

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Г.Д. Фадєєнко, д.м.н., професор, О.О. Крахмалова, д.м.н., професор, В.М. Каменір, к.м.н.,
О.В. Ізмайлова, к.м.н., ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Вплив препарату Мелаксен на динаміку 6-сульфатоксимелатоніну в сечі у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

Останнім часом усе частіше висловлюється думка про те, що в поєднаних механізмах патогенезу різних захворювань, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), велику роль відіграє дисбаланс біологічно активних речовин, а саме гормону епіфіза мелатоніну (МТ).



Інформація про лікарські засоби. Інформація для використання виключно у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування.

МТ бере участь у забезпеченні багатьох життєво важливих фізіологічних процесів, таких як імунна відповідь, метаболізм вільних радикалів, регуляція настрою і сну, проліферація та диференціювання клітин та ін. Інтенсивність метаболізму МТ залежить від рівня освітлення: його синтез і секреція посилюються в темний час доби і пригнічуються в денні години; таким чином, МТ бере участь у циркадних ритмах і регуляції різних функцій організму. Відсутність у літературі достатніх даних про особливості секреції МТ на тлі ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ стало підставою для проведення цього дослідження.

Матеріали і методи

Діагноз ХОЗЛ верифікували з урахуванням критеріїв GOLD та відповідно до наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128, діагноз ГЕРХ у пацієнтів з ХОЗЛ верифікували з урахуванням Монреальського консенсусу, Гштадського керівництва зі стратегії лікування ГЕРХ. Для діагностики форми ГЕРХ (ендоскопічно негативної – НЕРХ – або

ендоскопічно позитивної – ЕРХ – ступеню А, В, С; стравоходу Барретта) проводилася ендоскопія з використанням відеоендоскопів Olympus GIF-V-70 і Fujinon WG-88FP. Ступінь вираженості (А, В, С) рефлюкс-езофагіту (РЕ) оцінювався відповідно до Лос-Анджелеської класифікації.

З метою вивчення рівня МТ при ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ було досліджено рівень його метаболіту – 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM). Концентрацію 6-COM досліджували в ранковій сечі за допомогою імуноферментного аналізу ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Це діагностичний тест in vitro, заснований на методиці імуноферментного аналізу (ІФА), метод кількісного визначення антигенів й антитіл. Використовувався стандартний набір реагентів 6-Sulfatoxymelatonin ELISA (Buhlmann Laboratories AG, Швейцарія). Зважаючи на той факт, що синтез МТ залежить від рівня освітлення, перед забором проб на визначення 6-COM хворих попереджали про неприпустимість включення освітлювальних приладів протягом нічного періоду. МТ має здатність впливати на жіноче репродуктивне здоров'я, регулюючи секрецію статевих гормонів; унаслідок цього його рівень може змінюватися залежно від фази менструального циклу. Враховуючи ці особливості, забір сечі проводили в першій фазі менструального циклу, коли коливання МТ мінімальні.

Усього під час дослідження було обстежено 131 пацієнта, з яких 62 хворіли на ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ, 39 – на ізолювану ГЕРХ. Контрольну групу утворили 30 практично здорових осіб.

Критерії включення в дослідження: наявність ознак ГЕРХ (печія ≥ 2 р/тиж, регургітація або виявлення при відеоендоскопії ознак ураження стравоходу); встановлений діагноз ХОЗЛ. У дослідження не включалися пацієнти за наявності у них як мінімум одного з цих станів: органічні захворювання шлунково-кишкового тракту і системи органів дихання, інфікування H. pylori, бронхіальна астма, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, туберкульоз, психічні

захворювання, аутоімунні захворювання, цукровий діабет, зловживання алкоголем, вагітність, – а також у разі відмови від участі в дослідженні.

Залежно від схеми лікування пацієнтів основної групи розподілили на дві підгрупи – 1а та 1б. Включені до підгрупи 1а отримували інгібітор протонної помпи пантопризол у дозі 40 мг/добу і стандартну терапію ХОЗЛ: β_2 -агоністи короткої та тривалої дії, М-холінолітики, інгаляційні кортикостероїди та ін. + Мелаксен 3 мг/добу.

