

© А. А. Опарин, С. А. Триполка

УДК 616.342-002.44-085.242.4.015

А. А. Опарин, С. А. Триполка

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕЛАТОНИНА НА КОРРЕКЦИЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)

Данная работа является фрагментом НИР «Механізми формування ГЭРХ з супутньою патологією і розробка методів їх патогенетичної корекції у студентів», № гос.регистрации 0110U002441.

Вступление. За последние три десятилетия экспериментально установлено и клинически подтверждено, что в регуляции функций желудочно-кишечного тракта особое место занимает мелатонин, присутствие которого, как и распределение к нему рецепторов, определено во всех органах пищеварения с максимальной концентрацией его в слизистой оболочке [2,5,6]. Этот эффект мелатонина обусловлен тем, что он способен воздействовать на адренергические и пептидергические окончания периваскулярных рецепторов [11], на адренергические рецепторы или вторичные мессенджеры в цепи адренергической стимуляции мышечного сокращения. Кроме того, мелатонин может также блокировать серотонинергическую стимуляцию гладкомышечного сокращения [9,10], ингибировать секрецию серотонина структурами центральной нервной системы [4], стимулировать продукцию NO-синтетазы клетками эндотелия сосудов с последующим увеличением продукции оксида азота и вазодилатацией [5].

Однако, это влияние мелатонина на сосудистый тонус, неоднозначно и зависит от исходного состояния тонуса сосудов [8]. В частности, в условиях искусственно созданной гипотонии (на модели эндотоксического бактериального шока у мышей) введение мелатонина приводило к достоверному повышению цифр резко сниженного в условиях шока артериального давления. Этот эффект повышения давления, связан с ингибцией продукции оксида азота, не связанного с подавлением секреции NO-синтетазы Th-холперами и макрофагами.

Следовательно, логично предположить, что включение мелатонина в стандартную схему лечения больным дуоденальной язвой, у которых развивается дисфункция эндотелия, спровоцированная хеликобактерным воспалением [7], является перспективным направлением не только по раскрытию механизма включения сосудистого фактора в патогенез язвообразования, но и поиску дополнительных научно-обоснованных методов ее лечения.

Цель исследования – изучить роль и влияние препарата мелатонина «Мелаксен» на функцию эндотелия у больных дуоденальной язвой, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (Hр).

Объект и методы исследования. Мы обследовали 65 студентов, больных язвенной болезнью

двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), ассоциированной с Hр, поступивших на стационарное лечение Областной студенческой клинической больницы в возрасте от 18 до 28 лет (средний возраст составил $22,1 \pm 2,2$ год). Среди них мужчин было 54 (83,1%), женщин – 11 (16,9%).

При гастрофибродуоденоскопическом исследовании размер язвенного дефекта слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки составлял от 0,3 до 1,1 см.

Впервые выявленная язвенная болезнь (ЯБ) была диагностирована у 38 больных (58,5%), у 18 больных (27,6%) язвенный анамнез составлял от 1 года до 5 лет, у остальных 9 студентов (13,9%) – от 6 до 9 лет.

Ведущим в клинике у большинства больных (48 человек – 73,8%) был болевой синдром, у 17 пациентов (26,2%) – диспепсический. Все отобранные нами больные были без сопутствующих заболеваний других органов и систем.

В зависимости от схемы лечения все больные были разделены на 2 лечебные группы: больные первой группы (30 пациентов) получали стандартную схему антихеликобактерной терапии первой линии (омепразол по 20 мг два раза в день, кларитромицин по 500 мг два раза в день и амоксициллин по 1000 мг два раза в день) в течение 7 дней, и только три студента из-за непереносимости кларитромицина получали терапию второй линии (омепразол по 20 мг два раза в день, де-нол по 240 мг два раза в день, метронидазол по 500 мг три раза в день и тетрациклин по 500 мг четыре раза в день также в течение 7 дней.

Затем больные получали только омепразол по 20 мг один раз в день и де-нол по 120 мг вечером в течение 2-3 недель.

Во вторую группу вошли 35 больных, которые дополнительно к стандартной схеме антихеликобактерной терапии первой линии получали мелаксен по 3 мг на ночь в течение трех недель.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых студентов того же возраста и пола.

Обе лечебные группы были сопоставимы по демографическим и клинико-эндоскопическим параметрам ($p > 0,05$).

Функцию эндотелия оценивали по уровню эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови и оксида азота (NO) в сыворотке крови. Уровень оксида азота в сыворотке крови определяли спектрофотометрически, методом Грисса-Илосвая [1] с сульфаниловой кислотой и 1-нафтиламином.

Определение ЭТ-1 в плазме крови проводили иммуноферментным методом при помощи набора реактивов Endothelin-1 ELISA SYSTEM (code RPN 228) производства AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (Великобритания).

О регионарном кровотоке судили по скорости и диаметру чревного ствола, которые определяли методом эхограмм в режиме эхолокации и спектре потока крови с помощью имперсно-волновой доплерографии, с цветным картированием, выполненной на аппарате ULTIMA pro-30. За норму были приняты средние показатели 20 здоровых лиц контрольной группы.

