

Е.В. БРЮХИНА ¹, д.м.н., профессор, **Е.Н. УСОЛЬЦЕВА** ¹, к.м.н., **Д.И. БУРЧАКОВ** ²

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

² Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

ОПЫТ КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И КАЧЕСТВА СНА С ПОМОЩЬЮ МЕЛАТОНИНА

Мелатонин – один из самых недооцененных агентов эндокринной системы. Незаслуженно оставаясь в тени клинической науки, он приспосабливает организм к системным переменам внешней и внутренней среды. Для периодовperi- и постменопаузы характерен высокий уровень стресса и снижение качества жизни. В последние годы крепнет предположение о том, что мелатонин, как гормон-адаптоген, поддерживает женский организм и в этот особенно уязвимый период. Мы оценили состояние секреции мелатонина у женщин с климактерическим синдромом (КС), а также влияние терапии мелатонином на климактерические симптомы и качество сна. В исследовании участвовала 31 женщина (средний возраст $53,5 \pm 4,1$ года) с КС легкой степени (средний возраст менопаузы 52 ± 3 года). Секреция мелатонина определялась по концентрации его метаболита (6-сульфатоксимелатонина) в моче методом иммуноферментного анализа. Все пациентки 3 мес. получали мелатонин по 3 мг/сут внутрь перед сном. Клинические результаты лечения оценивались с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) и Питтсбургской шкалы качества сна (PSQI). Мы обнаружили исходно крайне низкие уровни 6-сульфатоксимелатонина в вечерних порциях мочи: 1,88 нг/мл (от 1,08 до 5,34); ночью и ранним утром они умеренно повышались (до 6,36 нг/мл [от 2,34 до 16,04] и 25,71 нг/мл [от 15,51 до 32,03] соответственно). Через 1 мес. лечения ММИ у испытуемых снизился с $24,9 \pm 8,1$ балла до $16,6 \pm 8,8$ ($p = 0,013$) и далее до $13,2 \pm 6,3$ балла спустя 3 мес. ($p = 0,001$). В структуре ММИ значительно снизились нейровегетативные симптомы. Медиана PSQI снизилась с 9 до 2 баллов ($p = 0,027$). Наши данные свидетельствуют о том, что мелатонин способен копировать КС легкой степени и сопряженные нарушения сна.

Ключевые слова:

мелатонин
6-сульфатоксимелатонин
постменопауза
климактерический синдром
сон

Бо время менопаузы происходит сложная гормональная перестройка, организм может утратить адаптивные биоритмы и впасть в климактерический синдром (КС) [1, 2]. Для поддержания адаптации важен эпифизарный гормон – мелатонин. Обычно он секретируется с 21 ч и почти исчезает из кровотока к 7–9 ч утра. Днем плазменная концентрация мелатонина остается низкой (10–20 пг/мл), но в ночное время заметно растет (80–120 пг/мл), достигая максимума между полуночью и 3–5 ч утра. Этот ритм также можно оценивать по концентрации метаболитов в моче – 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) (80–90%) и 6-гидроксиглюкоконида (10–20%) [3, 4].

В деятельности эпифиза выделяют 3 периода. Первый приходится на детский возраст, и секреция мелатонина в нем максимальна. Второй наступает в 11–14 лет: уровень мелатонина снижается, что запускает гормональные механизмы полового созревания. В возрасте от 45 до 60 лет вместе с менопаузой приходит третий период, где выработка мелатонина резко падает. По мере старения снижается не только базальный уровень мелатонина, но и секреторные пики [5].

Мелатонин обладает важными эффектами: он регулирует ритмы сна и бодрствования; управляет адаптацией при смене часовых поясов; повышая уровень γ-аминомасляной кислоты и серотонина в центральной нервной системе, он действует как естественный антидепрессант. Наконец, его мощное антиоксидантное свойство усиливает защиту от злокачественных образований [6]. Есть основания считать, что мелатонин замедляет старение, восстанавливая циркадианные ритмы, контролируя апоптоз, пролиферацию тканей и иммунные функции [7]. Под действием мелатонина снижается выработка гонадотропинов и чувствительность гипофиза к ним, что блокирует патологическую пролиферацию в женской половой системе [8].

