

Віта-мелатонін як засіб патогенетичної терапії синдрому взаємного обтяження при поєднанні функціональної диспепсії з надлишковою масою тіла

О.Г. Гапонова

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України»

Віднедавна набула актуальності проблема поєднання патології органів травлення з іншими патологічними станами, зокрема з ожирінням та надлишковою масою тіла (НМТ). Важливе значення цієї проблеми зумовлене тим, що поширеність ожиріння у світі невинно збільшується, набуваючи характеру епідемії. Скажімо, серед дорослого населення США та Канади ожиріння зустрічається у 45-61%, Німеччини — 50%, Італії, Франції, Іспанії — понад 40% [1-3]. Пілотні дослідження, проведені в 2003 р., засвідчили, що в Україні поширеність ожиріння серед осіб старше 45 років може сягати 52%, а НМТ — 33% (ожиріння + НМТ — 85%). Нормальна маса тіла спостерігається лише у 15% дорослого населення [3].

Предметом пильного вивчення стало здебільшого поєднання ожиріння та НМТ з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою [4, 5], тоді як на сьогодні найпоширенішою патологією як серед хвороб органів травлення, так і в загальній структурі захворювань є функціональна диспепсія (ФД) [6]. Приблизно 20-30% населення постійно або періодично відчують диспепсичні симптоми [7].

Зв'язок підвищення маси тіла з частотою виникнення ФД досліджено лише з позицій ролі змін акомодатії та моторики шлунка у патогенезі ожиріння [4, 5, 8]. Також у деяких країнах (Австралія, Нова Зеландія, Нідерланди) проводили популяційні дослідження з вивчення асоційованої з ожирінням захворюваності, що довели більшу частоту диспепсії в осіб з НМТ [8-10]. Більше того, один з критичних періодів збільшення маси тіла (25-35 років) співпадає з віком найбільшої поширеності ФД [11].

Крім епідемічної поширеності як ожиріння, так і ФД, при аналізі патогенетичних механізмів розвитку цих захворювань чітко простежуються спільні ланки патогенезу і перехресні механізми, що можуть бути підґрунтям для розвитку синдрому взаємного обтяження: дискоординація моторної функції травного каналу, розлади вегетативної нервової системи та вісцерочутливості, значення нервово-психічного фактора, порушення гормональної регуляції і дисбаланс нейромедіаторів. Останній чинник привертає до себе особливу увагу з огляду на можливі розлади у гормональній регуляторній системі мелатонін-лептин-грелін, провідну роль у якій відіграє мелатонін. Ця система відповідальна за регуляцію харчової поведінки, психічну адаптацію, підтримання стабільної маси тіла, координацію моторної, секреторної та бар'єрної функцій шлунково-кишкового тракту [12-20].

Окремою проблемою є лікування ФД в аспекті поєднаної патології. Донині не розроблено стандартних схем терапії ФД у поєднанні з НМТ, що дозволяли б коригувати загальні ланки патогенезу, з доведеними профілями безпечності та ефективності. Лікування ФД зазвичай проводять без урахування маси тіла, а методи корекції маси тіла є симптоматичними і не спрямовані на відновлення гормонального балансу. Одним з можливих вирішень патогенетичного підходу до лікування цієї поєднаної патології можуть стати препарати мелатоніну.

Враховуючи наведене вище, **за мету дослідження** було обрано вивчення впливу препарату мелатоніну Віта-мелатонін (ВАТ «Київський вітамінний завод») на клінічний, гормональний та психосоматичний статус при ФД у хворих з НМТ та оцінка ефективності і безпечності його застосування як засобу патогенетичної терапії при поєднанні ФД з НМТ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 62 хворих на *Helicobacter pylori*-негативну ФД з НМТ, які мали індекс маси тіла (ІМТ) від 25 до 29,9 кг/м² (15 чоловіків та 47 жінок). До дослідження не залучали пацієнтів за наявності хоча б одного з наведених нижче критеріїв: вік старше 60 років; хелікобактерний гастрит, порушення вуглеводного обміну, артеріальна гіпертензія II–III ступеня, ішемічна хвороба серця, онкологічні захворювання, органічні психічні захворювання, період вагітності та лактації, з огляду на те, за цих захворювань та станів доведено порушення обміну мелатоніну.

