

Влияние мелатонина на клинические и эндокринные показатели при раннем ревматоидном артрите

Е.Ю. Погожева, А.Е. Каратеев, Д.Е. Каратеев, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, В.А. Насонова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить эффективность мелатонина (МЛТ) как корректора нарушений сна, его влияние на клинические симптомы и показатели лабораторной активности, а также уровень кортизола у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Проведено слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование 38 жен. с достоверным диагнозом РА (согласно критериям ACR), с длительностью заболевания не более года. Больные основной группы (n=19) получали МЛТ (мелаксен, компании Юнифарм, США) в дозе 3 мг за 1 час до сна в течение 3 недель, больные контрольной группы (n=19) – плацебо. Все пациенты принимали нестероидные и базисные противовоспалительные препараты. Определялись клинико-лабораторные показатели воспалительной активности, наличие симптомов инсомнии (в баллах), уровни кортизола в плазме крови и 6-сульфотоксимелатонина (6-СТМ) в моче иммуноферментным методом.

Результаты. К концу исследования у больных основной группы отмечалось улучшение качества сна по сравнению с группой плацебо и достоверное снижение длительности утренней скованности: 20% уменьшение отмечалось у 90,0% пациентов в группе МЛТ и 44% на плацебо. Значимого отличия по другим клиническим проявлениям РА, включая динамику DAS28, выявлено не было. Показано также влияние МЛТ на эндокринный статус больных РА: снижение уровня кортизола в сыворотке крови и достоверное повышение уровня 6-СТМ в моче. В группе плацебо изменений эндокринных показателей не наблюдалось.

Заключение. Подтверждена эффективность МЛТ в отношении регуляции нарушений сна у больных РА. Выявленное при этом снижение уровня кортизола в крови, вероятно, связано со «смещением» его пика на более ранние часы, обуславливающим уменьшение утренней скованности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, мелатонин, кортизол, инсомния

Мелатонин (МЛТ) — гормон эпифиза, синтезирующийся преимущественно в ночное время суток из незаменимой аминокислоты триптофана, поступающей в организм с пищей. Одна из главных физиологических функций этого гормона — регуляция суточного ритма жизнедеятельности организма человека. Синтетический аналог МЛТ широко применяется для коррекции нарушений сна, обладает иммуномодулирующими, антиоксидантными и гастропротективными свойствами [1,2]. Эти благоприятные фармакологические эффекты определяют хорошую перспективу для использования МЛТ в качестве средства для дополнительной терапии у больных хроническими ревматическими заболеваниями.

По результатам большинства исследований, рас-

пространенность нарушений сна у пациентов с ревматоидным артритом (РА) составляет 54-70%. Причиной их возникновения могут быть как хронический болевой синдром, так и специфические иммунные и нейроэндокринные нарушения, характерные для РА, в том числе гиперпродукция провоспалительных цитокинов. В некоторых исследованиях была продемонстрирована связь между параметрами сна и активностью заболевания [3,4]. Комплексная терапия с учетом данных нарушений может улучшить качество жизни пациентов с РА.

Имеются данные о применении МЛТ для снижения риска развития побочных эффектов и повышения эффективности ряда фармакологических средств, в частности, цитостатических (ЦС) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5]. Прием НПВП, ЦС и глюкокортикоидов (ГК) ассоциируется с высоким риском лекарственных осложнений, важнейшим звеном патогенеза которых является свободно-радикальный механизм. В экспериментах *in vitro* было показано, что МЛТ является эффективным нейтрализатором

гидроксильных радикалов даже в большей степени, чем известный антиоксидант глутатион. Как *in vitro*, так и *in vivo* при сравнении эффективности витамина Е и МЛТ было отмечено, что последний в 2 раза активнее в плане инактивации пероксильных радикалов. Таким образом, вышеперечисленные эффекты МЛТ позволяют считать его одним из мощных эндогенных антиоксидантов [6].