Учасники підгрупи 1б так само отримували пантопризол 40 мг/добу і стандартну терапію ХОЗЛ. Тривалість курсу лікування становила 4 тиж. Пацієнти 2-ї групи отримували пантопризол 40 мг/добу протягом 4 тиж.

Результати та обговорення

З метою визначення нормативних показників враховувалися межі розподілу концентрації 6-COM у групі практично здорових осіб



у форматі $X \pm \delta$, що дорівнювали $29,50 \pm 10,5$ нг/мл.

Середній рівень концентрації 6-COM у сечі до проведеного лікування представлено на рисунку 1, після завершення терапії – на рисунку 2.

Було виявлено, що в пацієнтів підгрупи 1а, які додатково приймали Мелаксен, концентрація 6-COM в порівнянні з результатами до лікування достовірно збільшилася в 1,7 раза ($13,65 \pm 7,99$ і $24,91 \pm 10,70$ нг/мл відповідно; $p=0,001$). Натомість у хворих підгрупи 1б зміни рівня 6-COM були недостовірними: відповідно $15,67 \pm 9,23$ і $15,87 \pm 6,73$ нг/мл ($p=0,922$).

При ізолюваній ГЕРХ також не відмічено статистично достовірної різниці між показниками до і після лікування ($20,78 \pm 10,13$ і $21,72 \pm 9,31$ нг/мл відповідно; $p=0,699$). У групі контролю рівень 6-COM становив $29,50 \pm 10,5$ нг/мл.

Порівнюючи концентрацію 6-COM у пацієнтів підгруп 1а і 1б з відповідними показниками у хворих на ізолювану ГЕРХ, отримали такі результати: між значеннями в учасників, які отримували Мелаксен, і в осіб з ізолюваною ГЕРХ достовірних відмінностей не було ($24,91 \pm 10,70$ та $21,72 \pm 9,31$ нг/мл відповідно; $p=0,39$), на відміну від пацієнтів, які не застосовували Мелаксен. В останніх рівень 6-COM був у 1,3 раза нижчим,

