

DOI 10.31718/2077–1096.21.3.111

УДК 616.858-08:615.21

Шкодіна А.Д.

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ ПРИ ПОРУШЕННІ ПІЗНЬОЇ ФАЗИ СНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА

Комунальне підприємство «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради»

Полтавський державний медичний університет

Хвороба Паркінсона – захворювання, що характеризується переважно ураженням нейронів чорної субстанції та інших структур мозку та проявляється моторними і немоторними симптомами. У пацієнтів з хворобою Паркінсона, які отримували дофамінергічну терапію визначали більш пізній початок сну, що асоціюють з розвитком синдромом пізньої фази сну. Розлад пізньої фази сну характеризується стійкою затримкою циркадного ритму, що обумовлює відтермінування бажаного часу засинання та прокидання. Відповідно до клінічних настанов для лікування порушення пізньої фази сну показано призначення екзогенного мелатоніну. Поряд з цим повідомляється про його анальгезуючі властивості. У той же час відмічається циркадна регуляція коливань трансмісії больових відчуттів за участю і периферичної, і центральної сигналізації. Зокрема, двосторонній зв'язок між нощіцептивною системою та циркадним ритмом організму людини обумовлює можливість взаємного впливу між цими системами. Однак невивченим залишається питання щодо впливу на больовий синдром лікування розладів циркадного ритму, зокрема синдрому пізньої фази сну, з використанням мелатоніну при наявності супутньої патології, що постає актуальним питанням для пацієнтів з хворобою Паркінсона. Мета дослідження – порівняти зміни суб'єктивного сприйняття больового синдрому у пацієнтів з хворобою Паркінсона при синдромі пізньої фази сну, що отримували лікування з використанням мелатоніну або немедикаментозний підхід. Нами проведено проспективне дослідження, яке включало 48 пацієнтів з хворобою Паркінсона. Розлади циркадного ритму діагностували згідно з критеріями Міжнародної класифікації розладів сну-3. Діагностику синдрому пізньої фази сну проводили на підставі клінічного інтерв'ю, заповнення щоденника сну та добової термометрії протягом 7 днів. Обстежених пацієнтів було розподілено на 2 групи відповідно до обраного методу лікування: група 1 – пацієнти з хворобою Паркінсона та порушенням пізньої фази сну, що отримували лікування мелатоніном; група 2 – пацієнти з хворобою Паркінсона та порушенням пізньої фази сну, що отримували лише загальні рекомендації щодо поліпшення якості сну та добового функціонування без медикаментозного втручання. Для оцінки тяжкості клінічного стану пацієнтів використовували Уніфіковану шкалу оцінки хвороби Паркінсона. Інтенсивність больового синдрому оцінювали за візуально-аналоговою шкалою. Для аналізу суб'єктивних переживань больового синдрому було використано опитувальник Мак-Гілла. Пацієнтам групи 1 призначали препарат мелатоніну по 1 таблетці у дозі 3 мг о 22:00. Особи групи 2 отримували загальні рекомендації щодо графіку циклів сну-неспанння, світлового режиму та гігієни сну. У пацієнтів з хворобою Паркінсона та розладом пізньої фази сну встановлено наявність больового синдрому легкого та помірного ступеню вираженості. Лікування розладу пізньої фази сну у пацієнтів з хворобою Паркінсона знижує інтенсивність та модальність больового синдрому, що може обумовлюватися покращенням функціонування низхідної системи модуляції болю та відновленням ритмічності експресії генів внутрішнього годинника. Застосування мелатоніну у складі комплексного підходу до терапії розладу циркадного ритму сприяє зменшенню сенсорних відчуттів та афективних переживань спричинених болем, що вказує на потенціальної антинощіцептивний ефект мелатоніну при лікуванні циркадних порушень.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, циркадні ритми, біль, мелатонін, порушення пізньої фази сну, немоторні симптоми.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб із нейрохірургією та медичною генетикою Полтавського державного медичного університету на тему «Клінічні, молекулярно-генетичні та нейрофізіологічні особливості перебігу різних форм хвороби Паркінсона» (№ державної реєстрації 0119U102848).

