

ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

О. А. Карпович (olesjakarpovich@rambler.ru), В. И. Шишко (vshyshko@mail.ru)
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Известно, что степень повреждения слизистой оболочки (СО) пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) зависит от степени нарушения ее защитных свойств. Активно изучается роль мелатонина в обеспечении защиты СО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от повреждающего действия эндогенных и экзогенных факторов.

Цель исследования – изучить особенности суточной продукции мелатонина у пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ и оценить взаимосвязь его уровня со степенью повреждения СО пищевода.

Материалы и методы. Обследованы 59 пациентов с рефлюкс-эзофагитом (РЭ) на фоне ГЭРБ. Определяли уровень метаболита мелатонина: 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) в суточной моче и отдельно в дневной и ночной ее порциях. Рассчитывался индекс ночь/день.

Результаты. У пациентов с эрозивным РЭ уровень 6-СОМТ в суточной моче и дневной ее порции значимо ниже, чем у пациентов с неэрозивным РЭ. У пациентов с неэрозивным РЭ отмечено смещение пика синтеза мелатонина на дневные часы. Установлена корреляционная связь между степенью повреждения слизистой оболочки (СО) пищевода и уровнем 6-СОМТ в моче.

Заключение. Результаты исследования доказывают эзофагопротективное действие мелатонина на СО пищевода у пациентов с ГЭРБ. Высокий уровень дневного мелатонина при РЭ обеспечивается именно энтеральным его синтезом, который стимулируется повышением потребности в данном гормоне на фоне повреждения СО.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, мелатонин.

Для цитирования: Карпович, О. А. Протективная роль мелатонина при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / О. А. Карпович, В. И. Шишко // Гепатология и Гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 1. С. 61-65. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-61-65>

THE PROTECTIVE ACTION OF MELATONIN IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

O. A. Karpovich, V. I. Shyshko

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Background. It is known that the degree of damage to the mucous membrane (MM) of the esophagus in gastroesophageal reflux disease (GERD) depends on the severity of the impairment of its protective properties. The role of melatonin in the protection of the MM of the gastrointestinal tract (GIT) from the damaging effects of endogenous and exogenous factors is currently being studied.

Objective. To study the characteristics of melatonin daily rhythm secretion in patients with endoscopically positive GERD and to assess the relationship of its level to the degree of MM damage to the esophagus.

Materials and methods. 59 patients with reflux esophagitis (RE) were examined. The level of melatonin metabolite was determined: 24-hour urinary 6-sulfatoxymelatonin (6-SOMT) and separately in day and night urine output. The night/day index has been calculated.

Results. In patients with erosive RE, the level of 6-SOMT in 24-hour urine and in day urine output is significantly lower than in patients with non-erosive RE. In patients with non-erosive RE, the shift of melatonin synthesis peak to daytime has been noted. The correlation between the degree of damage to the esophageal MM and 6-SOMT urine level has been established.

Conclusion. The results of the study prove the esophagoprotective action of melatonin on the MM of the esophagus in patients with endoscopically positive GERD. It is its enteral synthesis that allows for the high level of melatonin in daytime in patients with RE.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, melatonin.

For citation: Karpovich OA, Shyshko VI. Protective action of melatonin in gastroesophageal reflux disease. *Hepatology and Gastroenterology.* 2019;3(1):61-65. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-61-65>

Введение

Возросший интерес ученых к проблеме ГЭРБ обусловлен ее широкой распространенностью, разнообразием клинических проявлений, а также возможностью развития серьезных осложнений (в частности пищевода Барретта). Важным патогенетическим фактором ГЭРБ является снижение резистентности СО пищевода, которая определяется презепителиальным (слизю, слизь, бикарбонаты), эпителиальным и постэпителиальным (должный кровоток) защитными слоями. Длительное воздействие агрессивных факторов содержимого желудка и/или двенадцатиперстной кишки (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты) на фоне нарушения функционирования одного из защитных звеньев приводит к развитию воспалительно-деструктивных изменений и повреждению СО пищевода [1]. В настоящее время в качестве фактора, утяжеляющего течение ГЭРБ, рассматривается синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Известно, что пациенты с СОАГС имеют более выраженную ГЭРБ [2]. Посредством разных патогенетических механизмов СОАГС увеличивает количество и продолжительность рефлюксов из желудка в пищевод, что усугубляет повреждение СО и повышает риск развития пищевода Барретта [3]. Однозначного мнения о течении ГЭРБ у пациентов с СОАГС нет, что является основанием для проведения исследований в этой области.

