

МЕЛАТОНИН И СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ ПЕРФОРАТИВНЫХ ЯЗВ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»¹,

Военно-медицинский факультет в УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

В статье приведен анализ месячной и сезонной динамики перфоративных язв (ПЯ) за 25-летний период. Установлено отсутствие увеличения показателей заболеваемости ПЯ весной и осенью. Высказано предположение о связи частоты ПЯ с сезонной динамикой синтеза гормона эпифиза – мелатонина.

Ключевые слова: гастродуоденальная язва, перфоративная язва, частота перфоративных язв, мелатонин.

M. N. Kambalov, V. B. Bogdanovich, D. A. Kluiiko, V. E. Korik

MELATONIN AND SEASONAL DYNAMICS OF PERFORATIVE ULCER FREQUENCY

The article provides an analysis of the monthly and seasonal dynamics of perforated ulcers (PU) over a 25 year period. The absence of an increase in incidence rates of PU in the spring and autumn has been established. It has been suggested that the frequency of the PU is related to the seasonal dynamics of the synthesis of the hormone of the pineal gland – melatonin.

Key words: gastric and duodenal ulcer, perforated ulcer, frequency of perforated ulcers, melatonin.

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯЖ и ДПК) по праву является одним из наиболее распространенных заболеваний системы органов пищеварения. В структуре гастроэнтерологической патологии ЯЖ и ДПК встречается значительно чаще, чем другие заболевания. Среди взрослого трудоспособного населения планеты, по разным данным, от 7 до 15% страдает ЯЖ и ДПК [7]; даже в экономически развитых странах данная патология прочно закрепилась в десятке заболеваний, существенно снижающих качество жизни. Средние показатели возрастного диапазона заболеваемости (от 35 до 50 лет) приходятся на период максимальной интеллектуальной и физической активности человека [1, 3, 6].

По данным ВОЗ, у 10% взрослого населения, страдающего ЯЖ и ДПК, имеет место рецидивирующее течение, способное привести к развитию тяжелых осложнений. В отечественных условиях заболеваемость ЯЖ и ДПК не имеет

тенденции к снижению, количество операций по поводу осложнений составляет до 30 на 100 000 населения в год. Показатели летальности при этом заболевании характеризуют частоту осложнений и операций, в первую очередь – выполняемых по неотложным показаниям [4, 7].

Перфоративные язвы (ПЯ) как одно из грозных осложнений ЯЖ и ДПК, продолжают занимать ведущие позиции в структуре летальности данной патологии. Частота ПЯ среди всех осложнений ЯЖ и ДПК составляет, по разным данным, от 5 до 30% [6, 7]. До 60% «неотложных» операций по поводу осложнений данного заболевания приходится именно на ПЯ, летальность при котором составляет до 70% в структуре общей летальности при ЯЖ и ДПК [7, 12]. Так, в представленном Stewart B. et al. (2014) обзоре упомянуты одиннадцать наиболее значимых патологических состояний, требующих неотложной хирургической помощи, характеризующихся высокими показателями летальности.

Согласно этим данным, наиболее распространенной причиной смерти названы осложнения ЯЖ и ДПК (27%) [1].

ЯЖ и ДПК считается хроническим рецидивирующим заболеванием, протекающим с периодами обострения и ремиссии, осложнения которого происходят именно во время обострения заболевания. Современные схемы профилактики обострений рекомендуют либо непрерывный прием антисекреторных препаратов (ингибиторов «протонной помпы») в половинной суточной дозе, либо прием их «по требованию» (при появлении симптомов) в сроки до 2–14 дней, что, по сути, не решает проблемы возникновения обострений и осложнений с многолетними «стабильными» показателями летальности [6, 12].

В последнее время в общемировой практике перспективным направлением является изучение хронобиологических подходов к патогенезу, клиническим проявлениям, лечению и профилактике различной патологии, в том числе, гастродуоденальной язвы. Уже не вызывает сомнений утверждение, что одним из ведущих факторов возникновения и развития патологических процессов является десинхроноз – нарушение хроноструктуры организма [8]. Основной субстанцией, участвующей в согласовании взаимодействия внутренних биоритмов и внешнесредовых ритмических процессов в организме является мелатонин – гормон эпифиза. Этот гормон, согласно хронобиологическим исследованиям, осуществляет регуляцию биоритмов во всем организме. Он обладает широким спектром биологической активности: антиоксидантной, антистрессорной, седативной, иммуномодулирующей, вазодилаторной функциями [9, 10]. В последнее время синтетические аналоги мелатонина широко и с большой эффективностью используются в качестве лекарственного средства [2, 8]. Описана сезонная динамика синтеза мелатонина у пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки, а именно речь идет о нарушении суточной ритмики синтеза мелатонина в различные сезоны календарного года у пациентов с язвой ДПК [5].