### Вступ

Однією з найбільших груп неврологічних захворювань залишаються нейродегенеративні хвороби, що пов'язані із загибеллю нейронів та гліоцитів у центральній нервовій системі. Хвороба Паркінсона (ХП) – захворювання, що характеризується переважно ураженням нейронів чорної субстанції та інших структур мозку та проявляється моторними і немоторними симптомами [1]. Ураження дофамінергічної системи призводить не лише до численних рухових розладів, а й спричиняє широкий спектр автономних, сенсорних, афективних та когнітивних

розладів, які можуть виникати у продромальному періоді задовго до появи моторних симптомів. Ряд авторів відмічають добові коливання немоторної симптоматики, зокрема інтенсивності болю, харчової поведінки, вегетативних та зорових функцій та циклу сон-неспанння, що обумовлюються регуляцією циркадіанної системи [2].

У людини циркадіанні ритми регулюються системою, що складається з центрального пейсмейкера – супрахізматичного ядра та периферичних осциляторів, які містяться в усіх клітинах організму. Внутрішній годинник пред-

ставляє собою автономну систему на основі ауторегуляторної транскрипційної петлі зворотного зв'язку між генами CLOCK-BMAL1/PER-CRY [3].

Порушення циркадного ритму в першу чергу відображаються на кількісних та якісних характеристиках сну, а також його архітектоніці. Так, згідно з Міжнародною класифікацією розладів сну-3 виділяють розлад ранньої фази сну, розлад пізньої фази сну, розлад нерегулярної фази сну, не-24-годинний циркадний ритм, джетлаг, розлади сну пов'язані зі змінною роботою, інші (не класифіковані в інших рубриках) [4].

Продемонстровано, що у пацієнтів із ХП, які отримували дофамінергічну терапію визначали більш пізній початок сну [5]. Зміщення циркадного ритму вперед та, відповідно, часу початку засинання асоціюють з розвитком розладу пізньої фази сну [6]. Розлад пізньої фази сну характеризується стійкою затримкою циркадного ритму, що обумовлює відтермінування бажаного часу засинання та прокидання. Поряд з цим встановлено більш виражену нерегулярність періоду сну у пацієнтів з розладом пізньої фази порівняно із здоровими особами, що потенційно може бути обумовлено значною світлочутливістю, яка відображається в змінах реакції зіниць та секреції ендогенного мелатоніну [7].

Відповідно до клінічних настанов Американської асоціації медицини сну для лікування розладу пізньої фази сну показано призначення екзогенного мелатоніну та/або світлотерапії, які довели свою ефективність у рандомізованих клінічних дослідженнях [8,9]. Поряд з цим ряд доклінічних випробувань повідомляє про анальгезуючі властивості мелатоніну на анімальних моделях відносно гострого, запального і нейропатичного болю. Вважається, що мелатонін – це плейотропний гормон з незначною кількістю побічних ефектів і потенційно може розглядатися у якості лікарського засобу не лише з хронобіотичними, а й антиноцицептивними властивостями. Однак з іншого боку мелатонін може впливати на значну кількість мішеней завдяки своїм гідрофільності та ліпофільності [10].

Поряд з цим відомо, що біль – один з поширених сенсорних немоторних проявів ХП. Дофамін має модулюючий ефект відносно болю на кількох рівнях нервової системи, включаючи спинний мозок, таламус, центральну сіру речовину, базальні ганглії та кору поясної звивини [11]. У той же час відмічається циркадіанна регуляція коливань трансмісії больових відчуттів за участю і периферичної, і центральної сигналізації. Зокрема, двосторонній зв'язок між ноцицептивною системою та циркадним ритмом організму людини обумовлює можливість взаємного впливу між цими системами. Однак невивченим залишається питання щодо впливу на больовий синдром лікування розладів циркадного ритму, зокрема розладу пізньої фази

сну, з використанням мелатоніну при наявності супутньої патології, що постає актуальним питанням для пацієнтів з ХП.