Відібраних хворих було розподілено на 2 групи для проведення диференційованого лікування. Пацієнтам з 1-ої групи (31 особа) було призначено стандартне лікування ФД відповідно до Римського консенсусу III, 2006 (антисекреторні засоби, зокрема інгібітори протонної помпи, прокінетики, вісцеральні анальгетики, трициклічні антидепресанти в малих дозах). Хворі 2-ої групи (31 особа) додатково до стандартної терапії отримували препарат мелатоніну Віта-мелатонін (ВАТ «Київський вітамінний завод») у дозі 3 мг за 30 хвилин до звичного для них часу засинання протягом 3 тижнів.

Контрольну групу становили практично здорові люди з нормальною масою тіла (31 особа — 8 чоловіків та 23 жінки).

Для кількісної оцінки суб'єктивного стану хворих визначали вираженість клінічних симптомів гастроінтестинальних розладів за стандартизованою шкалою GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale — self-administered version, Dimenas E. et al., 1988), що застосовується для об'єктивізації ступеня інтенсивності симптоматики у хворих на захворювання травного каналу, зокрема ГЕРХ, ФРШК, пептичну виразку, запальні захворювання кишечника [21].

Для оцінки психологічного статусу визначали рівень алекситимії (А) в балах за Торонтською алекситимічною шкалою (TAS-20), рівень депресії (Д) у балах за опитувальником Бека, ситуативної (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) у балах за опитувальником Спілбергера-Ханіна.

Вміст мелатоніну в організмі оцінювали за величиною добової екскреції метаболіту мелатоніну — 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) — у ранковій сечі імуноферментним методом за допомогою стандартного набору реактивів фірми Buhlmann (Швейцарія). Враховуючи мінливість рівня мелатоніну у жінок залежно від фази менструального циклу, забір сечі здійснювали у 1-й фазі циклу, коли його коливання мінімальні. У сироватці крові за методом імуноферментного аналізу визначали рівень лептину за допомогою стандартного набору реактивів фірми DRG (Німеччина) та рівень загального греліну за допомогою стандартного набору реактивів фірми DSL (США).

Клінічний, психологічний та ней рогормональний статуси досліджували двічі: до початку лікування та за 1 місяць від призначення диференційованої терапії. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета прикладних програм «SPSS 13.0 for Windows». Для груп обчислювали середні значення показників та їх стандартні помилки ($M \pm m$, де M — середня величина, m — її стандартна помилка). Для порівняння середніх величин використовували непараметричні критерії Манна-Уїтні та Краскела-Уоллеса для незалежних вибірок. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (r). Вірогідність змін показників до та після лікування оцінювали за непараметричним критерієм Уїлкоксона для зв'язаних вибірок. Вірогідними вважали результати, для яких рівень значущості (P) не перевищував 0,05.

Результати та їх обговорення

Кількісна оцінка суб'єктивного стану хворих за шкалою GSRS відрізнялась залежно від наявності супутніх функціональних кишкових розладів у вигляді синдрому подразненого кишечника (СПК): у хворих з ознаками ФД і без ознак СПК (32 пацієнти) середній бал за шкалою GSRS до лікування становив $7,9 \pm 1,8$ балів, у хворих на ФД з ознаками СПК, тобто з формуванням overlap-синдрому (30 осіб), середній бал за шкалою GSRS до лікування становив $12,3 \pm 1,6$ балів за рахунок додаткових балів за запитаннями шкали

щодо пасажу випорожнень. У загальній групі хворих на ФД без урахування наявності overlap-синдрому з СПК середній бал за шкалою GSRS до лікування дорівнював $9,2 \pm 1,4$ балам.

Результати опитування хворих на ФД та осіб з контрольної групи щодо психометричних показників представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати опитування на А, Д, ОТ, СТ за стандартними опитувальниками

Г рупа	А, бали	Д, бали	ОТ, бали	СТ, бали
Хворі на ФД з НМТ	$68,0 \pm 1,0$	$10,7 \pm 0,7$	$53,3 \pm 1,0$	$48,5 \pm 1,1$
Контроль	$54,1 \pm 1,5$	$2,4 \pm 0,4$	$43,5 \pm 1,0$	$36,1 \pm 1,1$
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Таким чином, рівень показників А, Д, СТ та ОТ у хворих на ФД з НМТ виявився вірогідно вищим ніж у контролі.