Полученные результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики на персональном компьютере с применением стандартных программ корреляционного анализа и вычислением средних арифметических величин: M , m , δ [3].

Достоверность показателей оценивали по t -критерию Стьюдента, разницу считали

достоверной при $p < 0,05$. Применяли также корреляционный анализ - метод парной корреляции. Степень корреляционной связи оценивали следующим образом: $r = 0,7-1,0$ – высокая степень корреляции, $r = 0,5-0,7$ – средняя степень корреляции, $r < 0,5$ – слабая степень корреляции [3].

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что у больных при поступлении в клинику, как в первой, так и во второй лечебной группах по сравнению с группой контроля, наблюдалось повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови и снижение концентрации оксида азота в сыворотке крови при параллельном снижении скорости регионарного кровотока и диаметра чревного ствола. В среднем (**табл.**), отклонения в этих показателях в обеих лечебных группах были выражены в равной степени ($p > 0,5$) и с одинаковой степенью достоверности отличались от нормы ($p < 0,001$).

Таблица

Динамика показателей эндотелиальной дисфункции у больных студентов с ЯБДК в процессе лечения и группы контроля

Показатели	Контроль	1-я лечебная группа	2-я лечебная группа
ЭТ-1 в плазме крови, пмоль/л	1,61 ± 0,20	8,39 ± 0,41	8,34 ± 0,41
		3,29 ± 0,21	1,90 ± 0,23
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
NO в сыворотке крови, г/мл	2,42 ± 0,06	1,28 ± 0,10	1,20 ± 0,10
		1,84 ± 0,10	2,21 ± 0,07
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
Диаметр чревного ствола, см	0,91 ± 0,10	0,50 ± 0,10	0,51 ± 0,10
		0,72 ± 0,10	0,90 ± 0,10
		$p < 0,001$	$p < 0,001$
Скорость кровотока в чревном стволе, м/с.	14,4 ± 0,10	6,3 ± 0,14	6,5 ± 0,14
		10,1 ± 0,90	13,8 ± 0,70
		$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание: p – степень достоверности разницы данных до лечения и после лечения.

В процессе лечения нами установлено, что у больных второй лечебной группы по сравнению с пациентами первой лечебной группы у 82% больных студентов на два дня раньше купировался болевой синдром, у 88% больных на два дня раньше исчезли диспепсические расстройства. В среднем, срок купирования болевого синдрома ($3,7 \pm 0,4$ дня) и диспепсического – ($5,5 \pm 0,3$ дня) у этих больных второй лечебной группы был короче, чем у больных первой лечебной группы ($5,6 \pm 0,5$ и $7,10 \pm 0,4$, соответственно), и эта разница была статистически достоверной ($p < 0,05$).

К концу курса лечения (через три недели) у всех 100% больных второй лечебной группы

констатировано полное заживление язв без грубого красного рубца и без деформации луковицы двенадцатиперстной кишки, в то время как среди больных первой лечебной группы заживление у 2% пациентов сопровождалось образованием рубца и выраженной деформацией луковицы.

Параллельно с более выраженным клиническим эффектом у больных второй лечебной группы по сравнению с пациентами первой лечебной группы была более наглядной динамика по снижению уровня ЭТ-1 в плазме крови (с $8,39 \pm 0,41$ до $1,90 \pm 0,23$ против от $8,34 \pm 0,41$ до $3,29 \pm 0,21$ у больных первой группы), по повышению содержания NO в сыворотке крови (с $1,28 \pm 0,10$ до $2,21 \pm 0,07$ против от $1,20$

$\pm 0,10$ до $1,84 \pm 0,10$ у больных первой лечебной группы), по увеличению диаметра и скорости регионарного кровотока в чревном стволе (с $0,50 \pm 0,10$ до $0,89 \pm 0,10$ и с $6,3 \pm 0,14$ до $13,8 \pm 0,70$ против $0,51 \pm 0,10$ до $0,72 \pm 0,10$ и с $6,5 \pm 0,14$ до $10,1 \pm 0,90$, соответственно). В итоге, у больных второй лечебной группы, получавших дополнительно мелатонин, к концу курса лечения средний уровень изучаемых показателей практически сравнялся с нормой ($p > 0,5$), в то время как у больных первой лечебной группы не так наглядно изменились показатели и потому к концу курса лечения у них по сравнению с нормой разница оставалась еще статистически достоверной ($p < 0,05$).

Этот выявленный положительный эффект не случаен и лишний раз свидетельствует о том, что мелатонин, коррегируя дисбаланс в системе ЭТ-1 – NO, способствует улучшению регионарного кровотока, в том числе и в очаге воспаления, спровоцированного Нр, так как он обеспечивает влияние оксида азота на гладкие мышцы сосудов и позволяет также вмешиваться во взаимодействие между эндотелием и гладкомышечными клетками сосудов, добавляя эндотелин-индуцированную активацию макрофагов и лейкоцитов, то есть, блокирует те же узловые моменты, через которые Нр, провоцируя эндотелиальную дисфункцию, запускает сосудистый фактор в патогенетическую цепь язвообразования.