#### Мета дослідження

Порівняти зміни суб'єктивного відчуття больового синдрому у пацієнтів із ХП при розладі пізньої фази сну, що отримували лікування з використанням мелатоніну або немедикаментозний підхід.

#### Матеріали та методи

Нами проведено проспективне дослідження на базі КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» протягом 2020-2021 рр., яке включало 48 пацієнтів з ХП. Критеріями включення у дослідження були клінічно підтверджена ХП із стадією за Хеном та Яром <4, тривалість захворювання більше 1 року, вік від 18 до 89 років, лікування препаратами леводопи. Критерії виключення: вірогідна ХП, вторинний паркінсонізм, «паркінсонізм+», стадія ХП за Хеном та Яром більше 3, супутні цереброваскулярні, інфекційні чи психічні захворювання, вік 90 років і старше.

Хворобу Паркінсона верифікували згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства рухових розладів та хвороби Паркінсона [12]. Спочатку підтверджували синдром паркінсонізму, за наявності брадикінезії та тремору спокою та/або м'язової ригідності. Клінічно підтверджену ХП визначали при відсутності абсолютних критеріїв виключення, принаймні 2 допоміжних критеріїв та відсутності так званих «червоних прапорців».

Розлади циркадного ритму діагностували згідно з критеріями Міжнародної класифікації розладів сну-3 [13]. У дослідження було включено лише пацієнтів з синдромом пізньої фази сну, діагностику яких проводили на підставі клінічного інтерв'ю, заповнення щоденника сну та добової термометрії протягом 7 днів. Для підтвердження розладу циркадного ритму використовували наступні критерії:

а) порушення постійні або повторюються через ураження системи циркадних ритмів або неспівпадіння внутрішнього ритму і зовнішніх факторів;

б) призводять до інсомнії та/або надмірної денної сонливості;

в) пов'язані з порушенням соціальної, професійної та інших сфер діяльності;

г) не можна краще пояснити іншим порушенням сну, неврологічним або психічним розладом, вживанням ліків та психоактивних речовин;

д) коли дозволяється вибрати зручний графік, пацієнти мають достатню якість та тривалість сну для віку, але підтримують зміщений 24-годинний циркадний ритм;

е) щоденник сну або моніторування актиграфії протягом не менше 7 днів реєструє ста-

більшу затримку звичайного періоду сну.

Критерієм діагностики розладу пізньої фази сну був зсув основного періоду сну та часу прокидання порівняно з бажаним:

- 1) хронічна або рекурентна скарга на ускладнення прокидання у бажаний час;
- 2) нездатність прокинутися у бажаний, соціально обумовлений час.

Обстежених пацієнтів було розподілено на 2 групи відповідно до обраного методу лікування:

група 1 (n = 22 особи) – пацієнти з ХП та розладом пізньої фази сну, що отримували лікування мелатоніном;

група 2 (n = 22 особи) – пацієнти з ХП та розладом пізньої фази сну, що отримували лише загальні рекомендації щодо поліпшення якості сну та добового функціонування без медикаментозного втручання.

Дослідження проведено з дотриманням принципів Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) та Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. Усі хворі надали інформовану добровільну згоду для участі у дослідженні.

Для оцінки тяжкості клінічного стану пацієнтів з ХП використовували Уніфіковану шкалу оцінки хвороби Паркінсона (MDS-UPDRS) [14]. Інтенсивність больового синдрому оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), що представлена у вигляді прямої лінії довжиною 10 см з нанесеними сантиметровими відмітками, де 0 – це відсутність болю, а 10 – максимально можливі значення (нестерпні больові відчуття). До 2 см вважали рівень болю легким, 3-4 – помірним, 5-6 – сильним, 7-8 – дуже сильним, 9-10 – нестерпним. Для аналізу суб'єктивних переживань больового синдрому було використано опитувальник Мак-Гілла (MPQ), який довів свою ефективність в багатовимірній оцінці болю. Він дозволяє оцінити больовий синдром за трьома шкалами: афективною, сенсорною та евалюативною. Опитувальник містить 20 питань та 78 слів-дескрипторів, поділених на підкласи. Пацієнт обирає слова, що найкраще описують його відчуття, не більше 1 з підкласу, але не обов'язково з кожного. До сенсорної шкали (СД) належать 1-13 підкласи, які описують біль як механічний, термічний вплив або зміну просторових параметрів. Афективна шкала (АМ) включає дескриптори 14-19 субкласів, які відображають емоційну складову болю. Евалюативна шкала (ІБ) містить 5 слів, які містять вербальну оцінку суб'єктивної інтенсивності больового синдрому. Підрахунок результатів складається з обчислення двох параметрів – індекс числа обраних дескрипторів (СД-ІЧВД, АМ-ІЧВД, ІЧВД) та рангового індексу болю (СД-РІБ, АМ-РІБ, РІБ).