Між усіма психометричними характеристиками виявлено вірогідні прямі кореляційні зв'язки ($p < 0,01$), що вказує на формування єдиного синдрому психічної дезадаптації.

Також виявлено пряму кореляцію між психометричними показниками та суб'єктивною оцінкою хворими клінічних ознак за шкалою GSRS.

Дослідження концентрацій нейрогормонів також виявило вірогідні відмінності між групами (табл. 2).

Таблиця 2. Концентрації нейрогормонів у сечі та сироватці крові

Г рупа	6-COM сечі, нг/мл	Лептин сироватки крові, нг/мл	Грелін сироватки крові, пг/мл
Хворі на ФД з НМТ	$14,4 \pm 0,8$	$25,1 \pm 2,1$	$103,0 \pm 5,4$
Контроль	$30,5 \pm 2,9$	$9,9 \pm 1,3$	$159,2 \pm 23,5$
P	< 0,001	< 0,001	< 0,05

Таким чином, рівень екскреції 6-COM у хворих на ФД з НМТ виявився вірогідно нижчим порівняно з контролем. Те саме стосувалося і концентрації лептину в сироватці крові. Щодо концентрації греліну в сироватці крові, у хворих на ФД з НМТ вона було вірогідно нижчою ніж у здорових осіб.

Через 1 місяць після призначення лікування усі показники було досліджено повторно. Результати дослідження клінічних та психометричних показників після лікування наведено у таблиці 3.

Вірогідність покращання клінічного статусу за шкалою GSRS у 2-й підгрупі не відрізнялась для хворих з overlap-синдромом ФД-СПК та ізольованими ознаками ФД, тоді як у 1-й підгрупі на тлі стандартної терапії у хворих на overlap-синдром ФД-СПК результати лікування були вірогідно гіршими.

Щодо психометричних показників, лікування Віта-мелатоніном максимально впливає на рівень А порівняно зі стандартними схемами лікування, що зазвичай містять малі дози анксиолітиків та антидепресантів, здатні певною мірою зменшувати рівні СТ та Д, але не А. Проте саме високий рівень А визнано вірогідним та надійним предиктором неефективності стандартного лікування [22, 23].

Таблиця 3. Клінічні та психометричні показники до та після лікування

Показник	Підгрупа хворих	До лікування	Після лікування	Рівень значущості
GSRS	1-а	9,6±1,7	5,1±1,4	P<0,05
	2-а	9,2±1,5	2,6±1,2	P<0,01
А	1-а	68,6±1,5	68,0±1,2	P=0,953
	2-а	67,5±1,4	60,6±1,1	P<0,001
Д	1-а	10,3±0,8	8,7±0,5	P=0,069
	2-а	11,1±1,1	8,4±0,5	P<0,01
СТ	1-а	50,4±1,9	46,8±1,1	P=0,065
	2-а	46,5±1,3	43,8±0,9	P<0,01

Після лікування з додаванням Віта-мелатоніну у 2-й підгрупі також відбулися вірогідні зміни вмісту гормонів з наближенням до такого у здорових осіб: підвищення рівнів 6-СОМ та греліну, зниження рівню лептину (табл. 4).

Таблиця 4. Рівень гормонів до та після лікування

Гормон	Підгрупа хворих	До лікування	Після лікування	Рівень значущості
6-СОМ	1-а	14,6±1,2	16,5±0,9	P=0,051
	2-а	14,5±1,1	37,4±2,7	P<0,001
лептин	1-а	22,6±2,0	22,2±1,3	P=0,746
	2-а	27,7±3,7	16,9±1,8	P<0,001
грелін	1-а	97,6±7,4	111,6±5,6	P=0,055
	2-а	108,3±8,0	143,5±8,2	P<0,05

Рівень 6-СОМ та греліну у пацієнтів 2-ї групи після лікування вірогідно не відрізнявся від показників контрольної групи (табл. 5). Рівень лептину після лікування з додаванням Віта-мелатоніну залишався вірогідно вищим порівняно зі здоровими особами, що можна пояснити вагомим прямим кореляційним зв'язком концентрації лептину в сироватці з ІМТ.

