

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Карпович О.А.

к. м. н., старший преподаватель

*2-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь*

olesjakarpovich@rambler.ru;

Исследован уровень 6-сульфатоксимелатонина в моче у 29 пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и 21 пациента контрольной группы. Выявлено снижение суточного и ночного уровня мелатонина при ГЭРБ, а также смещение пика его синтеза на дневные часы при эрозивной ГЭРБ. Выявленные особенности суточной продукции мелатонина были ассоциированы с выраженностью изменений слизистой оболочки пищевода. Стандартная антисекреторная терапия ГЭРБ с использованием ингибитора протонной помпы сопровождалась повышением уровня мелатонина на протяжении всех периодов суток.

Ключевые слова: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ГЭРБ; рефлюкс-эзофагит; мелатонин; 6-SOM*

CHANGES IN MELATONIN LEVELS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Карпович А.А.

*PhD, Senior Lecturer of the Department of Internal Medicine,
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus*

olesjakarpovich@rambler.ru;

The level of 6-sulfatoxymelatonin in urine was studied in 29 patients with gastroesophageal reflux disease and 21 patients in the control group. A decrease in the 24-hour urine and nighttime levels of melatonin in GERD, as well as a shift in the peak of its synthesis to the daytime in erosive GERD, was revealed. The revealed features of daily melatonin production were associated with the severity of changes in the esophageal mucosa. Standard antisecretory therapy for GERD using a proton pump inhibitor was accompanied by an increase in melatonin levels throughout the 24-hour.

Keywords: *gastroesophageal reflux disease; GERD; reflux esophagitis; melatonin; 6-SOM*

Желудочно-кишечный тракт проявляет высокую биосинтетическую активность в отношении мелатонина и вносит значительный вклад в поддержание его уровня в плазме крови, особенно в дневное время [1]. Основная функция местного производства мелатонина в верхних отделах желудочно-кишечного тракта заключается в поддержании целостности барьера слизистой оболочки пищевода и желудка и обеспечении её защиты от повреждающего

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ, Минск, 25 января 2022 г.

действия разного рода стрессоров эндогенного или экзогенного происхождения [2, 3]. Таким образом, представляется актуальным изучение особенностей продукции мелатонина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Цель исследования. Оценить особенности суточной продукции мелатонина у пациентов с ГЭРБ и динамику его уровня на фоне стандартной антисекреторной терапии с использованием ингибитора протонной помпы.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 29 пациентов в возрасте 30-60 лет с верифицированным диагнозом ГЭРБ. Группу сравнения составили 21 человек без ГЭРБ. Все лица, согласившиеся на участие в исследовании, подписали форму «Информированное согласие пациента на участие в научном исследовании». Критериями невключения были: язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, цирроз печени, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, острые воспалительные и инфекционные заболевания, приём снотворных и препаратов, содержащих мелатонин, иные заболевания, влияющие на синтез и обмен мелатонина.

Уровень мелатонина оценивали по содержанию его метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COM) в суточной моче и отдельно в дневной и ночной её порциях методом иммуноферментного анализа (ELIZA). Также рассчитывался индекс ночь/день, который характеризует суточную ритмику продукции мелатонина.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q25-Q75). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Для сравнения независимых совокупностей между двумя группами использовался U-критерий Манна-Уитни. При сравнении количественных показателей между четырьмя независимыми выборками использовался критерий Краскела–Уоллиса (H). С целью изучения связи между явлениями использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). За уровень значимости принималось значение $p < 0,05$ [10].

Результаты. Исследуемые группы были сопоставимы по гендерному составу, возрасту и индексу массы тела. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. - Характеристика исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n = 29)	Группа сравнения (n = 21)	p- уровень
Возраст, лет	44,2±9,2	41,9±9,1	0,61

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

Пол, муж. (%)	18 (62%)	17 (81%)	0,15
ИМТ, кг/м ²	26,9 (23,8; 28,7)	27,5(23,9; 30,1)	0,40

При анализе уровня 6-СОМ установлено его снижение в суточной моче и ночной её порции у пациентов основной группы. Кроме того, у пациентов основной группы отмечалась тенденция к смещению пика синтеза мелатонина на дневные часы, о чём свидетельствует более выраженное снижение индекса ночь/день, однако не достигшее достоверного уровня значимости. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. - Показатели уровня 6-СОМ в исследуемых группах

Уровень 6-СОМ	Основная группа (n=29)	Группа сравнения (n=21)	p- уровень
Сутки, нг/мл	30,53 (7,1; 71,78)	80,0 (33,42; 113,86)	0,0011
День, нг/мл	31,53 (8,1; 73,34)	64,95 (16,67; 152,36)	0,14
Ночь, нг/мл	22,69 (4,1; 74,81)	85,71 (60,20; 151,0)	0,0004
Инд. ночь/день, %	49,4 (31,7; 61,1)	53,2 (45,9; 70,8)	0,074

Для изучения особенностей продукции мелатонина в зависимости от степени эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода из пациентов основной группы были сформированы 2 подгруппы в зависимости от тяжести эзофагита: подгруппа Г 1 (n=20) – пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) и подгруппа Г 2 (n=9) – пациенты с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ). Статистический анализ показал, что при менее тяжелой (неэрозивной) форме ГЭРБ отмечается более выраженное смещение пика синтеза мелатонина на дневные часы, что выражается в статистически значимом уменьшении значения индекса ночь/день по отношению к пациентам контрольной группы (индекс ночь/день 41,5 (25,2; 51,8) против 59,9 (47,7; 70,8) %, p=0,013).