Цель исследования: изучение пространственно-временных закономерностей возникновения обострений и осложнений гастродуоденальной язвы с использованием клинической модели «перфоративная язва» [7].

Материалы и методы

В работе использовались материалы доктора медицинских наук, профессора В. М. Лобанкова и данные исследований, проведенных автором в период 2007–2012 гг. под его руководством, дополненные во времени (с 1991 по 2012 гг.). Проведено ретроспективное обзорное описательное исследование сплошной выборки данных ежемесячной и сезонной частоты ПЯ по данным ГУЗ г. Гомеля, оказывающих urgentную медицинскую помощь. Статистическая обработка и графическая редакция выполнялась в программном пакете «Statistica 6.0» (StatSoft) и Statgraphics Centurion XVI. I (Statpoints Technologies, Inc.). Результат считался статистически значимым при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

С целью изучения временных закономерностей ПЯ был проведен анализ 2450 случаев этого осложнения ЯЖ и ДПК за 25-летний период в популяции жителей г. Гомеля. За исследуемый период общее количество ПЯ в г. Гомеле ежегодно существенно изменялось. Показатели заболеваемости варьировали от 66 случаев в 2008 году, до 171 – в 1998, периодически увеличивались или уменьшались. Кроме этого, в период с 2001 по 2005 гг. количество ПЯ достигало порядка 150 случаев в год с тенденцией к очередному снижению в период 2011–2018 гг. до 55 случаев, демонстрируя определенную цикличность.

Количество перфоративных язв в течение каждого месяца и в разные времена года существенно варьировала. Так, минимальное количество случаев от годового числа было отмечено дважды: в феврале 2006 и январе 2005, когда было зарегистрировано по 2 случая ПЯ. Максимальное абсолютное число перфораций зарегистрировано трижды: в феврале 1995, апреле 1998 и 2001, когда в течение месяца произошло по 22 случая. Ежемесячное количество ПЯ составило, в среднем, $9,7 \pm 0,95$ случая.

При рассмотрении относительной частоты ПЯ по месяцам календарного года получены следующие данные (таблица 1).

Таблица 1. Показатели ежемесячной частоты перфоративных язв, % (1991–2012, n = 2450)

год	январь	февраль	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	октябрь	ноябрь	декабрь	t-value	p
1991	5,4	6,8	5,4	4,1	8,1	9,5	5,4	6,8	5,4	18,9	17,6	6,8	2,6	0,018
1992	3,8	3,8	7,5	9,4	9,4	15,1	9,4	14,3	3,8	7,5	6,6	9,4	2,3	0,031
1993	12,0	3,2	4,3	4,3	3,3	10,9	9,8	6,5	12,0	13,0	10,9	9,8	2,6	0,017
1994	4,9	6,9	9,8	8,8	7,8	6,9	7,8	5,9	7,8	11,8	9,8	11,8	3,4	0,003
1995	7,7	11,5	7,7	10,9	7,7	10,9	8,3	4,5	5,1	7,7	10,3	7,7	3,2	0,005
1996	7,1	5,0	5,0	9,9	9,2	12,1	8,5	5,7	11,3	6,4	9,2	10,6	3,2	0,004
1997	6,8	4,4	2,3	10,5	10,5	8,3	15,0	12,0	5,3	8,3	6,8	9,8	3,0	0,007
1998	2,3	5,8	8,2	13,0	7,6	6,4	8,2	12,3	12,3	12,3	5,8	5,8	3,2	0,004
1999	8,3	5,8	7,7	12,2	9,6	10,3	6,4	7,7	3,8	9,6	7,1	11,5	3,1	0,005
2000	10,1	6,3	3,8	7,6	7,0	7,6	10,1	8,2	11,5	12,0	9,5	6,3	3,3	0,003
2001	4,5	7,7	11,6	12,3	12,9	8,4	7,7	6,5	5,2	9,7	9,7	3,8	2,9	0,008
2002	8,4	1,9	6,5	10,3	10,3	7,5	7,5	11,2	13,1	8,4	10,3	4,6	2,7	0,014
2003	8,3	4,9	10,3	9,0	10,9	10,3	7,7	7,7	7,7	10,3	5,8	7,1	2,6	0,018
2004	5,1	6,6	7,4	9,6	9,6	5,9	10,3	12,5	11,0	5,9	11,0	5,1	2,3	0,031
2005	10,6	3,8	4,8	10,6	10,6	11,5	12,5	8,7	6,7	10,6	2,9	6,7	2,6	0,017
2006	6,6	2,6	6,6	9,2	14,5	7,9	3,9	15,9	10,5	7,9	3,9	10,5	3,4	0,003
2007	2,9	10,3	8,8	13,8	10,7	7,4	7,4	10,7	7,4	8,8	5,9	5,9	3,2	0,005
2008	9,6	3,6	6,0	8,4	8,4	9,6	8,4	7,2	12,0	13,6	3,6	9,6	3,2	0,004
2009	5,3	7,9	6,1	11,4	10,5	13,2	4,4	10,5	11,4	8,8	7,9	2,6	3,0	0,007
2010	7,9	7,9	6,6	13,2	10,5	6,6	6,6	9,2	14,5	6,6	6,6	3,8	3,2	0,004
2011	5,7	4,5	9,1	9,1	2,3	11,4	12,5	12,5	11,4	6,8	11,4	3,3	3,1	0,005
2012	7,4	4,2	6,7	9,1	14,2	14,4	7,2	11,3	10,1	5,4	5,2	3,6	2,8	0,015