Пацієнтам групи 1 призначали препарат ме-

латоніну по 1 таблетці у дозі 3 мг («Віта-Мелатонін», виробництва «АТ «Київський вітамінний завод», Україна) о 22:00, що згідно з клінічними настановами [15] відповідало 7-8 годинам до бажаного часу прокидання, яке було зумовлено схемою прийому леводопи. Особи групи 2 отримували медикаментозну терапію основного захворювання згідно клінічних протоколів та загальні рекомендації щодо графіку циклів сну-неспанья, світлового режиму та гігієни сну.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Corp., США) та IBM SPSS Statistic 26.0 (IBM Corp., США). Нормальність розподілу оцінювали відповідно до критерію Шапіро-Уїлка. Дані, розподіл яких відрізнявся від нормального, представляли у вигляді медіан (Me) та інтерквартильного (25%-75%) розмаху (Q1-Q3). Аналіз таких даних проводили з використанням непараметричних методів статистики, зокрема критерію Вілкоксона. Якісні змінні представлені у вигляді абсолютних та відносних величин. Співставлення порядкових даних проводили за критерієм Мак-Немара, а біноміальних за критерієм  $\chi^2$ -Пірсона з поправкою Йейтса. Результати вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Групу 1 складали 15 жінок (63%) та 9 чоловіків (37%), групу 2 – 13 жінок (50%) та 11 чоловіків (50%), а контрольну групу 16 жінок (54%) та 14 чоловіків (46%). Середній вік пацієнтів у групі 1 складав  $63,40 \pm 1,48$  років, у групі 2 –  $63,88 \pm 1,69$  років. Значимих гендерних та вікових відмінностей між групами не було виявлено ( $p = 0,771$  для статі та  $p = 0,167$  для віку). Загальний бал за шкалою UPDRS у групі 1 складав  $48,79 \pm 3,23$ , а в групі 2 –  $46,31 \pm 3,52$ , що не мало статистично значимих відмінностей ( $p = 0,856$ ). Таким чином, можна виключити з числа імовірних конфаундерів вік, стать та клінічну тяжкість пацієнтів, а групи вважати співставними за даними показниками.

У групі 1 рівень вираженості больового синдрому за шкалою ВАШ на початок дослідження складав 3,5 (1,3-5,0) балів, а в групі 2 – 3,0 (0,3-4,8) балів, а після проведеного лікування – 2,0 (1,0-3,8) та 1,0 (0,3-2,0) балів відповідно. Встановлено статистично значуще зниження рівня болю в обох групах після курсу проведеного лікування ( $p = 0,002$  у групі 1 та  $p = 0,006$  у групі 2).

Дані суб'єктивної оцінки больового синдрому у пацієнтів групи продемонстровані в табл.1.

Таблиця 1.  
Оцінка больового синдрому за шкалою Мак-Гіл्ला у пацієнтів з ХП, що отримували лікування мелатоніном при розладі пізньої фази сну, Me (Q1-Q3)

Показник шкали Мак-Гіл्ला	Період		р-значення
	До (n=24)	Після (n=24)	
СД-РІБ	4,0 (0,5-9,5)	3,0 (0,0-9,0)	0,166
АМ-РІБ	4,0 (0,3-6,0)	0,5 (0,0-6,0)	0,006*
РІБ	10,0 (1,0-17,8)	6,5 (0,0-16,0)	0,042*
СД-ІЧВД	2,5 (0,3-5,8)	1,0 (0,0-2,0)	0,001*
АМ-ІЧВД	2,0 (0,3-4,0)	1,0 (0,0-2,8)	0,001*
ІЧВД	5,0 (0,5-9,8)	2,5 (0,-6,3)	<0,001*

Примітка. \* – статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) відносно показників до лікування.