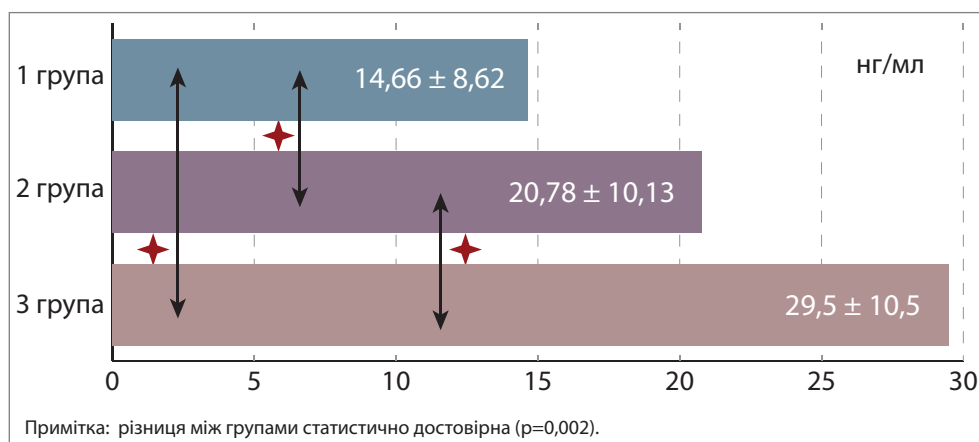


Рис. 1. Порівняльна характеристика концентрації 6-COM у групах

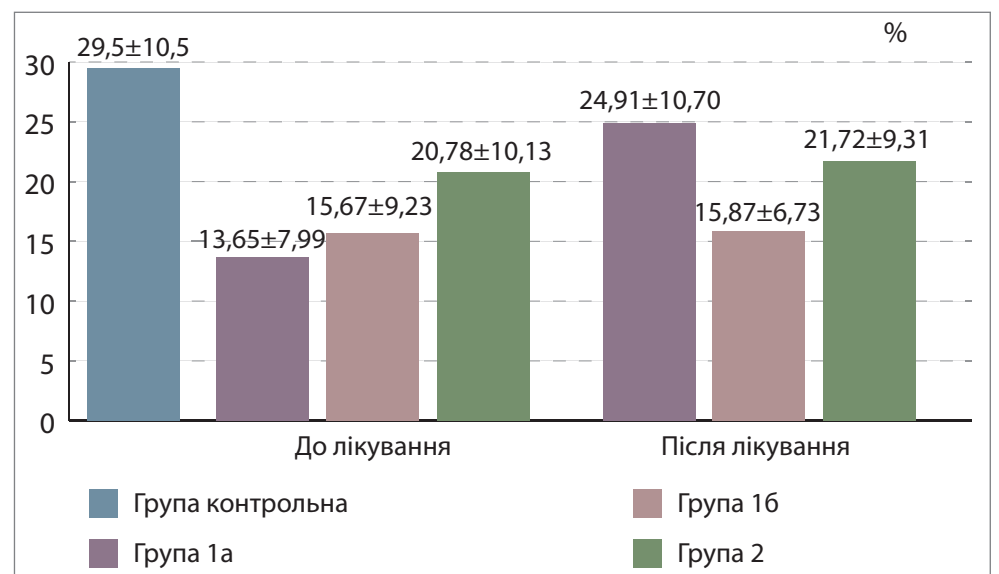


Рис. 2. Зміна рівня 6-COM у досліджуваних групах після проведеного лікування (нг/мл)

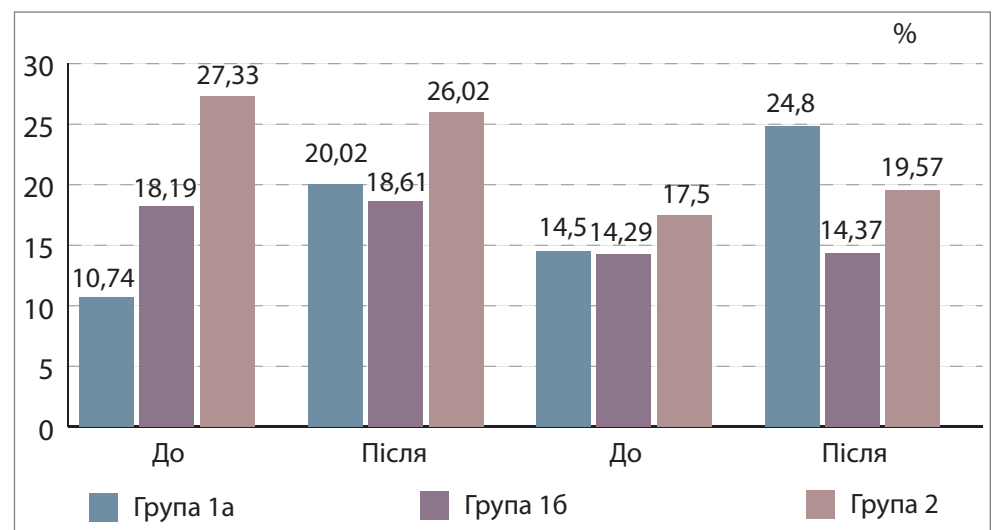


Рис. 3. Показники рівня 6-COM (залежно від форми ГЕРХ) у пацієнтів досліджуваних груп до і після лікування

ніж у пацієнтів групи порівняння (15,87±6,73 і 21,72±9,31 нг/мл відповідно; p=0,005). Аналізуючи результати після проведеного лікування, визначили, що рівень 6-COM у пацієнтів груп Ia і Ib був відповідно у 1,1 (24,91±10,70 та 29,50±10,5 нг/мл; p>0,05) і 1,8 (15,87±6,73 та 29,50±10,5 нг/мл; p<0,05) разів нижчим, ніж у учасників контрольної групи, й у 1,3 разів нижчим, ніж у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ (p>0,05).

