$ ), duration of disease ( $F = 9,88$ ;  $p = 0,0024$ ), the number of exacerbations, need to consult a specialist in a year ( $F = 13,38$ ;  $p = 0,0005$ ), the number of hospitalizations annually ( $F = 8,29$ ;  $p = 0,0052$ ). Research quality of sleep disorders in patients with COPD older at entry into the study revealed in all patients with stage II COPD (100.0 %) and in all patients with COPD stage III (100.0 %) insomnia. After 12 months of follow-up in residential COPD patients with stage II sleep quality disturbances that against the background of traditional therapy of COPD received 4 courses for 14 days during the 12 months of melatonin at a dose of 3 mg for 30-40 minutes before going to bed, found a significant positive dynamics a number of the parameters studied when compared with older patients with COPD stage II with the quality of sleep disorders, who received only traditional treatment of COPD. Appointment 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.*

**Keywords:** *insomnia, melatonin therapy, COPD.*