Исследования все чаще называют мелатонин адаптогеном – веществом, тонко настраивающим разнообразные физиологические процессы, чтобы приспособить организм к внешней или внутренней угрозе. Так, по некоторым сведениям, мелатонин улучшает функцию щитовидной железы [9]; позитивно влияет на жировой и углеводный обмен, замедляя атерогенез [10]. Он также регулирует артериальное давление, снижая выбросы адрено-кортикотропного гормона, норадреналина, вазопрессина и ренина [11, 12]. Есть данные о повышении плотности костной ткани под действием мелатонина, что важно в связи с высоким риском остеопороза в постменопаузе [13]. Немаловажную роль играет и антраканцерогенное действие [14]. Опираясь на эти наблюдения, некоторые исследователи предлагают использовать мелатонин в лечении климактерических расстройств еще до начала менопаузальной гормональной терапии (МГТ) как первую ступень [1]. Такой клинический подход в России недостаточно изучен и интересен с практической точки зрения, что и определило идею нашего пилотного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании собственного опыта изучить влияние мелатонина на купирование симптомов КС легкой степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы использовали следующие критерии включения: период постменопаузы (более 1 календарного года от даты последней менструации); возраст от 45 до 65 лет. Критерии невключения: возраст пациенток более 65 лет; прием МГТ. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в проекте. На базе женских консультаций ГКБ №1 и ГКБ №5 г. Челябинска мы обследовали 31 женщину в постменопаузе, средний возраст составил $53,5 \pm 4,1$ года. У большинства женщин естественная менопауза наступила в 52 ± 3 года. Хирургическая менопауза состоялась у 6 (19,4%) пациенток. В обследованной группе менархе отмечено с возраста $13,1 \pm 1,5$ года, при этом нарушения менструального цикла в анамнезе выявлены у 18 (58,1%) пациенток (дисменорея, гиперполименорея). В среднем у каждой женщины было 4 беременности (от 1 до 5), которые закончились 2 родами (от 1 до 2).

В начале исследования пациентки заполняли клиническую карту для сбора медико-социальных данных. Далее, методом иммуноферментного анализа мы определяли в моче метаболит мелатонина – 6-COMT (ИФА-Ридер SUNRISE, США; реактив BÜHLMANN 6-sulfatoxy-melatonin ELISA, Швейцария). Среднюю порцию мочи собирали трижды – перед сном в 23:00, ночью с 02:00 до 03:00 и утром в 06:00. Тяжесть КС определялась с помощью модифицированного менопаузального индекса Куппермана (МИИ). Дополнительно пациентки оценивали выраженную приливов и потливости по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), где 10 баллов – максимально

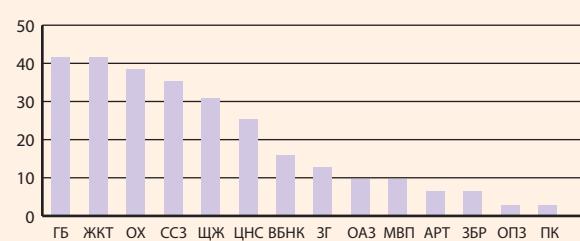
выраженные симптомы, а 0 – их полное отсутствие. Качество сна оценивалось по Питтсбургской шкале качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) в валидированном русском переводе. Его глобальное значение варьирует от 0 до 21, значение ≥ 5 расценивается как показатель плохого сна. Статистическая обработка выполнена в приложении Statistica 6.0; при нормальном распределении средние величины описаны в виде среднего и стандартного отклонения, при отличном от нормального – с помощью медианы и интерквартильного размаха от 25 до 75 перцентиляй. Нулевая гипотеза тестировалась с помощью t-критерия Стьюдента для связанных групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обследованной группе мы выявили миому тела матки у 18 пациенток (58,1%), доброкачественные заболевания молочных желез и воспалительные заболевания органов малого таза у 15 пациенток (48,4%). Патология шейки матки выявлена у 13 (41,9%),adenомиоз, гиперплазия эндометрия и кисты яичников в анамнезе – у 6 (19,4%), опухоли яичников – у 4 (12,9%) пациенток.