Виходячи з вищевикладених результатів, можна зазначити, що до проведеного лікування рівень 6-COM був значно меншим у пацієнтів з поєднаною патологією в порівнянні з таким в осіб з ізольованою ГЕРХ та учасників контрольної групи. Після проведеного лікування рівень 6-COM достовірно збільшився у 1,7 разів у пацієнтів, які додатково до основного лікування отримували Мелаксен; у хворих, які не отримували цей препарат, достовірних змін у концентрації 6-COM не виявлено (p=0,0016; t=0,54).

Було проаналізовано показники, отримані після лікування, залежно від форми ГЕРХ (рис. 3).

При аналізі показників між підгрупами з'ясувалося, що рівень 6-COM при НЕРХ у пацієнтів підгрупи Ia в 1,07 разів перевищував такий в учасників підгрупи Ib (20,02±10,7 і 18,61±7,06 нг/мл відповідно; p=0,74); по відношенню до значень групи з ізольованою ГЕРХ у підгрупі Мелаксену він був менший в 1,2 разів (20,02±10,7 і 26,02±8,49 нг/мл відповідно; p=0,185), у хворих, які не отримували цей препарат, – у 1,3 разів (18,61±7,06 і 26,02±8,49 нг/мл відповідно; p=0,031). Рівень 6-COM у підгрупах Ia і Ib був відповідно в 1,4 і 1,5 разів (20,02±10,7 проти 29,50±10,5 нг/мл; 18,61±7,06 проти 29,50±10,5 нг/мл) меншим, ніж у контролі, а в пацієнтів з ізольованою ГЕРХ практично не наблизився до нормальних значень (26,02±8,49 і 29,50±10,5 нг/мл). При ЕРХ рівень 6-COM у пацієнтів підгрупи Ia в 1,7 разів (24,80±10,03 і 14,37±6,22 нг/мл) перевищував цей же показник в учасників групи Ib (p=0,002); по відношенню до значення в групі з ізольованою ГЕРХ у підгрупі Мелаксену він був у 1,2 разів більшим (24,80±10,03 і 19,57±9,10 нг/мл; p=0,059), у хворих, які не отримували Мелаксен, – у 1,3 разів меншим (14,37±6,22 і 19,57±9,10 нг/мл; p=0,034). Рівень 6-COM у підгрупах Ia і Ib був відповідно в 1,1 і 2,05 разів (24,80±10,03 і 29,50±10,5 нг/мл; 14,37±6,22 і 29,50±10,5 нг/мл) меншим, а в пацієнтів з ізольованою ГЕРХ – в 1,5 разів (19,57±9,10 і 29,50±10,5 нг/мл) нижчим, ніж у групі контролю.

Згідно з отриманими даними щодо змін 6-COM можна зазначити, що до початку лікування спостерігалось істотне зниження 6-COM у групі з ізольованою ГЕРХ за наявності ерозивного ураження слизової оболонки стравоходу (СОС), натомість у пацієнтів з поєднаною патологією статистично достовірних відмінностей 6-COM у випадку ЕРХ і за наявності НЕРХ не виявлено, однак його рівень був значно нижчим у цих пацієнтів незалежно від форми ГЕРХ. Після проведеного лікування у пацієнтів, в схему терапії яких було включено Мелаксен, відзначено достовірне підвищення 6-COM: при НЕРХ – у 1,8 разів, в разі ЕРХ – у 1,7 разів.