У групі 1 не виявлено статистично значимих відмінностей за сенсорним компонентом інтенсивності болю ( $p=0,166$ ), проте встановлено статистично значуще зниження його вираженості за афективною ( $p=0,006$ ) та загальною ( $p=0,042$ ) шкалами. Поряд з цим визначені зміни різноманітності больових відчуттів ( $p=0,001$ )

та емоційних переживань, викликаних болем ( $p=0,001$ ).

За результатами анкетування було визначено евалюативні показники інтенсивності болю у пацієнтів з ХП та розладом пізньої фази сну, які отримували лікування мелатоніном, що продемонстровано у табл.2.

Таблиця 2.  
Інтенсивність больового синдрому за шкалою Мак-Гіл्ला у пацієнтів з ХП, що отримували лікування мелатоніном при розладі пізньої фази сну (n=24), абс. (%)

Індекс болю до лікування	Індекс болю після лікування			
	Відсутній біль	Легкий	Помірний	Виражений
Відсутній біль	6 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Легкий	0 (0,0%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Помірний	5 (20,8%)	2 (8,3%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)
Виражений	2 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)

Таблиця 3.  
Оцінка больового синдрому за шкалою Мак-Гіл्ला у пацієнтів з ХП, що не отримували медикаментозного лікування при розладі пізньої фази сну, Me (Q1-Q3)

Показник шкали Мак-Гіл्ला	Період		р-значення
	До (n=24)	Після (n=24)	
СД-РІБ	3,5 (0,3-7,5)	2,0 (0,0-6,8)	0,156
АМ-РІБ	4,0 (0,3-6,0)	0,0 (0,0-5,5)	0,007*
РІБ	9,0 (0,5-12,8)	2,5 (0,0-11,0)	0,012*
СД-ІЧВД	2,0 (0,3-4,0)	0,5 (0,0-3,0)	0,109
АМ-ІЧВД	2,5 (0,3-4,0)	1,0 (0,0-4,8)	0,407
ІЧВД	5,0 (0,5-7,8)	1,5 (0,0-7,8)	0,294

Примітка. \* – статистично значущі відмінності ( $p < 0,05$ ) відносно показників до лікування.

Таблиця 4.  
Інтенсивність больового синдрому за шкалою Мак-Гіл्ला у пацієнтів з ХП, що не отримували медикаментозного лікування при розладі пізньої фази сну (n=24), абс. (%)

Індекс болю до лікування	Індекс болю після лікування			
	Відсутній біль	Легкий	Помірний	Виражений
Відсутній біль	6 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Легкий	4 (16,7%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Помірний	5 (20,8%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	3 (12,5%)
Виражений	1 (4,2%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)

Встановлено статистично значущі динамічні зміни, а саме зниження інтенсивності больового синдрому після проведеного лікування ( $\chi^2=12,0$ ,  $df=4$ ,  $p=0,017$ ).

У пацієнтів групи 2 встановлено динамічні відмінності суб'єктивної оцінки больового синдрому до та після лікування розладу пізньої фази сну без використання мелатоніну, що показано у табл.3.

Встановлено, що після курсу лікування у пацієнтів зменшились бали за шкалою АМ-РІБ ( $p=0,007$ ) та загальною РІБ (0,012). Однак не було встановлено значимих відмінностей за іншими компонентами суб'єктивної оцінки болю.

Динаміка інтенсивності больового синдрому

протягом проведеного лікування без використання мелатоніну у пацієнтів групи 2 представлена у табл.4.

Встановлено статистично значуще зниження інтенсивності больового синдрому після курсу лікування без використання мелатоніну ( $\chi^2=13,0$ ,  $df=6$ ,  $p=0,043$ ).