Среди соматических заболеваний на первом месте по распространенности находились гипертоническая болезнь и заболевания желудочно-кишечного тракта, на втором – другие сердечно-сосудистые заболевания (аритмия, ишемическая болезнь сердца и др.), остеохондроз позвоночника и патология щитовидной железы (рис. 1). Реже встречались заболевания центральной нервной системы, варикозная болезнь нижних конечностей и заболевания глаз.

Рисунок 1. Распространенность соматических заболеваний в исследованной группе (%)



Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ЖКТ – заболевания желудочно-кишечного тракта, ОХ – остеохондроз позвоночника, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЩЖ – патология щитовидной железы, ЦНС – заболевания центральной нервной системы, ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей, ЗГ – заболевания глаз, ОАЗ – остеоартроз, МВП – патология почек и мочевыводящих путей, АРТ – артрит, ЗБР – заболевания бронхов, ОПЗ – остеопороз, ПК – переломы костей

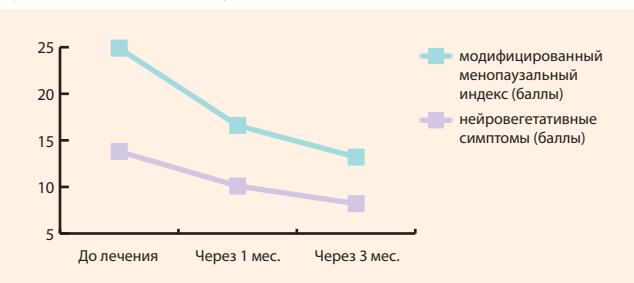
МИИ составил $24,9 \pm 8,1$ балла, что соответствует КС легкой степени. Преобладали обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы ($21,1 \pm 7,6$), нейровегетативные были менее выражены ($13,8 \pm 5,0$ балла). С помощью ВАШ были выявлены приливы умеренной субъективной тяжести – $6,5 \pm 2,7$ балла. В меньшей степени беспокоила пациенток потливость – $5,9 \pm 3,8$ балла. Концентрация 6-COMT в вечерней порции мочи оказалась низкой: 1,88 нг/мл (от 1,08 до 5,34), ночью – 6,36 нг/мл

(от 2,34 до 16,04). Ранним утром отмечалось повышение до 25,71 нг/мл (от 15,51 до 32,03). Секреция фолликулостимулирующего и лютенизирующего гормонов соответствовала постменопаузе: $70,13 \pm 40,46$ и $35,40 \pm 14,23$ мМЕ/мл соответственно. Эстрадиол сыворотки крови был невысоким – $49,75 \pm 17,04$ пмоль/л. Медиана глобального значения PSQI составила 9 баллов.

На российском рынке доступны препараты мелатонина в различных дозах и с разным режимом высвобождения. Мы использовали мелатонин в дозе 3 мг/сут без модификации высвобождения за 30–40 мин до сна. На фоне лечения ММИ снизился через 1 мес. терапии с $24,9 \pm 8,1$ балла до $16,6 \pm 8,8$ ($p = 0,013$) и далее до $13,2 \pm 6,3$ балла через 3 мес. лечения ($p = 0,001$) (рис. 2). При этом в структуре ММИ через 1 мес. снизились нейровегетативные показатели – с $13,8 \pm 5,0$ балла до $10,1 \pm 5,5$ ($p = 0,002$), а через 3 мес. – до $8,2 \pm 4,0$ балла ($p < 0,001$). Обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы имели тенденцию к уменьшению в течение всего периода наблюдения ($11,1 \pm 6,4$, $6,5 \pm 3,9$ и $5,2 \pm 3,3$ балла соответственно). Медиана глобального значения PSQI через три месяца лечения снизилась с 9 до 2 баллов ($p = 0,027$).

