

ВПЛИВ НЕЙРОГОРМОНУ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ ІЗ РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ

В.М.Кулаєць

Івано-Франківський національний медичного університет

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОГОРМОНА МЕЛАТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

В.М.Кулаец

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

INFLUENCE NEUROHORMONE MELATONIN ON THE STATE OF PSYCHONEUROLOGICAL STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL VARIANTS OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA

V.M.Kulayets

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. Функціональні розлади органів травлення (ФРОТ) належать до типових психоневрологічних захворювань. Доведено роль нервово-психічного чинника в розвитку ФРОТ. Обстежено 140 хворих на функціональну диспепсію (ФД), у віці 18-45 років, яким згідно з Римськими критеріями III (Rome III Symposium, May 23, 2006) проведено комплексне клінічне обстеження, відповідно до яких у хворих на ФД, виявлений виражений вегетативний дисбаланс, що відображається у посиленні впливів симпатичної ланки вегетативної нервової системи ВНС. У хворих на ФД зареєстровано високі рівні тривожності, алекситимії А, депресії Д, що прямо корелюють з показниками вегетативної регуляції. Це свідчить про виражену дисфункцію показників нейровегетативного забезпечення, що негативно впливає на формування психоневрологічного статусу таких пацієнтів. Зниження екскреції мелатоніну та сироваткового магнію у хворих на ФД асоційовані з підвищенням психометричних показників, що доводить роль і нейрогормону, і електроліту у формуванні психоневрологічних розладів при ФД.

Ключові слова: функціональна диспепсія, епігастральний больовий синдром, постпрандіальний дистрес-синдром, мелатонін, депресія, алекситимія, психоневрологічний статус.

Резюме. Функциональные расстройства органов пищеварения (ФРОП) принадлежат к типичным психоневрологическим заболеваниям. Доказана роль нервно-психического фактора в развитии ФРОП. Обследовано 140 больных функциональной диспепсией (ФД), в возрасте 18-45 лет, которым согласно Римских критериев III (Rome III Symposium, May 23, 2006) проведено комплексное клиническое обследование, согласно которому у больных на ФД, обнаруженный выражен вегетативный дисбаланс, который отображается в усилении влияния симпатического звена вегетативной нервной системы ВНС. У больных на ФД зарегистрированы высокие уровни тревожности, алекситимии А, депрессии Д, что прямо коррелируют с показателями вегетативной регуляции. Это свидетельствует о выраженной дисфункции показателей нейровегетативного обеспечения, которое негативно влияет на формирование психоневрологического статуса таких пациентов. Снижение экскреции мелатонина и сывороточного магния у больных на ФД ассоциируемые с повышением психометрических показателей, которое доводит роль и нейрогормону и электролиты в формировании психоневрологических расстройств при ФД.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, эпигастральный болевой синдром, постпрандиальный дистрес-синдром, мелатонин, депрессия, алекситимия, психоневрологический статус.

Summary. Functional gastrointestinal disorders (FGD) belong to the typical psychoneurological diseases. It is well-known that important role of psychoneurological factor is progress FGD. Investigation 140 patients with functional dyspepsia (FD), 18-45 ages, which in accordance to Roman criteria III (Rome III Symposium, May 23, 2006) made a complex clinical examination in obedience to which in patients with FD discovered vegetative disbalance; it is manifested in intensify influence of sympathetic link of vegetative nervous system. In patients with FD register high levels of anxiety, alexythymia, depression which correlate with the indexes of vegetative regulation. It means that exist expressed disfunction indexes of the neurovegetative providing that negatively influences on forming psychoneurological status of such patients. Decline excretion of melatonin and magnesium in patients with FD associated with the increase of psychometrics indexes which reduce role neurogormon and electrolyte in forming of psychoneurological disorders.

Key words: functional dyspepsia, epigastric pain syndrome, postprandial distress syndrome, melatonin, depression alexythymia, psychoneurological status.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. У сучасному повсякденному житті в розвитку ФРОТ особливе значення відіграють нервово-психічні чинники - підвищена дратівливість, хронічні стреси, психоемоційне напруження, що негативно впливають на психоневрологічний статус, порушують функціонування дигістивного тракту, провокуючи розвиток ФД [7].

