



Особенности экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина у больных циррозом печени

П.К. Холматов*, Д.С. Додхоев, И.В. Ямнов

*Кафедра хирургических болезней №1; ЦНИЛ ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Иммуноферментным анализом была изучена экскреция с мочой 6-сульфатооксимелатонина (6-COMT) у 28 больных циррозом печени и у 15 условно здоровых людей для установления критерия нормы. Исследования показали, что у больных циррозом печени изменения в экскреции 6-COMT неоднородны. У 12 пациентов суточная динамика и значения экскреции 6-COMT не отличались от таковых у здоровых людей. У остальных 16 пациентов выявлено нарушение суточной динамики: значительное снижение ночной экскреции 6-COMT и увеличение дневной экскреции. Результаты работы указывают на необходимость введения в качестве паллиативной терапии препаратов мелатонина больным циррозом печени, у которых нарушена суточная динамика экскреции 6-COMT.

Ключевые слова: цирроз печени, 6-сульфатоксимелатонин, мелатонин, циркадный ритм, антиоксидантная защита

АКТУАЛЬНОСТЬ. В последние десятилетия во всех странах мира отмечается неуклонный рост больных циррозом печени. Цирроз занимает доминирующее положение среди всех тяжёлых хронических заболеваний печени. С ним связано более 90% всех летальных исходов от патологии печени [1,2].

Основными факторами, связанными с развитием циррозов, являются алкоголь и вирусные гепатиты, особенно В и С [3]. Общим и тяжёлым проявлением циррозов является портальная гипертензия, которая запускает каскад вегетативных, нейрогуморальных и метаболических изменений, которые, в свою очередь, приводят к значительным гемодинамическим нарушениям, эндоинтоксикации и другим расстройствам, которые нарушают гомеостаз [4-6].

По современным концепциям в поддержании гомеостаза большая роль принадлежит диффузной нейроиммуноэндокринной системе. Данная система регулируется более чем 2000 сигнальных молекул [7]. Наиболее изученными из них являются серотонин и мелатонин. Мелатонин синтезируется из серотонина, а метаболизируется в печени гидроксилированием и после конъюгации с сульфуровой или глюкуроновой кислотой выделяется в мочу как 6-сульфатоксимелатонин (6-COMT). Уровень 6-COMT тесно коррелирует с концентрацией сывороточного мелатонина [8,9]. Мелатонин является универсальным эндогенным адаптогеном, регулирующим

гомеостаз в соответствии с изменениями окружающей среды и воздействием патогенных факторов на организм [10,11]. Поэтому целью данного исследования было изучение уровня мелатонина у больных циррозом печени на основании экскреции с мочой 6-COMT и сопоставления полученных результатов с клинической картиной.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Клиническая оценка проводилась на базе отделения хирургии ГКБ СМП г. Душанбе, лабораторные исследования – в ЦНИЛ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (зав. М.А.Хидиров).

Экскрецию 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) с мочой изучали у 15 условно здоровых людей (контрольная группа), не имеющих заболеваний печени, и вне обострения какой-либо хронической патологии. Возраст обследованных людей составлял от 27 до 48 лет. В основную группу вошли 28 пациентов в возрасте от 23 до 53 лет с циррозом печени вследствие гепатита В и С.

Мочу собирали в пластиковые контейнеры – отдельно дневную (8:00 – 20:00) и ночную (20:00 – 8:00), из которых затем брали пробы по 3 мл и хранили при температуре –20° С до проведения анализа. Сбор материала происходил с марта по апрель 2011 года в г.Душанбе.

Экскрецию 6-COMT определяли на иммуноферментном анализаторе «BioTek EL-800» (BioTek Instruments,



США) с помощью набора поликлональных антител к кроличьим иммуноглобулинам тропных к 6-COMT «Bühlmann 6-Sulfatoxymelatonin ELISA» (Bühlmann laboratories AG, Швейцария) по методике, изложенной в инструкции к набору.