Кроме того, РА является заболеванием с четко выраженными циркадианным ритмом. Так, боль и припухлость в суставах более выражены в ранние утренние часы, а симптом «утренней скованности» является важным диагностическим критерием заболевания [7,8]. Период максимальной выраженности данных симптомов точно совпадает с пиками концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерферон гамма (ИНФ- γ), фактор некроза опухолей альфа (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ)-1, ИЛ-2, и ИЛ-6. Повышение уровней цитокинов, в свою очередь, приводит к изменению активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) – снижению продукции ГК в ранние утренние часы [9]. Циркадианные ритмы ГГНС подчиняются вышележащему отделу нейро-эндокринной иерархии – эпифизу, чье регулирующее влияние, тесно связанное с изменениями фоторежима, реализуется через изменение концентрации гормона МЛТ. МЛТ, являясь одним из трех основных компонентов организации циркадианной системы, синхронизирует деятельность организма со светлым и темным временем суток. Этот эффект реализуется путем соответствующей активации специфических рецепторов к МЛТ, расположенных на мембране и внутри ядра различных клеток, включая иммунокомпетентные.

Первый опыт применения МЛТ (по данным открытого исследования) показал его положительное влияние на скорость заживления НПВП-индуцированных язв и эрозий, качество сна, а также на ряд клинических проявлений РА [10].

Для уточнения полученных данных и изучения динамики иммунного и эндокринного статуса под влиянием МЛТ у больных РА нами было проведено слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование.

Таким образом, **целью** настоящей работы была оценка эффективности МЛТ как корректора нарушений сна, его влияния на клинические симптомы и показатели лабораторной активности, а также на уровень кортизола у больных РА.

Материал и методы

В исследование были включены 38 жен. (ср. возраст $49,3 \pm 12,0$ лет) с достоверным по критериям АКР диагнозом РА. Средняя длительность заболевания составляла $25,4 \pm 13,5$ нед. Критерием включения являлось наличие нарушений сна. Критериями исключения – системный прием или внутрисуставное введение ГК за 4 недели до начала

исследования, тяжелая сопутствующая патология, злоупотребление алкоголем, лекарственная зависимость, психические нарушения.

Больные I группы (n=19) получали мелатонин (мелаксен, компании Юнифарм, США) в дозе 3 мг/сут, однократно за 1 час до сна (дозировка и схема приема рекомендована фирмой-производителем). Группа II (n=19) получала плацебо. Рандомизация достигалась последовательным включением пациентов в исследуемые группы. Пациенты в обеих группах получали базисные противоревматические препараты (БПВП) (сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид) в течение не менее 3 мес., или они назначались в ходе исследования. Все больные получали НПВП.

Обследование пациентов проводилось до начала приема МЛТ и через 3 нед. от начала лечения. Для оценки нарушений сна использовался опросник, разработанный группой проф. А.М. Вейна. Он включал 8 симптомов инсомнии, наличие которых больные определяли в баллах от 0 до 3. Для определения влияния МЛТ на клинические симптомы заболевания оценивались длительность утренней скованности, число болезненных и припухших суставов, индекс Ричи, общее состояние пациента и выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценка функционального статуса больных производилась количественно с использованием русской версии опросника НАQ.

Помимо клинической характеристики, у всех больных определяли форменные элементы крови, СОЭ, содержание креатинина, глюкозы, общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ. Активность заболевания определялась с помощью комбинированного индекса DAS28. Уровни кортизола в плазме крови и 6-сульфатоксимелатонина (6-СТМ) в моче измерялись иммуноферментным методом (ELISA) с использованием коммерческих тест систем «Adaltis» (Италия) и «BUHLMANN» (Германия) соответственно, согласно инструкции фирмы изготовителя. СРБ определялся с помощью высокочувствительного метода на иммунонефелометрическом анализаторе BN-100 (Dade-Behring, Германия), границы нормы до 3 мг/л. Заборы крови производились в 7 часов утра.