Отечественными учеными установлено, что уровень 6-COMT в суточной моче составляет $35,09 \pm 3,5$ нг/мл, $44,01 \pm 7,92$ нг/мл и $45,91 \pm 12,42$ нг/мл у пациенток с КС тяжелой, средней и легкой выраженности соответственно [10]. В 2004 г. группа исследователей из Тель-Авива обнаружила, что пациенты с нарушениями сна и низким уровнем секреции 6-COMT лучше реагируют на терапию мелатонином, чем пациенты с более высоким уровнем секреции [15]. Наш опыт показывает, что у женщин с низким уровнем 6-COMT в суточной моче на фоне терапии мелатонином в дозировке 3 мг улучшается качество сна и снижается выраженность климактерических симптомов. При этом основное ограничение нашего исследования заключается в отсутствии контрольной группы. В связи с этим предлагаемые выводы носят предварительный характер.

Рисунок 2. Динамика ММИ при терапии мелатонином (пояснения в тексте)



Лечение мелатонином, по нашим наблюдениям, значительно снизило ММИ и повысило качество сна у пациенток. По современным представлениям, нарушения сна являются одним из компонентов нейровегетативных расстройств. Вероятно, в пери- и постменопаузе преобладают нарушения сна, вторичные по отношению к дисгормональному фону и связанные со старением репродуктивной системы. Их необходимо дифференцировать с первичными нарушениями сна и вторичными нарушениями другого генеза, например лекарственной инсомнией. В настоящее время препараты мелатонина не имеют среди зарегистрированных показаний лечение КС как такового. Тем не менее, поскольку нарушения сна являются одной из самых частых жалоб женщин этой возрастной группы, мелатонин можно применять для коррекции нарушений сна, ожидая также ослабление других климактерических симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия мелатонином в дозировке 3 мг позволяет купировать симптомы климактерического синдрома легкой степени и улучшает качество сна в постменопаузе.



ЛИТЕРАТУРА

- Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Издательство «Система», 2008: 44 с.
- Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. 848 с.
- Karasek M, Winczyk K. Melatonin in human. *Journal of physiology and pharmacology*, 2006, 57(5): P. 19-39.
- Мальцева Л.И., Гафарова Е.А., Гарипова Г.Х. Роль мелатонина в регуляции функции половых желез и возможности его применения в лечении симптомов патологического климакса. *Успехи геронтологии*, 2007, 20(4): 68-74.
- Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Роль пептидов эпифиза в регуляции гомеостаза: 20-летний опыт исследования. *Успехи современной биологии*, 1993, 113(6): 752-762.
- Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Влияние измененного фотoperиодизма северного региона на биологические ритмы человека в норме и патологии. Руководство по хронобиологии и хрономедицине. М., 2012: 119-136.
- Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука, 2008. Т. 2. 434 с.
- Анисимов В.Н. Мелатонин – роль в организме, применение в клинике. СПб.: Изд-во «Система», 2007. 40 с.
- Bondarenko LA, Sotnik NN, Gevorkyan AR. Role of melatonin in the mechanisms underlying neuroendocrine control of the hypothalamo-hypophyseal-thyroid axis. *Neurophysiology*, 2008, 40(5-6): 393-403.
- Pechanova O, Paulis L, Simko F. Peripheral and central effects of melatonin on blood pressure regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(10): 17920-17937.
- Kozirig M, Poliwczaik AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Journal of Pineal Research*, 2011, 50 (3): 261-266.
- Gonciarz M, Gonciarz Z, Bielanski W, Mularczyk A, Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. The effects of long-term melatonin treatment on plasma liver enzymes levels and plasma concentrations of lipids and melatonin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012, 63(1): 35-40.
- Maria, S., Witt-Enderby, P.A. Melatonin effects on bone: Potential use for the prevention and treatment for osteopenia, osteoporosis, and periodontal disease and for use in bone-grafting procedures. *Journal of Pineal Research*, 2014, 56(2): 115-125.
- Man'cheva TA, Demidov DV, Plotnikova NA, Kharitonova TV, Pashkevich IV, Anisimov VN. Melatonin and metformin inhibit skin carcinogenesis and lipid peroxidation induced by Benz(a)pyrene in female mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2011, 151(3): 363-365.
- Damien L, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in Insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *The American Journal of Medicine*, 2004, 116(2): 91-95.