

## Применение мелатонина в лечении климактерического синдрома

Усольцева Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент;  
Брюхина Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования  
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
(г. Челябинск)

*В представленной работе оценена эффективность гормона эпифиза мелатонина в лечении климактерического синдрома у женщин в постменопаузе. В исследование включены 31 женщина, средний возраст которых был  $53,5 \pm 4,1$  года. У всех пациенток диагностирован климактерический синдром легкой степени тяжести. Метаболит мелатонина 6-сульфатоксимелатонин определяли в моче с помощью ИФА метода. Установлено, что концентрация 6-сульфатоксимелатонина в вечерней порции мочи была крайне низкой -  $1,88$  нг/мл (от  $1,08$  до  $5,34$ ), ночью зафиксирован подъем до  $6,36$  нг/мл (от  $2,34$  до  $16,04$ ) и ранним утром отмечалось умеренное повышение до  $25,71$  нг/мл (от  $15,51$  до  $32,03$ ). Всем женщинам был назначен мелатонин  $3$  мг в сутки перед сном длительностью  $3$  месяца. На фоне лечения зарегистрировано статистически значимое снижение значений модифицированного менопаузального индекса и купирование инсомнии. Таким образом, лекарственный препарат мелатонин эффективно купирует климактерический синдром легкой степени, в том числе улучшает качество сна пациенток.*

**Ключевые слова:** мелатонин, 6-сульфатоксимелатонин, менопауза, климактерический синдром, сон.

Гормон эпифиза мелатонин играет важную роль в процессе адаптации организма женщины в период сложной менопаузальной гормональной перестройки [1]. Известно, что у здоровых людей днем концентрация мелатонина в сыворотке крови остается низкой ( $10-20$  пг/мл), но в ночное время она заметно растет ( $80-120$  пг/мл) и достигает своего максимума между полуночью и 3-5 часами утра. Секрция мелатонина обычно начинается в 9 часов вечера и прекращается в 7-9 часов утра. В моче обнаруживаются метаболиты мелатонина: 6-сульфатоксимелатонин ( $80-90\%$ ) и 6-гидроксиглукуронид ( $10-20\%$ ), которые соответствуют циркадному ритму, очень близкому ритму самого мелатонина [7].

В секреторной активности эпифиза выделяют три периода. Первый период максимальной секреции мелатонина приходится на детский возраст. Второй период отмечается в 11-14 лет, когда снижение продукции мелатонина эпифизом «запускает» гормональные механизмы полового созревания. Третий период связан с наступлением менопаузы: резкое снижение мелатонина наблюдается в возрастном периоде от 45 до 60 лет. По мере старения снижается не только базальный уровень, но и пики секреции мелатонина [2].

Мелатонин обладает важными биологическими эффектами: регулирует циркадные ритмы сна и бодрствования; влияет на процессы адаптации при смене часовых поясов; повышая содержание гамма-аминоасляной кислоты и уровень серотонина в центральной нервной системе, оказывает антидепрессивный эффект; мощное антиоксидантное свойство обеспечивает защиту от роста опухолей [6]. Есть основания полагать, что основную роль в геропротекторном действии мелатонина играют его нормализующее влияние на циркадианные ритмы, а также антиоксидантные возможности, влияние на апоптоз и пролиферативную активность тканей и иммуномодулирующий эффект [3]. Под воздействием мелатонина снижается выработка гонадотропинов и чувствительность гипофиза к ним, что блокирует патологические процессы пролиферации в женской репродуктивной системе [4].

Одним из новых подходов к терапии климактерического синдрома является применение лекарственных препаратов мелатонина. Этот выбор обусловлен уникальными

свойствами мелатонина, о которых было сказано выше. Некоторые исследователи предлагают использовать препараты мелатонина как первую ступень лечения климактерических расстройств еще до начала менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [1]. Такой подход к лечению климактерического синдрома в России недостаточно распространен [5], однако интересен с практической точки зрения при наличии противопоказаний или отказе больных от МГТ, что и определило цель нашей работы.

Цель исследования заключалась в изучении эффективности гормона эпифиза мелатонина в лечении климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы. Критериями включения в исследование являлись: письменное информированное согласие женщин на участие в проекте; период естественной или хирургической постменопаузы; возраст до 65 лет. Критериями не включения в исследование были: отказ от участия в исследовании; возраст пациенток, более 65 лет; прием МГТ. Для достижения поставленной цели на базе женских консультаций ГКБ №1 и ГКБ №5 города Челябинска обследовали 31 женщину в периоде постменопаузы, средний возраст которых составил  $53,5 \pm 4,1$  года. Подавляющее большинство женщин имели естественную менопаузу, которая наступила в 52 года (от 49 до 55 лет). Хирургическая менопауза выявлена у 6 ( $19,4\%$ ) больных.