В последнее время активно изучается роль мелатонина в патогенезе заболеваний ЖКТ. Основное место синтеза данного гормона – эпифиз. Выработка эпифизарного мелатонина носит циркадный характер и контролируется уровнем освещенности. Однако считается, что постоянный «базовый» уровень дневного мелатонина в крови задается в основном именно энтеральным мелатонином [4], синтез которого в ЖКТ регулируется потребностью в нем. Роль мелатонина в ЖКТ весьма многообразна. Этот биогенный амин – мощный антиоксидант, влияющий на моторику, секрецию, пищеварение и всасывание питательных веществ. Доказана роль мелатонина в повышении защитных свойств эпителия путем улучшения микроциркуляции [5], регуляции клеточной пролиферации и повышения плотности межэпителиальных контактов [6, 7]. Исследование эзофагопротективной роли мелатонина у пациентов с ГЭРБ – перспективное направление современной гастроэнтерологии.

Цель исследования – изучить особенности суточной продукции мелатонина у пациентов с эндоскопически позитивной ГЭРБ и оценить взаимосвязь его уровня со степенью повреждения СО пищевода.

Материалы и методы

В УЗ «ГКБ № 2 г. Гродно» обследованы 58 пациентов с ГЭРБ с СОАГС и без такового. Группу сравнения составили обследуемые (21 чел.) без ГЭРБ и СОАГС. Все лица, согласившиеся на участие в исследовании, подписали форму «Информированное согласие пациента на участие в научном исследовании».

В исследование включались лица в возрасте 30-60 лет с эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита. Критерии не включения: язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, цирроз печени, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, острые воспалительные и инфекционные заболевания, прием снотворных и препаратов, содержащих мелатонин, иные заболевания, влияющие на синтез и обмен мелатонина, а также СОАГС тяжелой степени.

Диагноз ГЭРБ выставлялся на основании результатов клинических, лабораторных и эндоскопических методов исследования согласно клиническому протоколу МЗ РБ. С целью диагностики СОАГС проводилось респираторное мониторирование с помощью системы SOMNOcheck micro.

Количественное определение уровня мелатонина оценивали по содержанию его метаболита: 6-SOMT в суточной моче и отдельно в дневной и ночной порциях методом иммуноферментного анализа (ELIZA). Также рассчитывался индекс ночь/день, который характеризует суточную ритмику продукции мелатонина.

На основании результатов обследования были сформированы исследуемые группы: группа 1 (n=29) – пациенты с ГЭРБ, группа 2 (n=29) – пациенты с ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС (ГЭРБ/СОАГС). Группа 3 (n=21) – пациенты без ГЭРБ и СОАГС (группа сравнения).

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 применялся критерий Краскела-Уоллиса (H). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. С

целью изучения связи между явлениями использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). За уровень значимости принималось значение $p < 0,05$ [10].

Результаты и их обсуждение

Во всех группах преобладали мужчины. Группа 2 в сравнении с группой 3 характеризовалась более старшим возрастом и большим ИМТ в сравнении с группой 1. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Характеристика исследуемых групп

Параметры	Группа 1 (ГЭРБ), n=29	Группа 2 (ГЭРБ/СОАГС), n=29	Группа 3 (группа сравнения), n=21	Достоверность, p
Возраст, лет	44,2±9,2	49,9±9,3*	41,9±9,1	H=11,08; p=0,004
Пол, муж., n (%)	18 (62%)	22 (76%)	17 (81%)	$\chi^2= 3,41$ p=0,18
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6±4,3**	30,8±3,6	27,7±5,2	H=13,39; p=0,001
ОТ/ОБ	0,89±0,01	0,94±0,06	0,92±0,1	H=6,18; p=0,05

Примечание * – различия статистически значимы по сравнению с группой 3, $p < 0,05$;

** – различия статистически значимы по сравнению с группой 1, $p < 0,05$

Результаты исследования уровня 6-COMT в группах представлены в таблице 2.