Статистический анализ проводили методами описательной статистики с выявлением средних величин (M) и стандартной средней ошибки ($\pm m$). Значимость различий средних показателей при равномерном распределении определяли по t -критерию Стьюдента, при малых выборках применяли U -критерий Манна-Уитни. Нулевая гипотеза схожести средних показателей сравниваемых значений опровергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Исследования показали, что у условно здоровых людей (контрольная группа) уровень экскреции 6-сульфатоксимелатонина с мочой имеет пик в ночное время и составляет $23,586 \pm 0,864$ нг/мл, в то время как в моче, собранной днём уровень 6-COMT составляет $1,740 \pm 0,166$ нг/мл. Данные значения в дальнейшем можно использовать как критерий нормы, характерный для весеннего периода (март-апрель) на 36-41 параллели северной широты.

Исследование у больных циррозом печени (основная группа) выявило значительное снижение

уровня экскреции 6-COMT в ночной порции мочи по сравнению с данными в контрольной группе ($p < 0,001$), и значительное повышение уровня экскреции 6-COMT в дневной порции мочи по сравнению с данным показателем у условно здоровых людей (рис. 1).

Снижение ночной экскреции 6-COMT и повышение его дневной экскреции не нарушило цикла, т.е. как и у людей в контрольной группе, у пациентов с циррозом печени ночная экскреция 6-COMT с мочой значительно выше дневной ($p < 0,001$).

Мы обратили внимание на стандартную ошибку средней величины у пациентов основной группы, которая указывала на большой разброс показателей экскреции 6-COMT в данной группе. Поэтому мы провели индивидуальный анализ, который показал, что соотношения дневной и ночной экскреции, а также уровень экскреции 6-COMT с мочой в основной группе имел 3 варианта. В связи с этим основная группа была разделена на три подгруппы.

Анализ данных в 3-х подгруппах показал следующую динамику. В I подгруппе основной группы (12 человек) соотношения дневной и ночной экскреции 6-COMT, а также их уровень не отличался от таковых показателей условно здоровых людей (контрольной группы) (рис. 2).

РИС. 1. УРОВЕНЬ ЭКСКРЕЦИИ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА С МОЧОЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ (ОСНОВНАЯ ГРУППА) И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ (КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА)