При ізольованій ГЕРХ достовірної різниці до і після лікування не виявили як за ерозивному, так і при неерозивному ураженні стравоходу. Також установлено, що зміни в концентрації 6-COM були більш значними в пацієнтів, які приймали Мелаксен, саме при ерозивному ураженні СОС. Рівень 6-COM при ЕРХ після лікування перевищив в 1,2 разів ці показники для НЕРХ. Пацієнти, які не отримували Мелаксен, показали протилежний результат: рівень 6-COM був у 1,2 разів вищим при НЕРХ в порівнянні з таким в разі ЕРХ. Подібний результат відзначали й у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ: у них рівень 6-COM також у 1,3 разів вищим при НЕРХ. Ці дані дали підстави припустити, що застосування Мелаксену в комплексному лікуванні особливо ефективно в плані підвищення концентрації мелатоніну у пацієнтів з ерозивним ураженням СОС, зважаючи

на його більш важкий перебіг, що супроводжується розвитком тяжких ускладнень.

Було вивчено зміни рівня 6-COM залежно від ступеня РЕ. У процесі проведеного лікування рівень 6-COM змінився таким чином: концентрація 6-COM при РЕ А в пацієнтів підгруп Ia і Ib становила 28,16±9,28 і 15,53±6,49 нг/мл, що було в 1,4 і 1,03 рази відповідно більше, ніж показники до лікування (19,12±9,85 і 28,16±9,28; 14,95±8,67 і 15,53±6,49 нг/мл; p<0,05; p>0,05); у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ рівень 6-COM становив 20,48±9,95 нг/мл, що в 1,1 разів перевищило вихідні показники до лікування (18,34±8,77 проти 20,48±9,95 нг/мл; p>0,05) (табл. 1).

При порівнянні показників, які досліджувалися, відзначено, що в підгрупі Ia після лікування рівень 6-COM у 1,8 разів (28,16±9,28 проти 15,53±6,49 нг/мл) перевищував аналогічні показники в пацієнтів, які не отримували мелатонін, і в 1,3 разів (28,16±9,28 проти 20,48±9,95 нг/мл) в осіб з ізольованою ГЕРХ (p=0,002; p=0,068). У хворих підгрупи Ib рівень 6-COM, навпаки, в 1,3 разів (15,53±6,49 і 20,48±9,95 нг/мл) був меншим,

порівнюючи показники між групами, визначили, що в пацієнтів підгрупи Ia рівень 6-COM у 2,2 рази вищий, ніж в учасників підгрупи Ib (20,05±8,28 і 8,74±3,87 нг/мл), та в 1,2 рази вищий, ніж у хворих з ізольованою ГЕРХ (20,05±8,28 і 16,50±9,08 нг/мл; p=0,123; p=0,515). Рівень 6-COM у пацієнтів, які не отримували додатково Мелаксен, навпаки, був у 1,8 рази менший, ніж в учасників групи 2 (8,74±3,87 і 16,50±9,08 нг/мл; p=0,315).

Аналізуючи показники 6-COM до і після лікування, отримали прогресивне зниження 6-COM залежно від ступеня тяжкості ураження СОС, після лікування спостерігалась аналогічна закономірність. Підвищення концентрації 6-COM з високим ступенем достовірності відрізнялося від показників до лікування в пацієнтів підгрупи Ia. У хворих, які не використовували Мелаксен, також відмічали збільшення аналогічних показників залежно від ступеня тяжкості РЕ, однак ці зміни не були статистично достовірними. У пацієнтів з ізольованою ГЕРХ спостерігали незначне підвищення 6-COM після

лікування отримували Мелаксен, і 12,41 ± 5,10 нг/мл у хворих, які цей препарат не приймали. Отримані показники в 2,4 рази (8,98±5,23 і 22,34±10,65 нг/мл) перевищували вихідні значення до лікування в пацієнтів підгрупи Ia і не змінювалися в учасників підгрупи Ib (12,57±10,54 проти 12,41±5,10 нг/мл; p=0,001; p=0,96). У пацієнтів підгрупи Мелаксену рівень 6-COM у 1,8 разів (22,34±10,65 і 12,41±5,10 нг/мл) перевищував аналогічні показники в учасників підгрупи Ib (p<0,05). При ХОЗЛ IV стадії концентрація 6-COM у пацієнтів підгрупи Ia і Ib дорівнювала 28,42±13,41 і 11,5 нг/мл відповідно. Рівень 6-COM у процесі лікування змінився в 1,8 разів (15,16±12,13 і 28,42±13,41 нг/мл) в пацієнтів, до схеми лікування яких було включено Мелаксен, і в 1,6 разів (6,8 і 11,5 нг/мл) в осіб, які цей препарат не приймали (p=0,27).