Таким образом, ежемесячная частота таких осложнений ЯЖ и ДПК, как перфорация, характеризуется значительной вариабельностью в разные годы. Максимум и минимум частоты случаев перфорации могут приходиться на любой месяц календарного года.

Показатели средние ежемесячной частоты были расположены в порядке возрастания по месяцам: февраль (5,9%), январь (6,8%), март (7,0%), декабрь (7,3%), ноябрь (8,2%), июль (8,6%), сентябрь (8,8%), май и август (по 9,1%), июнь (9,4%), октябрь (9,6%), апрель (10,2%) со средним значением $m = 8,3 \pm 0,75\%$, что графически представлено на рисунке 1 ($n = 2450$). В данном случае стандартизованное значение асимметрии (St. skewness, $-0,73$) и эксцесса (St. kurtosis, $-0,5$) находится в пределах диапазона, ожидаемого для данных из нормального распределения. При этом максимальный показатель (10,2%) больше минимального (5,9%) практически в два раза ($Me = 8,333$; $25^{th} = 7,1$; $75^{th} = 9,25$; $SD = 1,3$; $t = 3,17$; $p = 0,0015$).

Сезонные различия частоты ПЯ также имеют свои особенности. При исследовании динамики сезонной частоты ПЯ за весь исследуемый период (1986–2012) уста-

новлено, что максимальные ее показатели в различные годы зарегистрированы: зимой 30,9% (1995), весной 34,9% (2001), летом 40,6% (1992), осенью 36,6% (1993). Минимумы показателя зафиксированы зимой в 1992 (12,9%), весной в 1993 (9,7%), летом в 1994 (21,0%), осенью в 1992 (18,8%). Минимальное совокупное значение сезонной частоты ПЯ зафиксированное в 1993 году – 9,7% отличается от среднего (25%) более, чем в 2,5 раза, а от максимального – 40,6% (1992) более, чем в 4 раза. При этом зимой максимум перфораций зарегистрирован лишь однажды (1995). Весной перфорации, в большинстве случаев, происходили в период 1999–2010 гг. и в 1994 году (8 случаев), летом – 4 случая (1991–92, 1997 и 2011), осенью – 5 случаев (1993, 1996, 1998, 2000 и 2008). Кроме этого, есть годы с одинаковыми числовыми значениями показателей сезонов «весна-лето» – 27,1% (2002 и 2005) и «весна-лето-осень» – 28,1% (2009).

При этом максимальный показатель средней сезонной пропорциональной частоты пришелся на весну (28,0%), минимальный – на зиму (20,1%). Показатели лета и осени составили, соответственно, 27,3 % и 24,6% при среднем значении 25% ($p \geq 0,05$) (рисунок 2).