При сравнении групп с использованием критерия Краскела-Уоллиса выявлены статистически значимые различия уровня 6-COMT, а также индекса ночь/день в исследуемых группах. Парные сравнения групп позволили установить достоверные различия уровня 6-COMT в суточной моче между группами 1 и 2 ($p=0,0000$), 1 и 3 ($p=0,004$). Выявлены также достоверные различия уровня 6-COMT в дневной порции мочи между группами 1 и 2 ($p=0,0000$), 2 и 3 ($p=0,016$) и в ночной ее порции между группами 1 и 2 ($p=0,008$), 1 и 3 ($p=0,001$). В группе 2 в сравнении с группой 3 отмечается значимое смещение пика синтеза мелатонина на дневные часы, что

выражается в статистически значимом снижении индекса ночь/день ($p=0,0003$).

Таким образом, у пациентов с ГЭРБ отмечается значимое снижение уровня 6-COMT в суточной моче. При этом сохраняется относительно правильная циркадная ритмика синтеза мелатонина. Схожие данные получены в исследовании, в котором изучалась ночная секреция мелатонина у пациентов с функциональными и органическими заболеваниями верхнего отдела ЖКТ, в том числе и ГЭРБ [11]. Однако в представленном исследовании не изучались особенности суточной ритмики синтеза мелатонина и связь выявленных изменений со степенью повреждения слизистой оболочки пищевода и желудка.

Согласно клинко-эндоскопической классификации, принятой на IX Европейской гастроэнтерологической неделе в Амстердаме, выделяют три формы ГЭРБ: незрозивную (НЭРБ), к которой относятся ГЭРБ без эзофагита и катаральный рефлюксный эзофагит, эрозивно-язвенную (ЭРБ) и пищевод Барретта. В исследуемых группах у 40 (69%) пациентов верифицировалась НЭРБ (катаральный эзофагит). ЭРБ диагностирована у 18 (31%) пациентов, из них у 8 (44%) – эрозивный РЭ степени А и у 10 (56%) – степени В. В двух случаях определялись эндоскопические признаки пищевода Барретта (эти пациенты были исключены из дальнейшего исследования по причине малого размера выборки). С целью изучения особенностей продукции мелатонина при разной степени повреждения СО пищевода все пациенты с ГЭРБ были разделены на две группы: группа I (n=38) – пациенты НЭРБ и группа II (n=18) – пациенты с ЭРБ. Во всех группах преобладали мужчины. Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,15$), антропометрическим параметрам ($p=0,77$) и индексу апноэ/гипопноэ ($p=0,052$). Результаты исследо-

Таблица 2. – Показатели уровня 6-COMT у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (ГЭРБ), n=29	Группа 2 (ГЭРБ/СОАГС), n=29	Группа 3 (группа сравнения), n=21	p
6-COMT в суточной моче, нг/мл	30,53*, ** (7,1; 71,78)	101,89 (72,12; 149,67)	80,0 (33,42; 113,86)	H=27,14; p=0,0000
6-COMT в дневной порции мочи, нг/мл	31,53* (8,1; 73,34)	131,0** (89,28; 180,44)	64,95 (16,67; 152,36)	H=27,55; p=0,0000
6-COMT в ночной порции мочи, нг/мл	22,69*, ** (4,1; 74,81)	80,68 (24,25; 121,34)	85,71 (60,20; 151,0)	H=14,99; p=0,0006
Индекс ночь/день, %	45,5±23,2	34,2±16,7**	59,6±17,9	H=15,61; p=0,0004

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой 2, ($p < 0,05$);

** – различия статистически значимы по сравнению с группой 3 ($p < 0,05$)

вания уровня 6-COMT во вновь сформированных группах представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Показатели уровня 6-COMT у пациентов с НЭРБ и ЭРБ

Показатель	Группа I (НЭРБ), n=39	Группа II (ЭРБ), n=18
6-COMT в суточной моче, нг/мл	83,18 (48,99; 127,34)*	47,16 (30,53; 72,12)
6-COMT в дневной порции мочи, нг/мл	88,31 (69,31; 132,72)*	61,12(5,62; 74,16)
6-COMT в ночной порции мочи, нг/мл	48,55 (13,17; 94,77)	44,10(21,02; 80,68)
Индекс ночь/день, %	33,7±19,6*	54,0±13,1

Примечание: различия статистически значимы, $p < 0,05$

Статистический анализ с использованием критерия Манна-Уитни показал, что тяжелая (эрозивная) форма ГЭРБ сочеталась с более низкими показателями 6-COMT в моче, а именно в суточной моче ($p=0,004$) и дневной ее порции ($p=0,001$). Кроме того, у пациентов с НЭРБ отмечалось достоверно значимое смещение синтеза мелатонина на дневные часы ($p=0,0008$).