Первинне порушення моторної функції шлунково-кишкового тракту, яке досі розглядали як патофізіологічну основу ФД, нині вважається вторинним, зумовленим больо-

вими відчуттями. Саме психоневрологічні розлади виходять на перший план у разі розвитку ФД і можуть бути однією із причин резистентності клінічної симптоматики до стандартної терапії [2].

Патогенез психоневрологічних розладів при ФД до кінця не вивчено, що утруднює вибір патогенетичного лікування. Перспективним видається вивчення впливу мелатоніну на стан психоневрологічного статусу, а саме, дослідження взаємовідносин між мелатоніном та магнієм, мелатоніном та психометричними показниками тривожності, А, Д.

Нині велика увага приділяється вивченню природного біорегулятора-мелатоніну, що синтезується окрім епіфізу, також клітинами шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [4, 5], слизових залоз, сітківки [3] та циліарного тіла, нирками, лейкоцитами та тромбоцитами [1]. Плейотропна дія мелатоніну реалізується через мембранні (MT1 та MT2) та нуклеарні рецептори. Відомий фізіологічний вплив мелатоніну на регулювання циклу сон/бадьорість, циркадні, сезонні ритми, терморегуляцію та репродуктивні функції людини [8]. Новітні дані свідчать про антиоксидантну [1, 6], антигіпоксичну [1, 3, 7], імуномодельючу дію мелатоніну.

Крім того, мелатонін також коригує інші прояви психо-вегетативних розладів, зокрема, зменшує прояви Д, тривоги, вегетативні порушення, що сприяє покращенню якості життя [2, 4]. Зниження нічного рівня мелатоніну в крові асоціюється з глибокими порушеннями сну, інтенсивністю втоми та Д [4, 8]. Мелатонін має стрес-протективну активність, що зумовлена зменшенням тонуусу симпатичної нервової системи СНС та зниженням активності гіпофізарно-надниркової системи.

Вважається, що стрес та нестача магнію є взаємозалежними та взаємообтяженими станами [1, 2]. Магній відіграє центральну роль у регуляції нервової активності, нейром'язової передачі, що в кінцевому рахунку забезпечує нейропротективний вплив [5].

Проте механізми потенційного позитивного ефекту мелатоніну на клінічну симптоматику та психосоматичні прояви гастроінтестинальної патології, зокрема ФД, до кінця не вивчені. Питання щодо рівня мелатоніну в організмі при ФД та можливої корекції гормонального дисбалансу його екзогенним призначенням залишається маловивченим. Щодо дослідження вмісту мелатоніну в організмі при ФД та ефективності його екзогенного призначення існують лише поодинокі повідомлення. Відомостей щодо впливу порушень секреції мелатоніну та ефектів призначення його препаратів на психоневрологічний статус хворих на ФД в доступній на сьогоднішній час літературі не знайдено. Більше того, недостатньо вивченим на даний час залишається зв'язок між психічними та вегетативними проявами у хворих на ФД. Тому дослідження нейрогормональних, психоневрологічних, вегетативних особливостей перебігу ФД є доцільним.

Метою дослідження є вивчення порушень секреції мелатоніну у хворих із різними клінічними варіантами ФД, її взаємозв'язку з різними аспектами проявів ФД, а також ефективності екзогенного призначення мелатоніну, саме на етапі надання первинної медичної допомоги, представляється актуальною задачею сучасної медичної науки.

Матеріал і методи

Обстежено 140 хворих на ФД, у віці 18-45 років: 74 (52,8%) хворих на епігастральний больовий синдром ЕБС та 66 (47,2%) хворих на постпрандіальний дистрес-синдром ПДС. Всі пацієнти, залежно від клінічного варіанту ФД і застосованого лікування, були розподілені на групи:

I група - 74 хворих на ЕБС ФД, (25 чоловіків і 49 жінок);

II група - 66 хворих на ПДС ФД, (27 чоловіків і 39 жінок);

III - контрольна група нараховувала 35 практично здорових осіб (13 чоловіків і 22 жінки віком від 18 до 45 років). До групи контролю включали осіб, що не мали жодних скарг та заперечували наявність в анамнезі будь-яких захворювань ШКТ.