Корреляционный анализ выявил наличие обратной связи между уровнем 6-СОМ в суточной моче и степенью эндоскопических изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода (r=-0,39, p=0,0061). У пациентов с ЭРБ выявлена прямая корреляционная связь между уровнем 6-СОМ в ночной порции мочи и степенью повреждения слизистой пищевода (r=0,61; p=0,008).

Всем пациентам с ГЭРБ была назначена стандартная антисекреторная терапия ингибитором протонной помпы панторазолом. Пациенты с НЭРБ получали пантопразол в дозе 40 мг в сутки, пациенты с ЭРБ - 80 мг в сутки. Через 4 недели лечения у 10 случайным образом отобранных пациентов повторно проведена ЭГДС и определялся уровень 6-СОМ в моче. По результатам ЭГДС отчетливые повреждения слизистой оболочки пищевода в виде эрозий и язв отсутствовали у всех обследованных пациентов (100%). Макроскопические признаки катарального рефлюкс-эзофагита в виде гиперемии слизистой

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

оболочки дистального отдела пищевода сохранялись у 3-х из 4-х включенных в данный этап исследования пациентов с ЭРБ (75%).

В ответ на стандартную антисекреторную терапию пантопразолом выявлено увеличение уровня 6-СОМ на протяжении всех периодов суток. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. - Показатели уровня 6-СОМ в исследуемых группах до и после курса стандартной антисекреторной терапии

Уровень 6-СОМ	До лечения (n=10)	После лечения (n=10)	p-уровень
Сутки, нг/мл	59,64 (10,83; 76,71)	98,90 (65,83; 171,09)	0,041
День, нг/мл	61,12 (7,42; 74,16)	106,51 (45,43; 132,72)	0,023
Ночь, нг/мл	59,03 (18,15; 82,09)	109,47 (71,36; 192,53)	0,042
Инд. ночь/день, %	56,8 (33,5; 80,1)	55,0 (48,5; 60,1)	0,62

Заключение. Основная функция местного производства мелатонина в верхних отделах ЖКТ заключается в поддержании целостности барьера слизистой оболочки пищевода и желудка и обеспечении ее защиты от повреждающего действия разного рода стрессоров эндогенного или экзогенного происхождения. Изучение уровня 6-СОМ в моче у пациентов с ГЭРБ позволило выявить снижение суточной выработки мелатонина ($p=0,0011$) за счет дефицита его синтеза в ночные часы ($p=0,0004$). Кроме того, у пациентов с НЭРБ отмечалось достоверное смещение пика синтеза мелатонина на дневные часы, что выражается в уменьшении индекса ночь/день ($p=0,013$). Установленные особенности продукции мелатонина ассоциированы со степенью эндоскопических изменений слизистой оболочки пищевода: уровень 6-СОМ в суточной моче пациентов с ГЭРБ ($r=-0,39$, $p=0,0061$) и уровень 6-СОМ в ночной моче пациентов с ЭРБ ($r=0,61$; $p=0,008$). Полученные данные указывают на то, что мелатонин оказывает защитное действие на слизистую оболочку пищевода при ГЭРБ, что подтверждается увеличением уровня 6-СОМ в моче на протяжении всех периодов суток на фоне 4-х недельной стандартной антисекреторной терапии пантопразолом ($p=0,041$ в суточной моче, $p=0,023$ в дневной порции мочи и $p=0,042$ в ночной порции мочи). При этом важно отметить, что для реализации эзофагопротективного эффекта мелатонина недостаточно повышения его суточной продукции. Увеличение именно дневной продукции данного гормона ассоциировано с менее выраженным повреждением слизистой оболочки при ГЭРБ.

Список литературы

1. Esophagoprotection mediated by exogenous and endogenous melatonin in an experimental model of reflux esophagitis / P. C. Konturek [et al.] // J. of Pineal Research. – 2013. – Vol. 55, № 1. – P. 46–57.
2. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract (GIT) / S. J. Konturek [et al.] // J. of Physiology a. Pharmacology. – 2007. – Vol. 58, № 3. – P. 381–405.
3. Bubenik, G. A. Thirty-four years since the discovery of gastrointestinal melatonin / G. A. Bubenik // J. of Physiology a. Pharmacology. – 2008. – Vol. 59, № 2. – P. 33–51.