Поэтому включение мелатонина в схему антихеликобактерной противоязвенной терапии клинически оправдано и патогенетически обосновано.

Выводы

1. У студентов больных дуоденальной язвой в период обострения отмечается эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся повышением уровня ЭТ-1 и снижением содержания NO, а так же снижением скорости кровотока и диаметра чревного ствола.

2. Включение препарата мелатонина в стандартную схему антихеликобактерной терапии больным дуоденальной язвой ускоряет наступление клинической ремиссии и улучшает качество рубцевания язв.

3. Добавление препаратов мелатонина больным с ЯБДК, ассоциированной с Нр, в стандартную схему противоязвенной терапии существенно ускоряет снижение уровня ЭТ-1 в плазме крови, повышает содержание NO в сыворотке крови, увеличивает скорость кровотока и диаметр чревного ствола.

4. Включение препарата мелатонина в стандартную антихеликобактерную схему лечения больным ЯБДК клинически оправдано и патогенетически обосновано.

Перспективы дальнейших исследований.

Изучение роли и коррекции психосоматических нарушений и эндотелиальной дисфункции в патогенезе язвенной болезни является перспективным направлением в плане разработки индивидуальной комплексной противоязвенной терапии, направленной не только на достижение скорейшей клинической ремиссии, но и повышения качества жизни пациентов.

Список литературы

1. Ванханен В.Д. Техника санитарно-гигиенических исследований / В.Д. Ванханен, Г.А.Суханова. - К.: Вища школа - 1999. - 246 с.
2. Комаров Ф. И. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская, В.М. Анисимова. - М., Медпрактика-М, 2004. - 307 с.
3. Кулачев А.П. Методы и средства анализа по данным в среде Windows Stadia / А.П. Кулачев. - М.: Информатика и компьютеры. - 2009. - 252 с.
4. Малиновская Н. К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра / Н.К. Малиновская // Клин. мед. - 2002. - № 6. - С. 71-74.
5. Chuang I. I. Melatonin decrease brain serotonin release, arterial pressure and heart rate in rats / I.I. Chuang, S.S. Chen, M.T. Lin // Pharmacology. - 2007. - V.47. - P. 91-97.
6. Girouard H. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and aorta of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, C. Chulak C, M. Lejossec // I. Hypertens. - 2007. - V.19. - P. 1369-1377.
7. Lee P. P. Melatonin and its receptors in the gastrointestinal tract / P.P. Lee, S.F.Pang // Biol. Signals. - 2008. - V.2. - P. 181-193.
8. Mac Naughton W. K. Endothelin – derived relaxing factor (nitric oxide) has protective action in the stomach / W. K. Mac Naughton // Life Sci. - 2001. - Vol. 45. - P. 1869-1876.
9. Maestroni G. I. Melatonin as a therapeutic agent in experimental endotoxic shock / G. I. Maestroni // I. Pineal Res. - 2008. - P. 84-89.
10. Satake N. Vasorelaxing action of melatonin in rat isolated aorta: possible endothelium dependent relaxation / N. Satake, T. Sawada, S. Shibata // Pharmacology. - 2007. - V.22. - P. 1127-1133.
11. Weekley L. B. Pharmacologic studies on the mechanism of melatonin-induced vaso-relaxation in rat aorta / L.B. Weekley // I. Pineal Res. - 2008. - 19: 133-138.

УДК 616.342-002.44-085.242.4.015

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ МЕЛАТОНІНА НА КОРЕКЦІЮ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ДУОДЕНАЛЬНІЙ ВИРАЗЦІ

Опарін А.А., Трипілка С.А.

Резюме. Показано, що включення препарату мелатоніна "Мелаксен" в стандартну схему антихеликобактерної терапії хворим дуоденальною виразкою прискорює настання клінічної ремісії, покращує якість рубцювання виразок, а також сприяє швидкій корекції ендотеліальної дисфункції і регіонарного кровообігу.

Ключові слова: дуоденальна виразка, мелатонін, ендотелін-1.

УДК 616.342-002.44-085.242.4.015

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕЛАТОНИНА НА КОРРЕКЦИЮ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЕ

Опарин А.А., Триполка С.А.

Резюме. Показано, что включение препарата мелатонина "Мелаксен" в стандартную схему антихеликобактерной терапии больным дуоденальной язвой ускоряет наступление клинической ремиссии, улучшает качество рубцевания язв, а также способствует быстрой коррекции эндотелиальной дисфункции и регионарного кровотока.

Ключевые слова: дуоденальная язва, мелатонин, эндотелин-1.

UDC 616.342-002.44-085.242.4.015

Influence Of Melatonin On The Endothelial Dysfunction In Patients With Duodenal Peptic Ulcer

Oparin A.A., Trypilka S.A.

Summary. It is shown the improvement of clinical remission, ulcer healing quality and correction of endothelial disfunction by adding «melaxen» to standart antihelicobacter treatment in patients with duodenal peptic ulcer.

Key words: duodenal ulcer, melatonin, endotelin-1.

Стаття надійшла 25.11.2011 р.