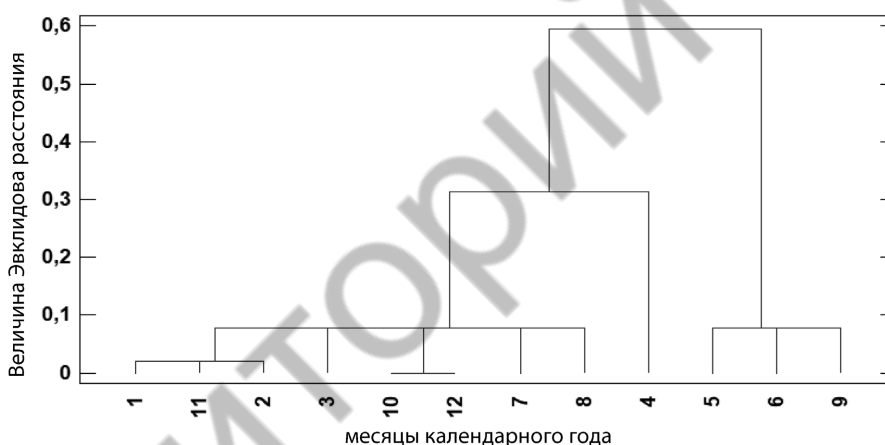


Рис. 1. Кластерный анализ ежемесячной частоты ПЯ

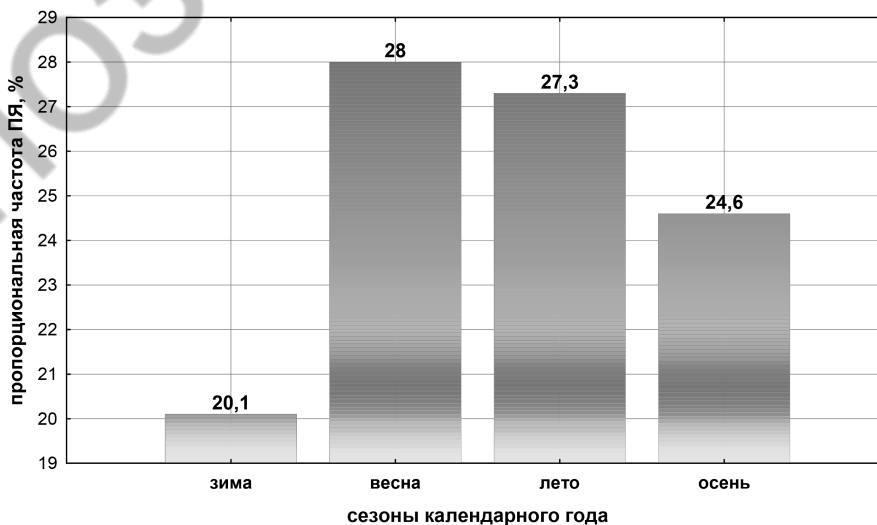


Рис. 2. Показатели пропорциональной сезонной частоты ПЯ

Нами высказано предположение об имеющейся взаимосвязи сезонной частоты ПЯ с годичной динамикой синтеза мелатонина. Используя данные о суточной продукции мелатонина, приведенные Комаровым Ф. М. и соавт., рассчитана амплитуда показателей суточной ритмики мелатонина в каждом сезоне календарного года как разность средних суточных максимального и минимального значений. Полученные по сезонам цифры суммировались, сумма взята за 100%. Для сопоставимости данных рассчитана относительная частота амплитуд по сезонам (строка 3/строка 4 × 100%). Показатели соотнесены с нашими данными частоты ПЯ и (таблица 2).

происходило с близкой частотой и весной, и летом, и осенью, наименьшее – зимой. Между тем, разница в частоте ПЯ весной, летом и осенью оказалась статистически не достоверной. С достоверностью же можно утверждать, что частота ПЯ снижается лишь зимой ($p < 0,05$).

Изучение взаимосвязи нарушения суточной динамики синтеза мелатонина и обострений (осложнений) ЯЖ и ДПК потенциально перспективно, особенно в контексте проведения профилактики осложнений ЯЖ и ДПК, имеющих высокий хирургический риск с использованием в схемах профилактики синтетических аналогов мелатонина в периоды повышенного риска обострений и осложнений заболевания.

Таблица 2. Сезонная частота ПЯ и динамика синтеза мелатонина

Показатель	зима	весна	лето	осень
1. Мах C_{Me} ночью (н), нмоль/л	0,237±0,032	0,238±0,022	0,243±0,031	0,201±0,018
2. Мах C_{Me} днем (д), нмоль/л	0,134±0,018	0,155±0,026	0,158±0,021	0,091±0,016
3. Разность значений, C_{Me} (н-д)	0,103	0,083	0,085	0,11
4. Показатель 100% (сумма значений разностей)	0,382	0,382	0,382	0,382
5. % соотношение C_{Me} /сезоны	27,0	21,7	22,3	29,1
6. % частота ПЯ / сезоны	20,1	28,0	27,3	24,6
R-Spearman, Gamma, т-Kendall ($z = -2,03, p = 0,045$)				

Методом множественной регрессии для двух независимых выборок ($p = 0,02$) установлено, что с сезонным уменьшением показателей амплитуды суточной динамики мелатонина увеличивается сезонная частота ПЯ и наоборот (рисунок 3).