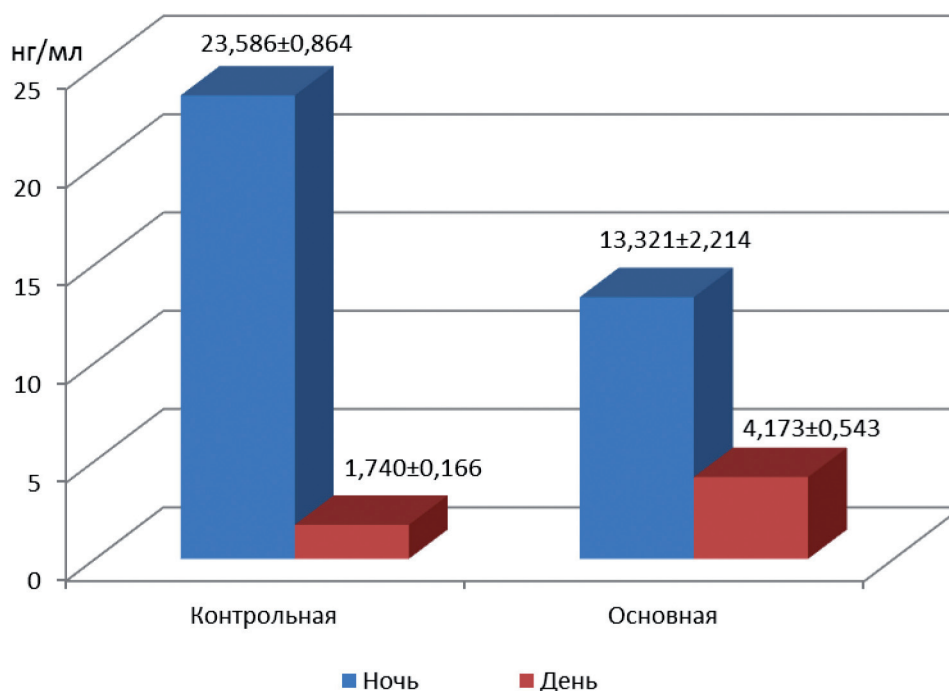
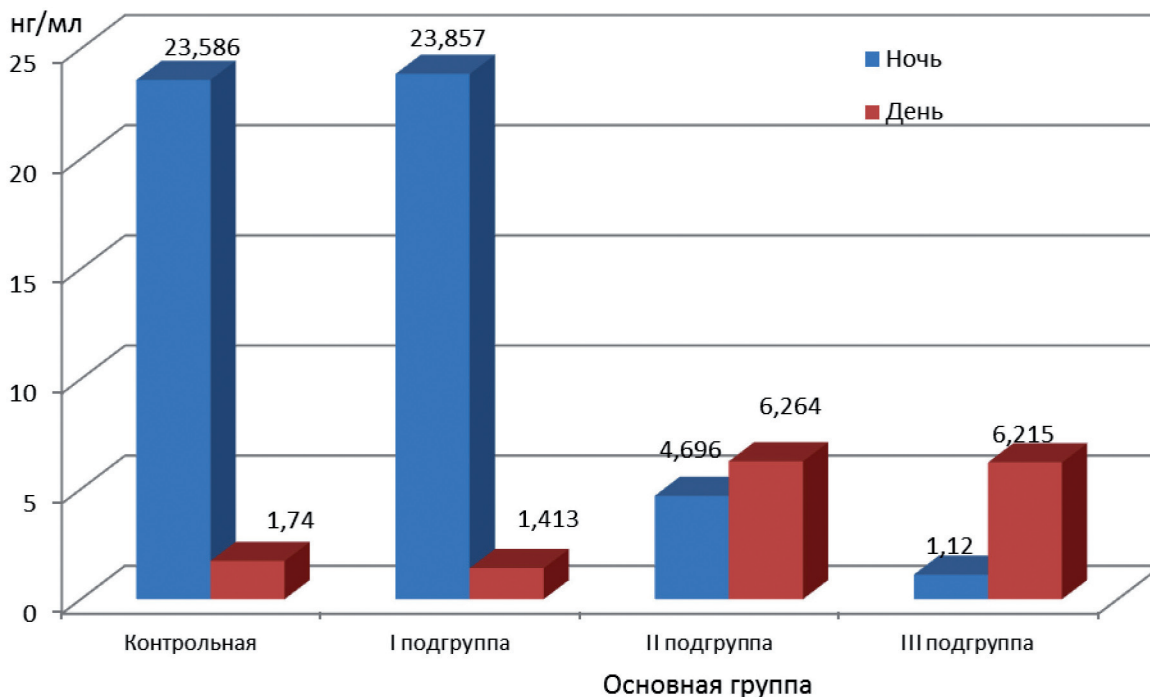


РИС. 2. СООТНОШЕНИЕ И УРОВЕНЬ ЭКСКРЕЦИИ 6-СОМТ С МОЧОЙ В РАЗЛИЧНЫХ ПОДГРУППАХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ



Во II подгруппе (9 человек) экскреция 6-СОМТ в ночной порции была снижена в 5 раз и почти в 5 раз увеличена в дневной порции, при этом дневная экскреция была больше, чем ночная ($6,264 \pm 0,527$ нг/мл и $4,696 \pm 0,412$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). В III подгруппе (7 человек) дневная экскреция 6-СОМТ сохранялась на уровне $6,215 \pm 0,669$ нг/мл, но ночная снижалась до уровня $1,120 \pm 0,388$ нг/мл.

Сопоставление полученных данных с тяжестью клинической картины цирроза печени у обследованных пациентов показало, что I подгруппа пациентов соответствовала классу А по прогностическим критериям Чайлда-Пью. Хотя у них уже определялись признаки портальной гипертензии в виде варикозного расширения вен пищевода и желудка I-II степени, но асцита ещё не было. Также у них отсутствовала энцефалопатия, ранним признаком которой является бессонница.

Клиническая картина пациентов II подгруппы соответствовала классу В по прогностическим критериям Чайлда-Пью. У этих больных наряду с портальной гипертензией снижены показатели альбумина в сыворотке крови. Часто пациенты были отёчны, имели небольшой асцит, который поддавался медикаментозной терапии. У пациентов данной подгруппы были первые эпизоды кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода. Пациенты II подгруппы отмечали ночную бессонницу, но при этом в дневное время сон был сохранён.

Клинические проявления у пациентов III подгруппы соответствовали классу С. Пациенты данной группы были очень тяжёлыми. У них отмечались частые кровотечения из вен пищевода. У больных развивался диуретикрезистентный асцит, наблюдалась полная круглосуточная бессонница.