Методы исследования включали заполнение специальной клинической карты, которая содержала медико-социальные данные. Определение метаболита мелатонина - 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче проводилось с помощью ИФА диагностики (оборудование - ИФА-Ридер SUNRISE, США; реактив ВЬНLMANN 6-sulfatoxymelatonin ELISA, Швейцария). Забор средней порции мочи осуществлялся трижды - перед сном в 23.00, ночью с 02.00 до 03.00 и утром в 06.00. В исследовании применялся тест-опросник на дефицит мелатонина (автор M.D., Claude Dalle, Франция), в котором имеются вопросы о качестве сна, при этом значения от 0 до 4 баллов соответствуют нормальному уровню мелатонина, от 5 до 9 - снижение, обусловленное недостатком сна и от 10 до 14 баллов - явный недостаток мелатонина, необходима консультация врача. Тяжесть климактерического синдрома оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса

Куппермана и дополнительно пациентки отмечали количество баллов на визуально-аналоговой шкале (ВАШ) приливов и потливости, где 0 — полное отсутствие симптомов, а 10 баллов — максимально выраженные.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0, при этом определяли вид распределения признаков: при правильном распределении средние величины описывали в виде среднего и стандартного отклонения, при отличном от нормального — с помощью медианы и интерквартильного размаха от 25 до 75 перцентилей. Определение значения  $p$  проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для связанных групп.

Результаты исследования. При изучении анамнеза пациенток выявлена высокая частота миомы тела матки среди гинекологических заболеваний — у 18 (58,1%) женщин, у каждой второй доброкачественные заболевания молочных желез и воспалительные заболевания органов малого таза — у 15 (48,4%). Патология шейки матки выявлена у 13 (41,9%) пациенток, аденомиоз, гиперплазия эндометрия и кисты яичников в анамнезе — у 6 (19,4%) и опухоли яичников у 4 (12,9%) женщин. Из соматических заболеваний на первом месте была гипертоническая болезнь и заболевания желудочно-кишечного тракта, на втором — другие сердечно-сосудистые заболевания (аритмия, стенокардия и пр.), остеохондроз позвоночника и патология щитовидной железы. Реже встречались заболевания центральной нервной системы, варикозная болезнь нижних конечностей и заболевания глаз.

До лечения модифицированный менопаузальный индекс составил  $24,9 \pm 8,1$  балла, что соответствовало легкой степени тяжести расстройств. Нейровегетативные симптомы ( $10,7 \pm 3,7$  баллов) были менее выраженными, чем обменноэндокринные и психоэмоциональные ( $21,1 \pm 7,6$ ). При оценке приливов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале было выявлено, что они соответствовали умеренной степени тяжести —  $6,5 \pm 2,7$  баллам, в то время как потливость беспокоила пациенток несколько меньше —  $5,9 \pm 3,8$  баллов.

Вес женщин был избыточным, в среднем  $75,3 \pm 10,5$  кг, и индекс массы тела составил  $28,6 \pm 3,9$ . Соотношение окружности талии и бедер было несколько больше нормы ( $0,81 \pm 0,06$ ). В течение раннего периода постменопаузы прибавка массы тела составила в среднем 4 кг (от 0 до 8).

Результаты тест-опросника на дефицит мелатонина показали, что уровень его у больных климактерическим синдромом начал снижаться и составил  $7,7 \pm 2,5$  баллов. Концентрация 6-СОМТ в вечерней порции мочи была крайне низкой — 1,88 нг/мл (от 1,08 до 5,34), ночью небольшой подъем до 6,36 нг/мл (от 2,34 до 16,04) и ранним утром отмечалось умеренное повышение до 25,71 нг/мл (от 15,51 до 32,03). В доступной литературе мы не обнаружили норм, тем более региональных, уровня 6-СОМТ мочи у женщин.

Уровень фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона соответствовал периоду постменопаузы:  $70,13 \pm 40,46$  и  $35,40 \pm 14,23$  мМЕ/мл соответственно. Эстрадиол сыворотки крови был невысоким —  $49,75 \pm 17,04$  пмоль/л.