В целом группы были сопоставимы по всем основным клинико-лабораторным показателям. В обеих группах преобладали больные с серопозитивным РА: 13 чел. (68,4%) в группе МЛТ и 14 чел. (73,7%) в группе плацебо, $p=0,436$. Эрозии в суставах кистей и стоп по данным рентгенографии были выявлены у 6 (31,6%) пациентов из I группы и у 4 (21,1%) из II, $p=0,109$. Системные проявления (ладонные капилляриты, лимфаденопатия) имелись у 1 чел. (5,3%) из группы МЛТ и у 1 чел. (ревматоидные узелки) из группы плацебо, $p=0,75$. Средний уровень DAS28 в обеих группах соответствовал высокой активности РА и составлял $5,8 \pm 1,0$ в группе МЛТ и $5,5 \pm 1,0$ в группе плацебо ($p=0,274$),

функциональная недостаточность, определяемая по НАQ, $-1,4 \pm 0,5$ и $1,1 \pm 0,7$ соответственно ($p=0,084$), оценка пациентом выраженности боли по ВАШ в мм $-59,6 \pm 23,1$ и $52,5 \pm 24,9$ ($p=0,286$), оценка пациентом общего состояния здоровья по ВАШ в мм $-60,7 \pm 19,5$ и $54,7 \pm 19,8$ ($p=0,599$), индекс Ричи в баллах $-9,8 \pm 4,2$ и $8,7 \pm 4,2$ ($p=0,435$), утренняя скованность в мин $-90 [60,0; 120,0]$ и $30,0 [30,0; 120,0]$ ($p=0,061$), нарушения сна в баллах $-9,5 \pm 5,3$ и $9,9 \pm 4,7$ ($p=0,758$), уровень СРБ (мг/л) $-21,1 [3,9; 34,7]$ и $8,9 [3,8; 23,9]$ ($p=0,483$), СОЭ (мм/ч, по Панченко): $28,6 \pm 13,2$ и $22,3 \pm 12,4$ ($p=0,140$).

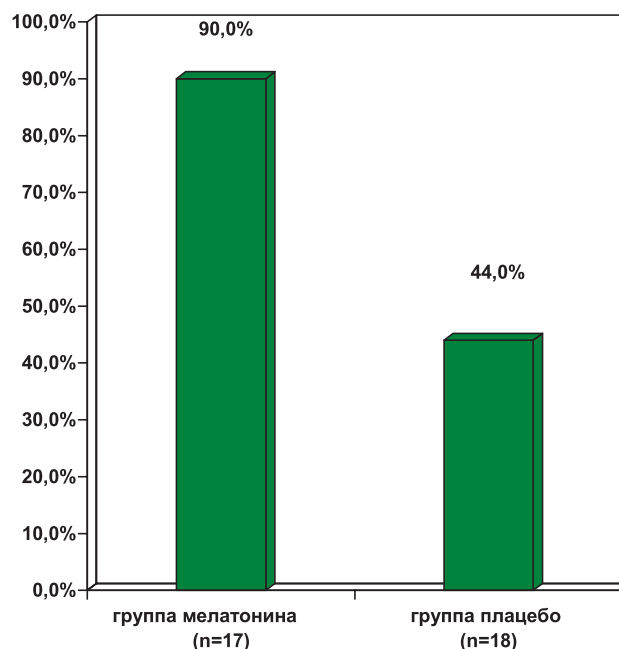
При статистической обработке количественные данные представлялись в виде $M \pm \delta$, использовались тесты Вилкоксона, Манн-Уитни, Т-тест Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Завершили полный курс лечения 35 больных (17 из группы пациентов, получавших МЛТ, и 18 из группы плацебо). Нежелательные эффекты при приеме МЛТ отмечались у 2-х пациентов (кожные аллергические реакции, купировавшиеся после приема супрастина в течение 3 суток). В группе плацебо нежелательных реакций не наблюдалось.

Динамика основных показателей представлена в табл. 1. Через 3 недели лечения в группе МЛТ, в отличие от группы плацебо, отмечалось достоверное снижение длительности утренней скован-

Рисунок 1
20% УМЕНЬШЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ УТРЕННЕЙ СКОВАННОСТИ



мл ($p=0,001$), а на плацебо остался без динамики. Отмечено также снижение уровня кортизола при использовании МЛТ: с $300,2 \pm 70,6$ до $268,3 \pm 64,0$ нг/мл ($p=0,049$). На фоне приема плацебо подобного эффекта не отмечалось. Различий в динамике СОЭ

Таблица 1.