Групи вірогідно не відрізнялись між собою за віковим та гендерним складом.

Діагноз ФД виставляли за Римськими критеріями III

Таблиця 1. Результати психологічного тестування на ОТр, СТр, Д, Ал, за стандартними опитувальниками

Група	Категорія хворих	ОТр, бали	СТр, бали	Д, бали	Ал, бали
1	Хворі на ЕБС ФД	55,5±0,3	68,5±0,6	60,5±0,2	65,3±0,2
2	Хворі на ПДС ФД	57,2±0,4	66,9±0,4	59,2±0,3	64,7±0,1
3	Контроль	43,6±0,3	45,6±0,5	39,9±0,5	53,7±0,3
P		P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₃ <0,001 P ₁₋₃ <0,001	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ <0,001 P ₁₋₃ <0,001	P ₁₋₂ <0,01 P ₂₋₃ <0,001 P ₁₋₃ <0,001	P ₁₋₂ <0,05 P ₂₋₃ <0,001 P ₁₋₃ <0,001

(2006) [3, 8]. Усі пацієнти обстежені згідно з "Переліком і обсягом медичних послуг обов'язкового асортименту" (наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005). Усім пацієнтам, згідно з Римськими критеріями III (Rome III Symposium, May 23, 2006), проведено комплексне клініко-анамнестичне обстеження: визначення варіабельності серцевого ритму ВСП (показників ритмограм LF, HF, VLF, IB) для встановлення функціонального стану вегетативної нервової системи ВНС, дослідження електролітного складу сироватки крові (Са, Mg). Вміст мелатоніну оцінювали за добовою екскрецією метаболіту мелатоніну - 6- сульфатоксимелатоніну (6-COM) - у ранковій сечі імуноферментним методом за допомогою стандартного набору реактивів фірми Buhlmann (Швейцарія). Для оцінки психологічного статусу пацієнтів на ФД методом психологічного тестування визначали рівень ситуаційної (СТр) та особистісної тривожності (ОТр) за Спілбергером-Ханінім, рівень депресії (рД) за методикою Зунге, рівень алекситимії (Ал) за Торонтською алекситимічною шкалою (TAS-20) [7].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм SPSS 13.0 for Windows. Вираховували середні значення показників та їхні стандартні помилки (M±m, де M - середня величина, m - її стандартна помилка). Кореляційний зв'язок оцінювали за коефіцієнтом кореляції. Вірогідними вважались результати для яких рівень значущості (P) не перевищував 0,05.

Результати та їхнє обговорення

У хворих з ФД були отримані такі результати опитування щодо психометричних показників (табл. 1). Таким чином, рівень СТ, Д, Ал, вірогідно вищий у хворих на ФД порівняно з контролем, причому у хворих на ЕБС ФД ці психопатологічні характеристики значно вищі, порівняно з хворими на ПДС ФД. Щодо ОТр, її рівень вірогідно вищий у хворих на ПДС ФД, порівняно з контролем та хворими на ЕБС ФД.

Як показав аналіз спектральних показників ритмограм (табл.2), у хворих на ФД спостерігається вірогідне підвищення потужностей у діапазонах низьких частот порівняно

Таблиця 2. Характеристика показників вегетативної регуляції у пацієнтів із різними клінічними варіантами ФД (I, II групи)

Показник	Хворі на ЕБС ФД (n=74)	Хворі на ПДС ФД (n=66)	Контроль (n=35)
LF, мс ²	1810,38±9,68*** ^{oo}	1781,29±3,72***	1385,14±5,11
HF, мс ²	762,53±3,08*** ^{oo}	770,24±1,77***	945,82±2,58
VLF, мс ²	3541,19±9,74*** ^{oo}	3496,85±15,79***	2348,94±7,27
ІБ	178,84±1,07*** ^{oo}	175,14±0,61***	123,50±0,83