У пацієнтів із ХП та розладом пізньої фази сну встановлено наявність больового синдрому легкого та помірного ступеню вираженості. Лікування розладу пізньої фази сну у пацієнтів з ХП має на меті нормалізацію циркадного ритму та безпосередньо чинить вплив на інші процеси організму, що демонструють добові флуктуації. У ході нашого дослідження встановлено

зниження інтенсивності больового синдрому у пацієнтів з ХП за умови лікування розладу пізньої фази сну. Це може обумовлюватися покращенням функціонування низхідної системи модуляції болю та відновленням ритмічності експресії генів внутрішнього годинника, які впливають на експресію антиноцицептивних рецепторів та метаболітів [16,17].

Нами визначено, що при немедикаментозній корекції циклу сон-неспаня у пацієнтів з ХП відмічається зменшення РІБ, за рахунок його афективного компоненту, що зумовлюється зменшенням рівня стресу при нормалізації добового функціонування. Поряд з цим при включенні мелатоніну до схеми терапевтичного підходу до лікування розладу пізньої фази сну у пацієнтів з ХП, відмічається додаткове зниження ІЧВД, що характеризує різноманітність фізіологічних та емоційних відчуттів, спричинених болем. При цьому відзначаються динамічні зміни як за сенсорним, так і афективним компонентами, що може бути пов'язано з активацією МТ2, агоністи яких мають переконливі доклінічні дані щодо анальгетичного ефекту та сприятливого токсикологічного профілю [18].

### Висновки

Лікування розладу пізньої фази сну у пацієнтів з ХП призводить до зниження інтенсивності та модальності больового синдрому. Застосування мелатоніну у складі комплексного підходу до терапії розладу циркадного ритму сприяє зменшенню сенсорних відчуттів та афективних переживань, спричинених болем, що вказує на потенціальний антиноцицептивний ефект мелатоніну при лікуванні циркадних порушень.

### Література

1. Glushko AV, Taryanyk EA, Lytvynenko NV. Vplyv levodopaterapii na dynamiku rukhovyykh ta kohnityvnykh porushen u patsientiv iz khvoroboiu Parkinsonu [Effect of levodopa-therapy on dynamics of motoric and cognitive

- impairments in patients with Parkinson's disease]. Aktualni problemy suchasnoi medytyny. 2013;18:82-4. (Ukrainian)
2. Shkodina AD, Taryanyk KA, Boiko DI. Vplyv rozladiv snu na kohnityvni porushennia u patsientiv iz khvoroboiu Parkinsona [Influence of sleep disturbances on cognitive decline in patients with Parkinson's disease]. Ukr Sci Med Youth J. 2020;117:58-67. (Ukrainian)
3. Kaidashev IP. Rol molekulyarnykh chasov czirkadiannykh ritmov v patogeneze metaboličeskogo sindroma [The role of the molecular clock of circadian rhythms in the pathogenesis of metabolic syndrome]. Endokrynologia. 2020;25(2):158-70. (Russian)
4. Thorpy M. International Classification of Sleep Disorders. Sleep Disord. Med., New York, NY: Springer New York; 2017, p. 475-84.
5. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SMW, Grunstein RR, Hodges JR, Terpening Z, et al. Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease. Sleep Med 2014;15:342-7.
6. Micic G, Lovato N, Gradisar M, Burgess HJ, Ferguson SA, Kennaway DJ, et al. Nocturnal melatonin profiles in patients with delayed sleep-wake phase disorder and control sleepers. J Biol Rhythms 2015;30:437-48.
7. Watson LA, McGlashan EM, Hosken IT, Anderson C, Phillips AJK, Cain SW. Sleep and circadian instability in delayed sleep-wake phase disorder. J Clin Sleep Med 2020;16:1431-6.
8. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, et al. Practice Parameters for the Clinical Evaluation and Treatment of Circadian Rhythm Sleep Disorders. Sleep 2007;30:1445-59.
9. Sletten TL, Magee M, Murray JM, Gordon CJ, Lovato N, Kennaway DJ, et al. Efficacy of melatonin with behavioural sleep-wake scheduling for delayed sleep-wake phase disorder: A double-blind, randomised clinical trial. PLOS Med 2018;15:e1002587.
10. Xie S, Fan W, He H, Huang F. Role of Melatonin in the Regulation of Pain. J Pain Res 2020;Volume 13:331-43.
11. Karaban I, Karasevich N, Chivliklii M. Problema boli pri bolezni Parkinsona [Pain problems in Parkinson's disease: physician's notes]. The Journ. of Neurosci. 2014;2(3):76-0. (Russian)
12. Mylius V, Perez Lloret S, Cury RG, Teixeira MJ, Barbosa VR, Barbosa ER, et al. The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. Pain 2021;162:1201-10.
13. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest 2014;146:1387-94.
14. Martinez-Martin P, Skorvanek M, Rojo-Abuin JM, Gregova Z, Stebbins GT, Goetz CG, et al. Validation study of the hoehn and yahr scale included in the MDS-UPDRS. Mov Disord 2018;33:651-2.
15. Berry RB. Circadian Rhythm Sleep Disorders. Fundam. Sleep Med., Elsevier; 2012, p. 515-43.
16. Bumpgarner JR, Walker WH, Nelson RJ. Circadian rhythms and pain. Neurosci Biobehav Rev 2021;129:296-306.
17. Palada V, Gilron I, Canton B, Svensson CI, Kalso E. The circadian clock at the intercept of sleep and pain. Pain 2020;161:894-900.
18. Posa L, De Gregorio D, Gobbi G, Comai S. Targeting Melatonin MT2 Receptors: A Novel Pharmacological Avenue for Inflammatory and Neuropathic Pain. Curr Med Chem 2018;25:3866-82.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ НАРУШЕНИИ ПОЗДНЕЙ ФАЗЫ СНА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Шкодина А.Д.