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЭНДОКРИННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЛТ

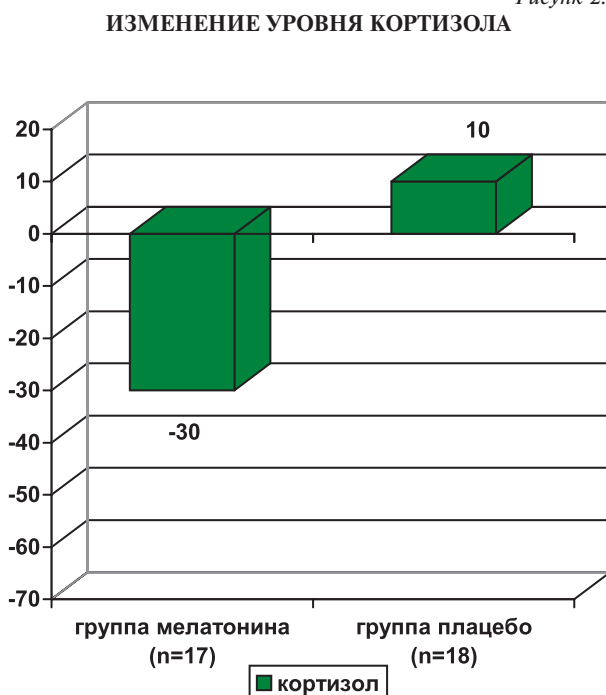
показатель	Группа I (мелатонин)			Группа II (плацебо)		
	До лечения (n=17)	После лечения (n=17)	p	До лечения (n=18)	После лечения (n=18)	p
Уровень МЛТ, нг/мл	$28,4 \pm 13,8$	$65,0 \pm 17,3$	0,001	$28,1 \pm 18,4$	$26,8 \pm 18,7$	0,811
Уровень кортизола, нг/мл	$300,2 \pm 70,6$	$268,3 \pm 64,0$	0,049	$322,6 \pm 70,1$	$331,8 \pm 73,8$	0,586
Утренняя скованность, мин	90,0 [60,0; 120]	40,0 [30,0; 85,0]	0,000	30,0 [30,0; 120,0]	60,0 [13,8; 120]	0,798
Нарушения сна, баллы	$9,9 \pm 5,4$	$7,8 \pm 4,1$	0,046	$9,7 \pm 4,7$	$9,7 \pm 5,7$	1,000
DAS 28, баллы	$5,9 \pm 1,0$	$5,8 \pm 1,1$	0,332	$5,6 \pm 0,8$	$5,7 \pm 0,9$	0,301
НАQ, баллы	$1,4 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,6$	0,932	$1,1 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,7$	0,777
Боль по ВАШ, мм	$56,4 \pm 22,0$	$54,4 \pm 18,0$	0,758	$55,1 \pm 22,7$	$43,4 \pm 26,4$	0,022
ОСЗ по ВАШ, мм	$57,6 \pm 17,9$	$52,6 \pm 19,0$	0,263	$55,1 \pm 20,3$	$52,0 \pm 20,5$	0,586
Индекс Ричи	$10,1 \pm 4,1$	$9,2 \pm 4,2$	0,153	$9,2 \pm 3,9$	$8,9 \pm 3,7$	0,857
СРБ, мг/л	21,2 [3,9; 34,7]	9,0 [3,1; 24,0]	0,156	8,9 [3,8; 23,9]	7,2 [2,5; 32,1]	0,218
СОЭ, мм/час	$28,4 \pm 13,0$	$29,9 \pm 12,3$	0,924	$22,9 \pm 12,5$	$25,8 \pm 14,5$	0,065

ности — с $90,0 [60,0; 120,0]$ до $40 [30,0; 85,0]$ мин ($p=0,000$). 20% уменьшение длительности утренней скованности отмечалось у 90,0% пациентов в группе МЛТ и 44% на плацебо (рис.1). Выраженность нарушений сна на фоне приема МЛТ уменьшилась с $9,9 \pm 5,4$ до $7,8 \pm 4,1$ баллов ($p=0,046$). Значимого отличия по другим клиническим проявлениям РА, включая динамику DAS28, выявлено не было. Уровень 6-СТМ в моче после терапии МЛТ достоверно повысился: с $28,4 \pm 13,8$ до $65,0 \pm 17,3$ нг/

и СРБ выявлено не было.