Примітка: ***P<0,001 – достовірність відмінностей від контролю; ° - P<0,05, °° - P<0,01 – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками у хворих на ПДС

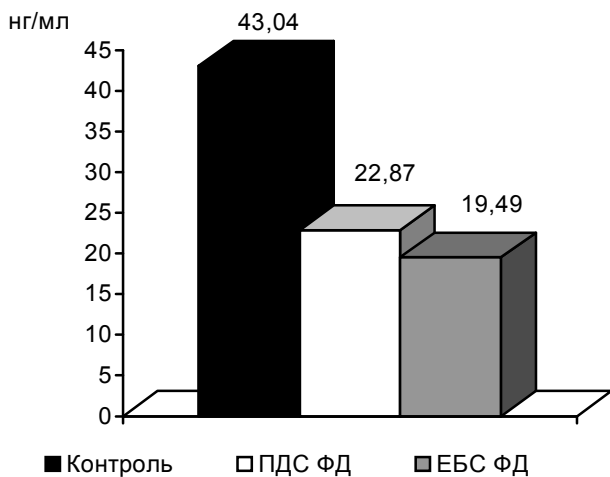


Рис. 1. Рівень екскреції 6-COM у обстежених осіб

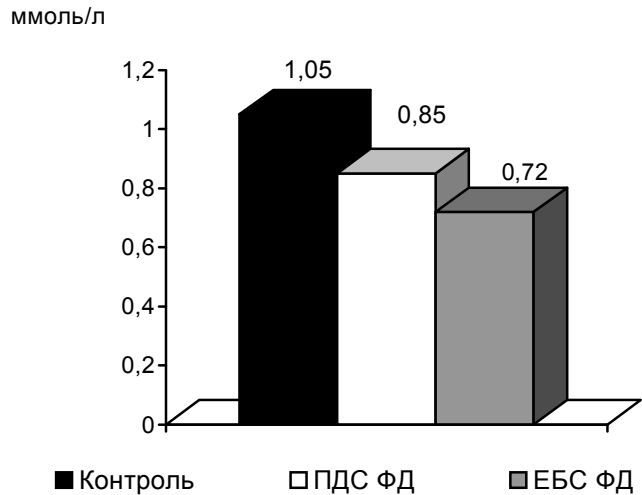


Рис. 2. Вміст магнію в сироватці крові обстежених осіб

із здоровими LF=1810,38±9,68 мс² проти 1385,14±5,11 мс² (p<0,001). Причому у хворих на ЕБС низькочастотний показник LF був значно вищим порівняно з хворими на ПДС ФД 1810,38±9,68 мс² проти 1781,29±3,72 (p<0,05). Високочастотний показник HF у хворих на ФД був вірогідно нижчим, порівняно зі здоровими (p<0,001). Крім того, у хворих на ЕБС ФД показник HF був нижчим, порівняно із пацієнтами на ПДС 762,53±3,08 мс² проти 770,24±1,77 мс² (p<0,05). У хворих на ФД відзначалось також вірогідне підвищення потужності показника VLF порівняно із здоровими (p<0,001). Характеризуючи величину індексу напруги регуляторних систем (ІБ), ми відзначили, що його величина у здорових пацієнтів коливалась в межах від 85 до 145, тоді як у хворих на ФД спостерігалось вірогідне збільшення його середнього значення (p<0,001).

Отже, аналізуючи спектральні показники ритмограм у хворих на ФД, ми помітили вірогідне підвищення низькочастотного LF та VLF компонентів, вірогідне зниження високочастотного компонента HF та підвищення індексу напруги регуляторних систем (ІБ). Це свідчить про наявність вираженого вегетативного дисбалансу у хворих на ФД, що відображається у посиленні впливів симпатичної ланки ВНС, і особливо виражено у хворих на ЕБС.

Дослідження концентрації нейрогормону 6-сульфатоксимелатоніну та магнію сироватки крові також виявило вірогідну різницю між групами (рис. 1,2).