Порівнюючи показники між групами, було визначено, що в пацієнтів, які додатково приймали Мелаксен, рівень 6-COM у 2,4 рази перевищував такий в учасників підгрупи Ib (28,42±13,41 і 11,5 нг/мл; p<0,05).

Таблиця 1. Середні значення рівня 6-COM до і після лікування залежно від ступеня ураження СОС

Стадія ГЕРХ. Кількість хворих по групах	Термін обстеження	Група			p		
		Ia	Ib	2	P _{Ia-Ib}	P _{Ia-2}	P _{Ib-2}
РЕ А Ia (n=10); Ib (n=11); 2 (n=14)	до лікування	19,12±9,85	14,95±8,67	18,34±8,77	0,315	0,839	0,346
	після лікування	28,16±9,28	15,53±6,49	20,48±9,95	0,002	0,068	0,167
РЕ В Ia (n=8); Ib (n=7); 2 (n=7)	до лікування	11,51±7,33	15,60±11,56	20,3±11,9	0,422	0,105	0,471
	після лікування	24,15±11,60	14,16±6,07	19,96±8,09	0,062	0,439	0,155
РЕ С Ia (n=6); Ib (n=2); 2 (n=5)	до лікування	10,8±4,4	6,0±1,1	11,29±6,29	0,198	0,877	0,317
	після лікування	20,05±8,28	8,74±3,87	16,50±9,08	0,123	0,515	0,315

Таблиця 2. Середні значення рівня 6-COM у хворих I-ї групи до і після лікування залежно від стадії ХОЗЛ

Група, кількість хворих за стадіями ХОЗЛ	Стадія ХОЗЛ. Термін обстеження. Статистичний показник (p)								
	II стадія			III стадія			IV стадія		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
Ia II ст. (n=17) III ст. (n=11) IV ст. (n=3)	16,40±7,81	24,61±10,74	0,006	13,07±10,70	22,34±10,65	0,001	15,16±12,13	28,42±13,41	0,27
Ib II ст. (n=21) III ст. (n=9) IV ст. (n=1)	17,40±8,52	17,31±6,72	0,95	12,57±10,54	12,41±5,10	0,97	6,8	11,5	-
P _{Ia-Ib}	0,704	0,006		0,334	0,020		-	-	

ніж при ізольованому перебігу ГЕРХ (p=0,167).

При РЕ В рівень 6-COM після лікування становив 24,15±11,60 нг/мл у пацієнтів, які додатково до основного лікування отримували Мелаксен, і 14,16±6,07 нг/мл у хворих, які не приймали цей препарат. Отримані показники у 2 рази перевищували вихідні значення до лікування в пацієнтів підгрупи, які приймали Мелаксен, і статистично не змінювалися в учасників підгрупи Ib (15,60±11,56 і 14,16±6,07 нг/мл; p<0,05; p>0,05). При ізольованому перебігу ГЕРХ рівень 6-COM становив 19,96±8,09 нг/мл, що статистично не відрізнялося від показників до лікування (20,3±11,9 і 19,96±8,09 нг/мл; p>0,05). У пацієнтів підгрупи Ia рівень 6-COM у 1,7 разів перевищував аналогічні показники в учасників підгрупи Ib (24,15±11,60 і 14,16±6,07 нг/мл) та в 1,2 разів (24,15±11,60 і 19,96±8,09 нг/мл) у хворих з ізольованим перебігом ГЕРХ (p=0,062; p=0,439). У пацієнтів, які не отримували Мелаксен, різниця у випадку з ізольованою ГЕРХ дорівнювала 1,4 разів (14,16±6,07 і 19,96±8,09 нг/мл; p=0,155).