Все пациентки получали гормон эпифиза мелатонин (Мелаксен) по 3 мг сутки за 30-40 минут до сна. На фоне лечения зарегистрировано статистически значимое снижение значений ММИ через 1 месяц терапии с  $24,9 \pm 8,1$  баллов до  $16,6 \pm 8,8$  ( $p=0,013$ ) и 3 месяца лечения до  $13,2 \pm 6,3$  баллов ( $p=0,001$ ), что отражено на рисунке 1. При анализе

нейровегетативных симптомов в структуре ММИ также установлены статистически значимые изменения на фоне предложенной монотерапии мелаксеном: через 1 месяц показатели снизились с  $13,8 \pm 5,0$  баллов до  $10,1 \pm 5,5$  ( $p=0,002$ ), а через 3 месяца до  $8,2 \pm 4,0$  баллов ( $p<0,001$ ). Обменноэндокринные и психоэмоциональные симптомы имели тенденцию к уменьшению за весь период наблюдения ( $11,1 \pm 6,4$ ,  $6,5 \pm 3,9$  и  $5,2 \pm 3,3$  баллов соответственно).

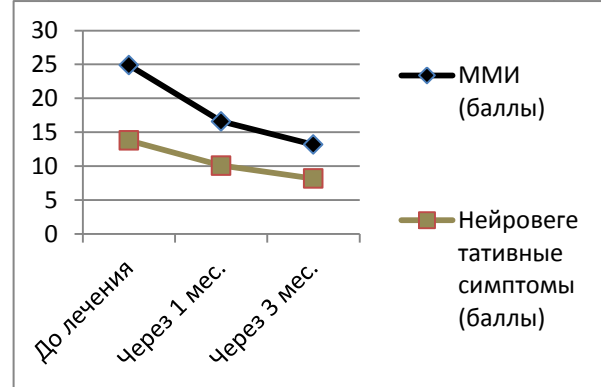


Рис. 1. Значения модифицированного менопаузального индекса на фоне терапии мелатонином (баллы)

По данным ВАШ приливов и потливости выявлена тенденция к уменьшению их выраженности к концу лечения мелатонином (рис. 2).

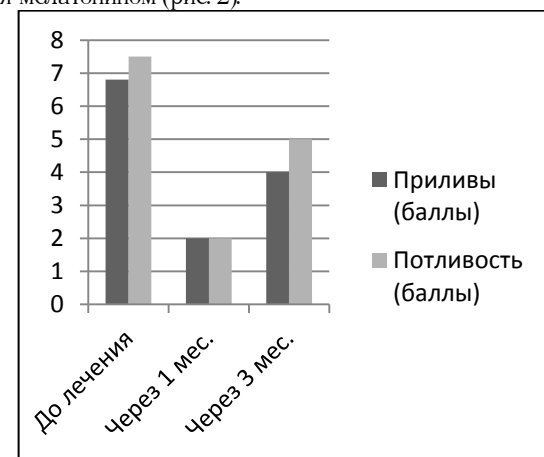


Рис. 2. Данные визуально-аналоговой шкалы приливов и потливости в динамике (баллы)

В динамике значения 6-СОМТ мочи пациенток на фоне лечения мы не оценивали, однако по данным теста-опросника на дефицит мелатонина, включающим вопросы о качестве сна, было выявлено статистически значимое изменение показателей через 1 месяца лечения с 8 до 3,5 баллов ( $p=0,005$ ) и к концу терапии до 3 баллов ( $p<0,001$ ), что косвенно свидетельствовало о нормализации уровня мелатонина у пациенток. При оценке антропометрических данных выявлена тенденция снижения веса пациенток в процессе лечения: с  $75,3 \pm 10,5$  до терапии и до  $72,3 \pm 8,9$  через 3 месяца наблюдения ( $p>0,05$ ). Соотношение окружности талии и бедер в начальной точке исследования было  $0,81 \pm 0,06$  и в конечной точке —  $0,82 \pm 0,06$  ( $p>0,05$ ).

Выводы. Мелатонин (Мелаксен) достаточно эффективно купирует проявления климактерического синдрома легкой степени и может быть рекомендован в первую очередь для лечения таких пациенток при наличии противопоказаний к менопаузальной заместительной терапии.



### Литература:

1. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Издательство «Система»; 2008: 44 с.
2. 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): С. 752-762.
3. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. - 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Наука; 2008. Т. 2. 434 с.
4. Анисимов В.Н. Мелатонин - роль в организме, применение в клинике. СПб.: Изд-во «Система»; 2007. 40 с.
5. 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): С. 68-74.
6. Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Влияние измененного фотопериодизма северного региона на биологические ритмы человека в норме и патологии. Руководство по хронобиологии и хрономедицине. М.: 2012; С. 119-136.
7. Karasek M., Winczyk K. Melatonin in human. Journal of physiology and pharmacology. 2006; 57(5): P. 19-39.