Таким чином, рівень екскреції (6-COM) вірогідно нижчий у хворих на ФД, порівняно з контролем (p<0,001), причому у хворих на ЕБС ФД він вірогідно нижчий, порівняно з таким у хворих на ПДС ФД (p<0,01).

Вміст Mg²⁺ в сироватці крові хворих на ФД вірогідно відрізнявся в бік зменшення від здорових (p<0,001). Крім того, у пацієнтів на ЕБС ФД рівень Mg²⁺ в сироватці крові був нижчим від такого показника у хворих на ПДС (p<0,01).

Під час аналізу взаємовідносин досліджуваних показників виявлені наступні кореляційні зв'язки: так у групі хворих на ЕБС спостерігалось вірогідний прямий кореляційний зв'язок середньої сили 6-COM з концентрацією магнію

(r=0,403; p<0,01) у сироватці крові. Рівень екскреції 6-COM мав зворотній кореляційний зв'язок з усіма психометричними показниками табл.3 (p<0,01), що вказує на можливу роль зниження забезпечення організму мелатоніном у формуванні психоневрологічних розладів. Крім того, у хворих на ЕБС ФД виявлений прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем СТ та спектральним показником LF, мс² ритмограм (r=0,750; p<0,001) ВСР. У хворих на ПДС ФД виявлений прямий середній кореляційний зв'язок між рівнем Ал та спектральним показником VLF, мс² ритмограм (r=0,480; p<0,01) ВСР, рівнем Д та індексом напруги регуляторних систем-ІБ (r=0,453; p<0,01) ВСР, що відображається у посиленні впливів симпатичної ланки ВНС на формування психоневрологічних розладів у хворих на ФД. Крім того, у групі хворих на ПДС ФД спостерігалось вірогідний зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між концентрацією магнію у сироватці крові та рівнем Д (r=-0,403; p<0,01). Це відображає виражену дисфункцію показників нейровегетативного забезпечення, що негативно впливає на формування психоневрологічного статусу таких пацієнтів і може призвести до значних порушень у функціонуванні як травної, так і інших систем організму.

Висновки

1. У хворих на функціональну диспепсію наявний виражений вегетативний дисбаланс, який відображається у посиленні впливів симпатичної ланки вегетативної нервової системи, що особливо помітно у хворих на епігастральний больовий синдром.

2. У пацієнтів на функціональну диспепсію показники ситуаційної тривожності, особистісної тривожності, алекситимії, депресії, підвищені, порівняно з нормою, та прямо корелюють з показниками вегетативної регуляції; це свідчить про виражену дисфункцію показників нейровегетативного забезпечення, що негативно впливає на формування психоневрологічного статусу таких пацієнтів.

3. Зниження екскреції мелатоніну та сироваткового магнію у хворих на функціональну диспепсію асоційовані з підвищенням психометричних показників, що доводить роль і нейрогормону, і електроліту у формуванні психоневрологічних розладів при функціональній диспепсії.

Перспективи подальших досліджень

Згідно з отриманими результатами перспективним напрямом дослідження є вивчення ефективності диференційо-

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між рівнем 6-COM та показниками психологічного тестування

Групи	6-COM – СТ	6-COM –Д	6-COM –Ал
Хворі на ЕБС	-0,524**	-0,457**	-0,342*
Хворі на ПДС	-0,506**	-0,426*	-0,381*

Примітка: * кореляція вірогідна з рівнем значущості 0,05; ** кореляція вірогідна з рівнем значущості 0,01

ваного призначення при ФД препаратів, що містять мелатонін, та вивчення психоневрологічних розладів при ФД у динаміці лікування.

Література

1. Clouse R. E. Use of psychopharmacological agents for functional gastrointestinal disorders / R. E. Clouse, P. J. Lustman // Gut. – 2005. – Vol. 47. – P. 1332-1341.
2. Dyspeptic patients with visceral hypersensitivity: sensitisation of pain specific or multimodal pathways? / J. Vandenberghe, R. Vos, P. Persoons [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 914-919.
3. Elsenbruch S. Melatonin: a novel treatment for IBS? / S. Elsenbruch // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 1353-1354.
4. Measurement of urinary melatonin: A useful tool for monitoring serum melatonin after its oral administration [Електронний ресурс] / J. Kovács, W. Bronder, V. Kirchlechner [et al.] // Journal of clinical endocrinology & metabolism. – 2000. – Vol. 85, No.2. – P. 666-670. – Режим доступу до журналу: <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/85/2/666>.
5. Melatonin prevents ethanol-induced gastric mucosal damage

possibly due to its antioxidant effect / D. Bilici, H. Suleyman, Z. H. Banoglu [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2002. – Vol. 47, No. 4. – P.856-861.