Наличие показателей экскреции 6-СОМТ у пациентов I подгруппы, не отличающихся от таковых у условно здоровых людей, указывает на то, что основное заболевание ещё не вызвало изменение гомеостаза организма. Поэтому эти больные относительно стабильны, у них был сохранён ночной сон.

В двух других подгруппах (II и III) отмечалось изменение экскреции с мочой 6-СОМТ, которое свидетельствовало о снижении ночного синтеза мелатонина в организме. В обеих подгруппах у больных отмечалась ночная бессонница. Это связано, прежде всего, с развитием энцефалопатии [12]. Механизмы развития энцефалопатий при циррозе печени, вероятно, оказывают также влияние на всю диффузную нейроиммуноэндокринную систему мозга, что приводит к быстрой дистрофии шишковидного тела и его выключению из процесса синтеза мелатонина, что проявляется значительным снижением экскреции с мочой его основного метаболита 6-СОМТ в ночное время, когда железа бывает максимально активна [13].

Высокий дневной уровень 6-СОМТ свидетельствует о высокой продукции мелатонина внеэпифизарными



источниками, т.к. дневной свет останавливает продукцию мелатонина в шишковидной железе, но не во внеэпифизарных источниках. Причиной повышенного синтеза мелатонина внеэпифизарными источниками является компенсаторная реакция при снижении продукции мелатонина шишковидным телом и при истощении антиоксидантных систем организма. Известно, что мелатонин может выступать как сквенджер свободных радикалов только при экзогенном его введении или при истощении антиоксидантной системы организма [14]. При этом мелатонин как антиоксидант является наиболее мощным из известных науке. Он активнее глутатиона в 5 раз и витамина Е в 2 раза [15]. Он также повышает генную экспрессию антиоксидантного фермента [16].

Изменение соотношения экскреции с мочой 6-COMT днём и ночью свидетельствует о нарушении цикла синтеза мелатонина, и, как следствие, нарушение циркадных ритмов в организме, что бывает физиологическим у людей только в период от рождения и до 3-4 месяцев жизни [17]. Нарушения цикла синтеза мелатонина, циркадных ритмов, регулируемых продукцией мелатонина, приводят к значительному сбою в системе гомеостаза организма и, в частности, в системе сонбодрствования, чем объясняется ночная бессонница у пациентов II и III подгруппы [12]. В доступной литературе также было указано на проблему сна у пациентов с циррозом печени, связанную с аммониевым поражением шишковидной железы и супрахиазматических ядер [18]. В исследованиях данной статьи пациенты были только класса В по прогностическим критериям Чайлда-Пью.

Таким образом, можно предположить, что уменьшение экскреции 6-COMT в ночное время является показателем снижения продукции мелатонина шишковидной железой, что указывает на уже сформировавшуюся энцефалопатию. Значительное повышение экскреции 6-COMT с мочой днём является показателем повышенной продукции мелатонина внеэпифизарными источниками в виде компенсаторной реакции в ответ на выключение из цикла производства мелатонина шишковидной железой и истощение антиоксидантных систем организма. Поэтому, при изменениях экскреции 6-COMT с мочой можно рекомендовать назначение на ночь препаратов, содержащих мелатонин в качестве заместительной терапии при паллиативной помощи.