Ключевые слова. Болезнь Паркинсона, циркадные ритмы, боль, мелатонин, синдром отсроченной фазы сна, немоторные симптомы.

Болезнь Паркинсона - заболевание, характеризующееся преимущественно поражением нейронов черной субстанции и других структур мозга, которое проявляется моторными и немоторными симптомами. У пациентов с болезнью Паркинсона, получавших дофаминергическую терапию определяли более позднее начало сна, которое ассоциируют с развитием нарушения поздней фазы сна. Синдром поздней фазы сна характеризуется устойчивой задержкой циркадного ритма, что обуславливает отсрочку желаемого времени засыпания и пробуждения. Согласно клиническим руководствам по лечению синдрома поздней фазы сна показано назначение экзогенного мелатонина. Наряду с этим сообщается о его анальгезирующих свойствах. В то же время отмечается циркадная регуляция колебаний трансмиссии болевых ощущений при участии как периферической, так и центральной сигнализации. В частности, двусторонняя связь между ноцицептивной системой и циркадным ритмом организма человека обуславливает возможность взаимного влияния между этими системами. Однако неизученным остается вопрос о влиянии на болевой синдром лечения расстройств циркадного ритма, в частности нарушения поздней фазы сна, с использованием мелатонина при наличии сопутствующей патологии, что является актуальным вопросом для пациентов с болезнью Паркинсона. Цель исследования - сравнить изменения субъективного восприятия болевого синдрома у пациентов с болезнью