Полученные данные подтверждают эффективность МЛТ в отношении коррекции нарушения сна у пациентов с РА, что подтверждает результаты ряда других исследований. Так, А.М Вейном, Я.И Левиным и соавт. в 1998-1999гг. проводилось изучение действия МЛТ на качество ночного сна. В частности, у 11 испытуемых с фибромиалгией, получавших МЛТ в дозе 1,5 мг/сут, отмечалось субъективное улучшение сна, подтвержденное объективно

Рисунок 2.



полисомнографической регистрацией: облегчение засыпания, укорочение периодов бодрствования внутри сна, улучшение самочувствия, снижение уровня депрессии и улучшение тонкой моторики рук в дневное время. Было также отмечено положительное действие МЛТ в дозе 3 мг/сут на качество сна у 15 пациентов, перенесших мозговой инсульт. Еще в одном исследовании при сравнении действия вечернего (в 18 часов) приема МЛТ в широком диапазоне доз (от 0,1 до 10 мг) с приемом темазепама в дозе 20 мг существенных различий не наблюдалось. Это позволило авторам сделать вывод о том, что фармакологическая активность МЛТ как мягкого седативного средства сравнима с таковой у соответствующих бензодиазепиновых производных, но так как первый представляет собой эндогенное вещество, лишенное токсичности и других побочных эффектов, характерных для бензодиазепинов, то его применение представляется предпочтительным [1,2].

Однако представленные нами данные можно трактовать с известными ограничениями, т.к. пациенты находились в различных бытовых условиях, что могло само по себе оказывать влияние на качества сна. Это связано с включением в исследование как стационарных, так и амбулаторных больных. Очевидно, что условия для сна были существенно лучше у лиц, пребывавших в привычных домашних условиях, чем у находящихся в многоместной больничной палате. С другой стороны, тем ценнее полученные данные, поскольку можно ожидать более высокий эффект МЛТ в отношении коррекции нарушения сна в случае формирования однородной по социальным условиям группы пациентов.

Показано также влияние МЛТ на эндокринный статус больных РА. При определении основного метаболита МЛТ (6-СТМ) в моче, содержание которого позволяет косвенно судить о продукции МЛТ эпифизом, мы выявили его повышение, доказывающее тот факт, что МЛТ всасывается и метаболизируется. Это важно, поскольку во многих литературных источниках обсуждалась низкая биодоступность препарата и высокий уровень его печеночного метаболизма (эффект «первого прохождения»).

Отмеченное снижение уровня кортизола, на наш взгляд, не связано с истинным снижением его синтеза, а определяется «смещением» его пика на более ранние часы. Именно этот процесс, вероятно, являлся причиной наблюдаемого нами достоверного уменьшения утренней скованности. Анализ литературных данных показал, что выработка МЛТ и кортизола — два взаимосвязанных процесса. Взаимодействие между этими гормонами, вероятно, осуществляется как через посредничество системы цитокинов (связывание МЛТ со специфическими рецепторами приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов) [11,12], так и вследствие прямого воздействия МЛТ на кортизол путем ингибирования экспрессии гена глюкокортикоидных рецепторов [13].

Однако следует отметить, что наше исследование проводилось в течение нескольких сезонов, так что заборы крови проходили в условиях различной освещенности. В то же время результаты недавних исследований позволяют предположить протективное влияние ультрафиолетового излучения на течение РА. Было показано, что колебания заболеваемости РА зависят от географической широты и сезонных вариаций [14-16]. В одном из исследований для изучения возможного влияния различных дневных зимних фотопериодов измерялся циркадный ритм уровней МЛТ, кортизола, ФНО α и ИЛ-6 у пациентов с РА из северо-европейской страны (Эстонии) в сравнении с пациентами из южно-европейской страны (Италии) и группами контроля из обеих стран [17]. Это исследование показало, в первую очередь, что в северо-европейской стране циркадные уровни концентрации МЛТ и ФНО α были значительно выше, чем у пациентов с РА из южной Европы. Было также выявлено повышение концентрации МЛТ и ФНО α у больных РА по сравнению с группой контроля. Таким образом, меньшая продолжительность светового периода в зимнее время в северной Европе может объяснить достижение и сохранение более высокого и более продолжительного уровня концентрации МЛТ в сыворотке крови у эстонских пациентов с РА.