При РЕ С концентрація 6-COM у пацієнтів підгруп Ia і Ib становила 20,05±8,28 і 8,74±3,87 нг/мл відповідно. Рівень 6-COM у процесі лікування збільшився в 1,8 разів (10,8±4,4 і 20,05±8,28 нг/мл) у пацієнтів, у схему лікування яких було включено Мелаксен, і в 1,4 разів (6,0±1,1 і 8,74±3,87 нг/мл) в осіб, які не застосовували цей препарат (p<0,05; p>0,05). У хворих з ізольованим перебігом ГЕРХ рівень 6-COM у процесі проведеного лікування збільшився в 1,4 разів (11,29±6,29 і 16,50±9,08 нг/мл; p>0,05).

лікування, однак і ці показники також мали чіткий зв'язок із тяжкістю ураження СОС.

Відзначено, що більш нижчою була концентрація 6-COM у сечі, то більш глибокі ураження СОС діагностувалися в цих пацієнтів. Ці дані можуть свідчити про те, що мелатонін бере участь у патофізіологічних механізмах формування ерозивного ураження стравоходу і може служити маркером ступеня тяжкості РЕ.

У ході дослідження встановлено, що рівень 6-COM змінюється в пацієнтів з поєднаною патологією залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ (табл. 2). Так, при ХОЗЛ II стадії рівень 6-COM вірогідно в 1,5 (16,40±7,81 і 10,60±8,04 нг/мл) рази перевищував аналогічний показник при ХОЗЛ III стадії і у 1,2 (16,40±7,81 проти 13,07±10,70 нг/мл) рази – при IV (p=0,009; p=0,416).

У процесі проведеного лікування рівень 6-COM змінився таким чином: концентрація 6-COM у пацієнтів з ХОЗЛ II стадії, які використовували додатково Мелаксен, становила 24,61±10,74 і 17,31±6,72 нг/мл, а в осіб, які не отримували цей препарат, – 16,40±7,81 і 25,93±10,74; 17,40±8,52 і 17,60±6,92 нг/мл (p=0,006; p=0,95), що було відповідно в 1,5 та 1,03 рази більше, ніж до лікування.

Порівняльний аналіз між групами показав, що в підгрупі Мелаксену після лікування рівень 6-COM був у 1,4 рази вищим, ніж у пацієнтів, які його не отримували: 25,93±10,74 проти 17,60±6,92 нг/мл (p>0,05). При ХОЗЛ III стадії рівень 6-COM становив 22,34±10,65 нг/мл у пацієнтів, які додатково до основного

Висновки

Виходячи з вищевикладених результатів зміни динаміки 6-COM, можна припустити, що для поєднаної патології характерне пропорційне зниження його концентрації залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ. Ця тенденція зберігається як до, так і після лікування. У процесі лікування в пацієнтів, які додатково до основного лікування отримували Мелаксен, достовірно зросли рівні 6-COM на відміну від учасників підгрупи Ib, де зміна була статистично незначною. Ці дані можуть свідчити про те, що мелатонін бере участь у патофізіологічних механізмах формування як ГЕРХ, так і ХОЗЛ, а його рівень корелює зі ступенем тяжкості цієї поєднаної патології. З точки зору математичної статистики, в усіх групах рівень 6-COM виявив себе як стабільна характеристика (r>0,5). У пацієнтів підгрупи Ia спостерігали підвищення рівня 6-COM (стабільний позитивний терапевтичний ефект), середній рівень 6-COM після лікування підвищився на 82,5%, що забезпечувало статистично достовірну відмінність від стану до лікування з високим ступенем достовірності (p=0,001). У підгрупі Ib у 30% випадків рівень 6-COM знизився, однак загалом по групі спостерігали незначне (на 0,2, або на 1,3%) його підвищення, що не забезпечувало статистично достовірної різниці від такого до лікування (p=0,922). У хворих на ізольовану ГЕРХ у 40% випадків (n=16) рівень 6-COM також знизився, хоча загалом по групі спостерігали статистично незначуще підвищення його рівня на 0,94 нг/мл, або 4,5% (p=0,669).