6. Nocturnal Secretion of Melatonin in Patients with Upper Digestive Tract Disorders [Електронний ресурс] / G. Klupicska, M. Wisniewska-Jarosinska, A. Harasiuk [et al.] // J Physiol Pharmacol. – 2006. – Vol. 57, Suppl. 5. – P. 41-50. – Режим доступу до журналу: http://www.jpp.krakow.pl/cgi/reprint/fulltext/57/suppl_5/41.

7. Secretion of serotonin and melatonin in patients with functional dyspepsia [Електронний ресурс] / A. Harasiuk, G. Klupicska, E. Walecka-Kapica [et al.] // Pol Merkur Lekarski. – 2007. – Vol. 131, No. 22. – P. 336-340. – Режим доступу до журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utills/fref.fcgi?PrId=3159&itool=AbstractPlus-def&uid=17426465>.

8. Toda N. Gastrointestinal Function Regulation by Nitroergic Efferent Nerves [Електронний ресурс] / N. Toda, A. G. Herman // Pharmacol. Rev. – 2005. – Vol. 57. – P. 315-338. – Режим доступу до журналу: <http://www.pharmrev.org/cgi/reprint/57/3/315>.

Одержано 15.03.2010 року.

УДК: 616.12-008.315+616.12-009.72+616.12-008.318+615.225

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КАРВЕДІЛОЛУ, СОТАЛОЛУ ТА МЕТОПРОЛОЛУ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА, УСКЛАДНЕНИЙ ШЛУНОЧКОВОЮ ЕКСТРАСИСТОЛІЄЮ

Н.М.Кулаєць

Івано-Франківський національний медичний університет

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА, СОТАЛОЛА И МЕТОПРОЛОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ ИНФАРКТ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Н.М.Кулаєць

Івано-Франківський національний медичний університет

CLINICAL AND PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF USE OF KARVEDILOL, SOTALOL AND METOPROLOL IN THE TREATMENT OF PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY VENTRICULAR EXTRASYSTOLE

N.M.Kulayets

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. Проведено детальні клініко-інструментальні та біохімічні обстеження 70 пацієнтів, що перенесли Q-QS-інфаркт міокарда, який ускладнився виникненням фібриляції передсердь та шлуночкової екстрасистоїї на етапах відновного періоду, починаючи з гострого періоду гострого коронарного синдрому через 1, 3, та 6 місяців. Проведено аналіз клініко-інструментальних та біохімічних особливостей фібриляції передсердь і шлуночкової екстрасистоїї у хворих, що перенесли інфаркт міокарда, на фоні застосування карведілолу і соталолу, а також вплив застосованого лікування на клініко-патогенетичні особливості функціонального відновлення хворих у ранньому і віддаленому постінфарктному періоді. В процесі дослідження встановлено, що соталол у хворих, які перенесли ГКС має здатність зменшити кількість епізодів шлуночкової екстрасистоїї, і попереджує виникнення загрозливих для життя аритмій, забезпечує стійке і контрольоване зниження частоти серцевих скорочень, корегує скоротливість лівого шлуночка та процеси постінфарктного ремоделювання серця.

Під час використання карведілолу відзначено стримання процесів постінфарктного ремоделювання ЛШС, покращення скоротливості функції міокарду, отримання антиангінального та антиаритмічного ефектів, нормалізації варіабельності ритму серця, зменшення ішемії міокарда, зменшення всіх випадків раптової коронарної смерті.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, фібриляція передсердь, шлуночкова екстрасистоїя, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, соталол, карведіол, прогресуюча стенокардія.