Следовательно, так как три вида выявленной экскреции 6-COMT у больных циррозом печени соответствуют классам прогностического критерия Чайлда-Пью, то, коррекции мелатонином подлежат пациенты классов В и С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левитан Б.Н. 50 - летний опыт клинического изучения цирроза печени / Б.Н. Левитан, А.В. Дедов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12. №1. – С. 76-79
2. Анисимов А.Ю. Настоящее и будущее хирургии портальной гипертензии / А.Ю. Анисимов, Р.И. Туишев, О.В. Булашова // Казанский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С. 99-102
3. Ивашкин В.Т. Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т.12. №1. – С. 4-9
4. Изменение церебральной гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени / Е.Г. Клочева, В.Г. Радченко [и др.] // Мат. конференции: «Актуальные вопросы внутренних болезней». – С-Пб, 2004. – С. 15-17
5. Умерова А.Р. Синдром эндогенной интоксикации при хронических гепатитах и циррозах печени: патогенез, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Р. Умерова. – Астрахань, 2010. – 44 с.
6. Портотечёночная гемодинамика и степень гепатодепрессии у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии / под ред. А.Е. Борисова, А.К. Рыбкина // В трудах научно-практической конференции Ассоциации хирургов Санкт-Петербурга. – С-Пб, 2002. – С. 78-81
7. Аржанова О.Н. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности / О.Н. Аржанова, И.М. Кветной, А.В. Кузнецова, А.В. Колобов // Журн. акуш. жен. болезн. – 2006. – Т. LV, № 1. – С. 44-49
8. Lissoni P. Interleukin-2, melatonin and interleukin-12 as a possible neuroimmune combination in the biotherapy of cancer / P. Lissoni, S. Pittalis, F. Rovelli // J. Biol. Regul. Homeostat. Agents. – 1995. – V. 9, № 2. – P. 63-66
9. Melatonin and 6-hydroxymelatonin sulphate excretion is inversely correlated with gonadal development in children / J.C. Commentz, H. Uhlig [et al.] // Horm. Res. – 1997. – V. 47, № 3. – P. 97-101
10. Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека / Н.К. Малиновская // Клиническая медицина. – 1998. – Т. 76, № 10. – С. 15-23
11. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и систем детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонинзависимых рецеп-



- торов в реализации этой функции / И.Ф. Беленичев, Ю.И. Губский [и др.] // (13/04/2004) www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2003/03_2_2.htm
12. High Prevalence of Sleep Disturbance in Cirrhosis / J. Cordoba, J. Cabrera [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – V. 27, № 2. – P. 339-345
 13. Brzezinski A. Mechanisms of Disease: Melatonin in Humans / A. Brzezinski // *Ann. N-Y Acad. Sci.* – 1997. – Vol. 336, № 3. – P. 186 - 195
 14. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced models of local inflammation: relationship to its inhibitory effect on nitric oxide production and its peroxynitrite scavenging activity / S. Cuzzocrea, B. Zingarelli, E. Gilad [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol. 23, № 2. – P. 106-116
 15. Melatonin stimulates glutathione peroxidase activity in human chorion / Y. Okatani, A. Wakatsuki, K. Shinohara [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2001. – Vol. 30, № 4. – P. 199-205. (314)
 16. Reiter R.J. Melatonin: clinical relevance / R.J. Reiter // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 17. – P. 273-285
 17. The development of circadian rhythms in the fetus and neonate / M. Seron-Ferre, C. Torres-Farfan, M.L. Forcelledo [et al.] // *Semin. Perinatol.* – 2001. – Vol. 25. – P. 363-370.
 18. Rao K.V. Cerebral energy metabolism in hepatic encephalopathy and hyperammonemia / K.V. Rao, M.D. Norenberg // *Metab. Brain Dis.* – 2001. – V. 16, № 1-2. – P. 67-78

Summary

Features of urinary excretion of 6-sulfatoximelatonin in patients with liver cirrhosis

P.K. Kholmatov, D.S. Dodkhoev, I.V. Yamnov

Immunoassay was studied urinary excretion of 6-sulfatoximelatonin (6-SOMT) in 28 patients with liver cirrhosis and in 15 healthy people conditionally to establish a criterion standard. Studies have shown that patients with liver' cirrhosis changes in the excretion of 6-SOMT is not homogeneous. In 12 patients daily dynamics and significance of urinary 6-SOMT did not differ from those of healthy people. The remaining 16 patients revealed a violation of the daily dynamics: a significant reduction in nocturnal excretion of 6-SOMT and a significant increase in daily excretion. The results indicate the need of introducing a palliative drug melatonin patients with cirrhosis who have violated the daily dynamics of excretion of 6-SOMT.

Key words: liver cirrhosis, 6-sulfatoximelatonin, melatonin, circadian rhythm, antioxidant protection, diffuse neuroimmune and endokrin system

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Д.С. Додхоев – заведующий отделом науки ТГМУ им. Абуали ибни Сино; Таджикистан, 734003, Душанбе, пр. Рудаки, 139.
Тел.: +992 (44) 600 36 30; E-mail: science@tajmedun.tj