Паркинсона при нарушении поздней фазы сна, получавших лечение с использованием мелатонина или немедикаментозный подход. Нами проведено проспективное исследование, которое включало 48 пациентов с болезнью Паркинсона. Расстройства циркадного ритма диагностировали согласно критериям Международной классификации расстройств сна-3. Диагностику синдрома поздней фазы сна проводили на основании клинического интервью, заполнения дневника сна и суточной термометрии в течение 7 дней. Обследованные пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с выбранным методом лечения: группа 1 - пациенты с болезнью Паркинсона и синдромом поздней фазы сна, получавших лечение мелатонином; группа 2 - пациенты с болезнью Паркинсона и синдромом поздней фазы сна, получавшие общие рекомендации по улучшению качества сна и суточного функционирования без медикаментозного вмешательства. Для оценки тяжести клинического состояния пациентов использовали Унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона. Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале. Для анализа субъективных переживаний болевого синдрома было использовано опросник Мак-Гилла. Пациентам группы 1 назначали препарат мелатонина по 1 таблетке в дозе 3 мг в 22:00. Пациенты группы 2 получали общие рекомендации по графику циклов сна-бодрствования, светового режима и гигиены сна. У пациентов с болезнью Паркинсона и синдромом отсроченной фазы сна установлено наличие болевого синдрома легкой и средней степени выраженности. Лечение синдрома поздней фазы сна у пациентов с болезнью Паркинсона снижает интенсивность и модальность болевого синдрома, что может обуславливаться улучшением функционирования нисходящей системы модуляции боли и восстановлением ритмичности экспрессии генов внутренних часов. Применение мелатонина в составе комплексного подхода к терапии расстройства циркадного ритма способствует уменьшению сенсорных ощущений и аффективных переживаний, вызванных болью, что указывает на потенциальный антиноцицептивный эффект мелатонина при лечении циркадных нарушений.

### Summary

EFFECT OF MELATONIN ON PAIN SYNDROME IN DELAYED SLEEP PHASE DISORDER IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Shkodina A.D.

Key words. Parkinson's disease, circadian rhythms, pain, melatonin, delayed sleep phase disorder, non-motor symptoms.

Parkinson's disease is characterized mainly by damage to the neurons of the substantia nigra and other brain structures and manifested by motor and non-motor symptoms. In patients with Parkinson's disease receiving dopaminergic therapy, a later onset of sleep has been identified that is associated with the development of the delayed sleep phase disorder. The delayed sleep phase disorder is characterized by a persistent delay in the circadian rhythm that causes a delay in the desired time of falling asleep and waking up. According to clinical guidelines for the treatment of delayed sleep phase disorder, exogenous melatonin is recommended. Along with this, its analgesic properties have been reported. At the same time circadian regulation of fluctuations of painful sensations transmission by either peripheral or central alarm system has been reported. In particular, the two-way connection between the nociceptive system and the circadian rhythm in the human body determines the possibility of mutual influence between these systems. However, the question of the therapeutic effect of melatonin in the presence of concomitant pathology on the circadian rhythm disorders, and, in particular, delayed sleep phase disorder that is a topical issue for patients with Parkinson's disease, is still remaining unexplored. The aim of the study is to compare the changes in subjective perception of pain in patients with Parkinson's disease, who received melatonin therapy and who did not, in delayed sleep phase disorder. We conducted a prospective study that included 48 patients with Parkinson's disease. Circadian rhythm disorders were diagnosed according to the criteria of the International Classification of Sleep Disorders-3. The diagnosis of delayed sleep phase disorder was made on the basis of a clinical interview, filling in a sleep diary and daily thermometry for 7 days. The examined patients were divided into 2 groups according to the chosen method of treatment: group 1 - patients with Parkinson's disease and delayed sleep phase disorder receiving melatonin; group 2 - patients with Parkinson's disease and delayed sleep phase disorder receiving only general recommendations for improving sleep quality and daily functioning without medical intervention. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale was used to assess the severity of patients' clinical condition. The intensity of the pain syndrome was assessed on a visual-analogue scale. The McGill Questionnaire was used to analyze subjective experiences of pain. The patients of group 1 were prescribed to take melatonin, 1 tablet in a dose of 3 mg at 22:00. Individuals in group 2 received general recommendations on the schedule of sleep-wake cycles, light regime and sleep hygiene. Patients with Parkinson's disease and delayed sleep phase disorder have been diagnosed with mild to moderate pain. Treatment of delayed sleep phase disorder in patients with Parkinson's disease reduces the intensity and modality of the pain syndrome, which may be due to improved functioning of the descending pain modulation system and restoration of rhythmic expression of internal clock genes. The administration of melatonin as part of a comprehensive approach to the treatment of circadian rhythm disorders helps to reduce sensory sensations and affective experiences caused by pain that indicates the potential antinociceptive effect of melatonin in the treatment of circadian disorders.