Помимо уменьшения утренней скованности, достоверного влияния МЛТ на другие клинические проявления РА получено не было. На наш взгляд, это связано с отсутствием у МЛТ прямого противовоспалительного действия. В то же время для оценки

явного иммуномоделирующего действия препарата требуется существенно большее время. Кроме того, нами было отмечено, что у больных в основной группе не наблюдалось ухудшения состояния, в то время как в контрольной у 5 человек происходило дальнейшее развитие обострения. Хотя эти данные статистически недостоверны, но все же представляется важным, что на фоне приема МЛТ ни у кого из больных не отмечалось ухудшения состояния. При этом в большинстве исследований было показано стимулирующее влияние МЛТ на многие иммунные параметры, такие как антителозависимая клеточная цитотоксичность [18], повышение уровня экспрессии гена трансформирующего фактора роста бета (ТФРβ), макрофаго-колониестимулирующий фактора, ФНОα и клеток — предшественников колониестимулирующего фактора макрофагов, ФНОα, ИНФ-γ [19], а также отмечено повышение продукции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками при взаимодействии со специфическими рецепторами МЛТ [11,12,20,21]. Немногочисленный опыт применения препарата МЛТ при РА подтверждает полученные нами данные. Так, по результатам единственного отечественного контролируемого исследования [10], при РА мелаксен (Юнифарм, США) в дозе 3 мг/сут не вызывал обострения заболевания, напротив, на фоне приема препарата отмечалось уменьшение утренней скованности, числа припухших и болезненных суставов, интенсивности болей в суставах. По мнению авторов, положительная динамика сим-

птомов РА может свидетельствовать о способности МЛТ потенцировать эффект противоревматических препаратов, а возможно, и уменьшать выраженность воспаления. В другом исследовании [22], назначение пациентам 10 мг МЛТ перед отходом ко сну также не оказывало влияния на выраженность клинических симптомов заболевания.

Таким образом, хотя по результатам большинства исследований, эндогенный МЛТ и обладает скорее провоспалительным действием, а значит теоретически должен ухудшать течение такого аутоиммунного заболевания, как РА, на практике этого не происходит. Можно предположить, что экзогенный МЛТ по механизму обратной связи снижает синтез эндогенного МЛТ пинеалоцитами и тем самым усиливает выработку и «смещает» по времени пик поступления в кровь гормонов, регулирующих развитие воспалительного процесса в утренние часы, в частности, кортизола. В связи с этим экзогенное применение мелатонина может способствовать восстановлению гормонального баланса в организме.