На основании Лос-Анджелесской классификации РЭ пациенты группы II были разделены на две подгруппы: подгруппа IIA – 8 пациентов с РЭ степени А и подгруппа IIB – 10 пациентов с РЭ степени В. Установлено, что уровень 6-COMT достоверно различается у пациентов с разной степенью эрозивного РЭ. Результаты исследования содержания 6-COMT в подгруппах представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, у пациентов с более выраженным повреждением СО пищевода сохраняется достоверно более высокий уровень мелатонина в ночное время.

В нашем исследовании у пациентов с ГЭРБ уровень 6-COMT в суточной моче и в дневной

ее порции коррелировал со степенью повреждения СО дистального отдела пищевода: $r=-0,35$ ($p=0,008$) и $r=-0,39$ ($p=0,003$), соответственно. Индекс ночь/день также коррелировал со степенью повреждения СО пищевода ($r=0,47$, $p=0,0004$).

При проведении корреляционного анализа у пациентов с ЭРБ выявлена прямая корреляционная связь между уровнем 6-COMT в ночной порции мочи и степенью повреждения СО пищевода ($r=0,61$; $p=0,008$).

Результаты проведенного исследования показали, что повышение уровня мелатонина играет протективную роль в защите слизистой пищевода от повреждающего действия рефлюктата. При этом недостаточно повышения суточной продукции мелатонина. Увеличение именно дневной продукции данного гормона сопряжено с меньшим повреждением СО пищевода, высокий же уровень мелатонина исключительно в ночные часы у пациентов с РЭ сопряжен с более выраженным повреждением СО. Учитывая тот факт, что днем, при обычном ритме жизни, продукция мелатонина эпифизом очень низкая, т. к. синтез эпифизарного мелатонина блокируется светом, можно предположить, что высокий уровень дневного мелатонина при РЭ обеспечивается именно энтеральным его синтезом, который стимулируется повышением потребности в данном гормоне на фоне повреждения СО пищевода.

Выводы

1. У пациентов с ГЭРБ отмечается достоверное снижение уровня 6-COMT в суточной моче и ночной ее порции при сохранении относительно правильной циркадной ритмики синтеза мелатонина по отношению к группе сравнения.

2. СОАГС значимо влияет на уровень 6-COMT у пациентов с ГЭРБ, приводя к его существенному повышению во всех порциях в сравнении с группой пациентов с ГЭРБ, нарушает ритмику синтеза мелатонина, снижая индекс ночь/день по отношению к группе сравнения.

3. При ЭРБ уровень 6-COMT достоверно ниже в суточной моче и дневной ее порции, чем у пациентов с НЭРБ. При этом у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом степени В уровень 6-COMT в ночной порции мочи выше, чем у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом степени А.

4. Выявленные корреляционные связи уровня 6-COMT в моче со степенью повреждения СО пищевода позволяют говорить о протективной роли мелатонина в генезе ГЭРБ.

Таблица 4. – Содержание 6-COMT у пациентов с ЭРБ

Показатель	Подгруппа IIA (РЭ степени А), n=8	Подгруппа IIB (РЭ степени В), n=10	Достоверность, р
6-COMT в суточной моче, нг/мл	32,91 (16,31; 53,70)	62,52 (47,16; 79,10)	$p=0,08$
6-COMT в дневной порции мочи, нг/мл	15,96 (4,24; 50,23)	66,36 (61,12; 92,21)	$p=0,08$
6-COMT в ночной порции мочи, нг/мл	29,20 (11,5; 40,74)*	80,68 (74,81; 87,19)	$p=0,012$
Индекс ночь/день, %	45,7±17,11	54,0±6,1	$p=0,29$