Установленная предполагаемая взаимосвязь частоты ПЯ с годичной динамикой синтеза мелатонина, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, полученные данные за 25-летний период не подтверждают распространенную точку зрения о преобладающей частоте обострений и осложнений ЯЖ и ДПК именно весной и осенью. Наибольшее количество ПЯ

Литература

1. Вавринчук, С. А. Современные аспекты хирургического лечения перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки: [моногр.] / С. А. Вавринчук [и др.]. – Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2013. – 241 с.
2. Гафарова Е. А. Применение мелатонина в акушерско-гинекологической практике / Е. А. Гафарова, Л. И. Мальцева // Гинекология. – 2014. – № 06. – С. 25-28.
3. Дурлештер, В. М. Алгоритм диагностики и показания к хирургическому лечению больных с язвенной болезнью желудка / В. М. Дурлештер [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2013. – № 02. – С. 4-11.

Сезонная частота перфоративных язв и суточная амплитуда синтеза мелатонина в различные сезоны года

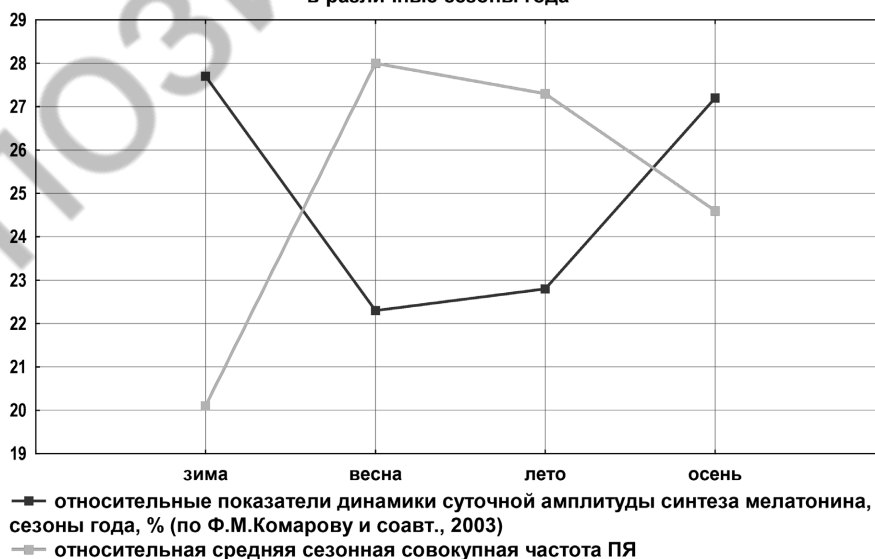


Рис. 3. Сезонная частота ПЯ и динамика синтеза мелатонина

4. Зайцев, О. В. Распространенность осложнений язвенной болезни / О. В. Зайцев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 8. – С. 27–33.

5. Комаров, Ф. М. Мелатонин: язвенная болезнь и сезоны / Ф. М. Комаров [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – № 9. – С. 17–21.

6. Крылов, Н. Н. Перфоративные язвы: патоморфоз, коллизии и тренды / Н. Н. Крылов, Д. Д. Винничук // Врач. – 2012. – № 1. – С. 15–20.

7. Лобанков, В. М. Медико-социальные аспекты хирургии язвенной болезни в Беларуси / В. М. Лобанков – Германия: Lambert, – 2012. – 260 с.

8. Рапопорт, С. И. Мелатонин: Перспективы применения в клинике. Под ред. проф. С. И. Рапопорта. – М.:ИМА-ПРЕСС, 2012. – 176 с.: 36 ил.

9. Чумак, З. В. Мелатонин и его регулирующее влияние на гормональном, тканевом и клеточном уровнях / З. В. Чумак [и др.] // Военная медицина. – 2017. – № 1. – С. 107–110.

10. Celinski, K. Effects of melatonin and tryptophan on healing of gastric and duodenal ulcers with *Helicobacter pylori* infection in humans / K.Celinski [et al.] // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2011. – Oct;62(5). – P. 521–526.

11. Stewart, B. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery / B. Stewart [et al] // British Journal of Surgery. – 2014. – № 101(1). – P. 9–22.

12. Søreide, K. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer / K. Søreide, K. Thorsen, J. A. Søreide // British Journal of Surgery. – 2014. – № 101(1) . – P. 51–64.

Поступила 23.04.2019 г.