Требуются дальнейшие исследования для уточнения клинического значения полученных результатов. Более точное изучение влияния мелатонина на синтез кортизола должно основываться на исследовании однородных групп пациентов в течение одного сезона, в идеальном случае — с многократным взятием крови и определением уровня гормонов в течение нескольких часов (построение «мелатониновой кривой»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелатонин в норме и патологии. Под ред. Комарова Ф.И., Рапопорта С.И., Малиновской Н.К., Анисимова В.Н. М, 2004, 7-85, 182-194.
2. Левин Я.И. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии. РМЖ, 2005, 13, 7, 498-501.
3. Drewes A.M., Svendsen L., Taagholt S.J. et al. Sleep in rheumatoid arthritis: a comparison with healthy subjects and studies of sleep/wake interactions. Br. J. Rheumatol., 1998, 37, 71-81.
4. Kapsimalis F., Richardson G., Opp M.R., Kryger M. Cytokines and normal sleep. Curr. Opin. Pulm. Med., 2005, 11(6), 481-484.
5. Reiter R.J., Tan D.X., Sainz R.M. et al. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. J. Pharm. Pharmacol., 2002, 54(10), 1299-1321.
6. Reiter R.J., Melchiorri D., Sewerynek E. et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. J. Pineal. Res., 1995, 18(1), 1-11.
7. Labrecque G., Bureau J.P., Reinberg A.E. Biological rhythms in the inflammatory response and in the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Pharmac. Ther., 1995, 66, 285-300.
8. Harkness J.A.L., Richter M.B., Panayi G.S. et al. Circadian variations in disease activity in rheumatoid arthritis. BMJ, 1982, 284, 551-554.
9. Cutolo M., Villaggio B., Otsa K. et al. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. Autoimmun. Rev., 2005, 8, 497-502.
10. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Насонова В.А. Первый опыт применения мелатонина для коррекции нарушений сна у больных с ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2004, 4, 73-76.
11. Morrey K.M., McLachlan J.A., Serkin C.D., Bakouche O. Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin. J. Immunol., 1994, 153, 2671-2680.
12. Garcia-Mauriño S., Gonzalez-Haba M.G., Calvo J.R. et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6 and IFN-γ production by human circulating CD4+ cells. J. Immunol., 1997, 159, 574-581.
13. Sainz R.M., Mayo J.C., Reiter R.J. et al. Melatonin regulates glucocorticoid receptor: an answer to its antiapoptotic action in thymus. FASEB J., 1999, 13, 1547-1556.
14. Cantorna M.T. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 2000, 223, 230-233.
15. Rozin A., Balbir-Gurman A., Chapira D. Seasonal

- distribution of relapse onset in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy: the possible effect of solar factor. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, 161-169.
16. Cutolo M. Solar light effects on onset/releases and circannual/circadian symptomatology in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, 148-150.
 17. Cutolo M., Maestroni G.J.M., Otsa K. et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 212-216.
 18. Giordano M., Palermo M.S. Melatonin-induced enhancement of antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J. Pineal. Res.*, 1991, 10, 117-121.
 19. Liu F., Ng T.B., Fung M.C. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines. *J. Neural. Transm.*, 2001, 108, 397-405.
 20. Carrillo-Vico A., García-Mauriño S., Calvo J.R., Guerrero J.M. Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor. *FASEB J.*, 2003, 17, 755-757.
 21. Barjavel M.J., Mamdouh Z., Raghbati N., Bakouche O. Differential expression of the melatonin receptor in human monocytes. *J. Immunol.*, 1998, 160, 1191-1197.
 22. Forrest C.M., Mackay G.M., Stoy N. et al. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2007, 64(4), 517-526.

Поступила 22.04.08

Abstract

E.Y. Pogozeva, A.E. Karateev, D.E. Karateev, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, V.A. Nasonova

Melatonin influence on clinical and endocrine measures in early rheumatoid arthritis

Objective. To assess melatonin (ML) efficacy for correction of sleep disturbances, its influence on clinical symptoms and laboratory activity measures as well as cortisol level in pts with rheumatoid arthritis (RA)

Material and methods. Blind randomized placebo controlled study was performed. 38 women with RA fulfilling ACR criteria and disease duration not exceeding a year were included. Pts of the main group (n=19) received melatonin (Melaxen, Unifarm, USA) 3 mg 1 hour before sleep, control group pts (n=19) received placebo. All pts received nonsteroidal anti-inflammatory drugs and disease modifying anti-rheumatic drugs. Clinico-laboratory measures of inflammatory activity, sleepless symptoms score, plasma cortisol and urine 6-sulphatoxymelatonin (6-STM) levels with immuno-enzyme assay were evaluated.

Results. To the end of study sleep quality improved and morning stiffness significantly decreased in the main group pts in comparison with placebo group. 20% decrease of morning stiffness was achieved in 90% of ML group and 44% of placebo group pts. Other clinical features of RA including DAS28 changes did not significantly differ between groups. Treatment with ML also induced endocrine status changes in RA pts: decrease of plasma cortisol and significant increase of urine 6-STM levels. Endocrine measures did not change in placebo group.

Conclusion. ML efficacy in the treatment of sleep disturbances in pts with RA was confirmed. Decrease of cortisol blood level in such pts probably connected with shift of its peak to earlier hours providing decrease of morning stiffness.

Key words: rheumatoid arthritis, melatonin, cortisol, sleepless