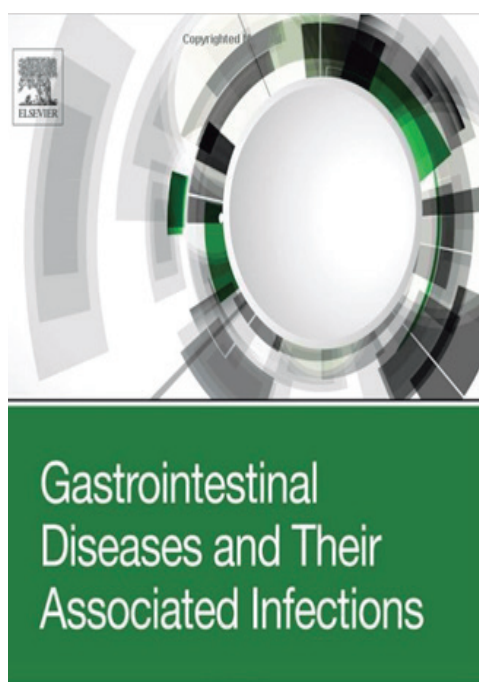
Примечание: различия статистически значимы, $p < 0,05$

References

1. Sereda NN. Gastroezofagealnaja refljuksnaja bolezn [Gastroesophageal reflux disease]. *Sibirskij medicinskij zhurnal* [Siberian Medical Journal]. 2014;127(4):133-139. (Russian).
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*. 2010;11(5):441-446. doi: 10.1016/S1389-9457(09)70043-7.
3. Lindam A, Kendall BJ, Thrift AP, Macdonald GA, O'Brien S, Lagergren J, Whiteman D. Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case – Control Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129836. doi: 10.1371/journal.pone.0129836.
4. Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Bubenik GA. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007;58(6):23-52.
5. Bubenik G. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2008;59(2):33-51.
6. Sommansson A, Nylander O, Sjöblom M. Melatonin decreases duodenal epithelial paracellular permeability via a nicotinic receptor-dependent pathway in rats in vivo. *Journal of Pineal Research*. 2013;54(3):282-291. doi: 10.1111/jpi.12013.
7. Yuan X, Li B, Li H, Xiu R. Melatonin inhibits il-1 β -induced monolayer permeability of human umbilical vein endothelial cells via Rac activation. *Journal of Pineal Research*. 2011;51(2):220-225. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00882.x.
8. Tkach SM. Vedenie bolnyh gastroezofagealnoj boleznju v svete poslednego amerikanskogo konsensusa [Management of patients with gastroesophageal reflux disease in the light of the recent American consensus] *Gastroenterologija* [Gastroenterology]. 2013;2(48):108-113. (Russian).
9. Glantz S. Mediko-biologicheskaja statistika [Primer of Biostatistics]. Moscow: Praktika; 1999. 459 p. (Russian).
10. Klupińska G, Wiśniewska-Jarosińska M, Harasiuk A, Chojnacki C, Stec-Michalska K, Błasiak J, Reiter RJ, Chojnacki J. Nocturnal secretion of melatonin in patients with upper digestive tract disorders. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2006;57(5):41-50.

Поступила: 25.04.2019

Принята к печати: 03.05.2019



Eslick, G. D. *Gastrointestinal Diseases and Their Associated Infections* / G. D. Eslick. – Philadelphia : Elsevier, 2019. –284 p. – ISBN 978-0323548434.

Many bacteria, viruses, protozoa, and fungi play key roles in the development of gastrointestinal diseases, and this practical reference brings you up to speed with this increasingly important area. Covering a broad range of GI diseases and cancers, this resource provides an expert overview of the field, ideal for all gastroenterologists and infectious disease physicians:

- Covers infections associated with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus, gallbladder disease, acute pancreatitis, small intestinal bacterial overgrowth, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, appendicitis, Whipple Disease, Crohn's Disease, and more.
- Discusses esophageal cancer, gastric cancer, cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma, and colorectal cancer.
- Includes chapters on gut microbiome, fecal transplants, and the molecular pathogenesis of gastrointestinal infections.
- Consolidates today's available information on this timely topic into a single convenient resource.