Таблиця 5. Рівень гормонів після лікування Віта-мелатоніном

Гормон	Контроль	2-а підгрупа	Рівень значущості
6-СОМ	30,5±2,9	37,4±2,7	P=0,090
лептин	9,9±1,3	16,9±1,8	P<0,01
грелін	159,2±23,5	143,5±8,2	P=0,559

При обчисленні ступеня змін концентрації гормонів виявлено, що після лікування із включенням Віта-мелатоніну рівень лептину знизився в середньому на 29,0±6,9%, екскреція 6-СОМ збільшилася на 223,4±65,2%, а концентрація греліну підвищилась на 64,9±18,7%.

Після стандартного лікування рівень лептину збільшився в середньому на 7,4±4,9%, 6-СОМ — на 30,5±10,1%, греліну — на 31,6±10,2%.

Тобто, при включенні до стандартної схеми терапії Віта-мелатоніну лептин та 6-СОМ змінюються у вірогідно більшому ступені (P<0,001 та P<0,01, відповідно), різниця в зміні греліну не є вірогідною, що можна пояснити впливом на рівень греліну, крім Віта-мелатоніну, препаратів з прокінетичною дією, що входять до стандартної схеми лікування ФД.

Протягом усього курсу лікування пацієнти відмічали гарну переносимість препарату Віта-мелатонін. У перші дні лікування 3 пацієнтів відчували підвищену сонливість у ранкові

години, що не було показанням для відміни засобу. Протягом першого тижня лікування вказані побічні ефекти минули і не поновлювались упродовж решти курсу. При спостереженні хворих під час лікування Віта-мелатоніном не було зафіксовано відхилень в об'єктивному статусі або зміни лабораторних показників з боку печінки та нирок.

Висновки

1. Завдяки включенню препарату Віта-мелатонін до стандартної схеми лікування у хворих на ФД з НМТ виявлено вірогідне покращання психосоматичного та нейрогормонального статусу порівняно з пацієнтами, які отримували стандартну терапію.
2. Препарат Віта-мелатонін може використовуватись як безпечний засіб патогенетичної терапії синдрому взаємного обтяження при поєднанні ФД з НМТ.
3. Згідно з отриманими результатами перспективним напрямом подальших досліджень є визначення прогностичних ознак неефективності стандартної терапії ФД у хворих з НМТ та формулювання критеріїв достатньої ефективності призначеної диференційованої патогенетичної терапії з використанням препаратів, що містять мелатонін.

Література

1. Давиденко Н.В., Смирнова І.П., Горбась І.М., Кваша О.А. Проблема ожиріння в Україні//Журн. практ. лікаря. — 2002. — №1. — С. 81–85.
2. Харченко Н.В., Анохина Г.А. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению// Сучасна гастроентерол. — 2002. — №4. — С. 4–12.
3. Каминский А. Ожирение: эпидемиология, риски для здоровья, классификация и формы распределения жировой ткани//Ліки України. — 2005. — №2. — С. 37–41.
4. Xing J., Chen J.D.Z. Alterations of Gastrointestinal Motility in Obesity//Obesity Res. — 2004. — V.12. — P. 1723–1732.
5. Kim D., Camilleri M., Murray J.A. et al. Is There a Role for Gastric Accommodation and Satiety in Asymptomatic Obese People?// Obesity Res. — 2001. — V.9. — P. 655661.
6. Jones M.P. Evaluation and treatment of dyspepsia//Postgraduate Med. J. — 2003. — V.79. — P. 25–29.
7. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders//Gastroenterol. — 2006. — V.130. — P. 1466–1479.
8. Aro P., Ronkainen J., Talley N.J. et al. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study//Gut. — 2005. — V.54. — P. 1377–1383.
9. Talley N.J., Quan C., Jones M.P., Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort//Neurogastroenterol. Motility. — 2004. — №4. — P. 413–419.
10. Molenaar E.A., van Ameijden E.J.C., Grobbee D.E., Numans M.E. Accumulation of comorbidity associated with overweight//Gut. — 2005. — V.54 (Suppl. VII). — P. A232.
11. Каминский А. Ожирение: предрасполагающие факторы//Ліки України. — 2005. — №3. — С. 26–30.
12. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Селиванова А.В. Нейрогуморальные аспекты регуляции энергетического обмена//Терапевт. арх. — 2004. — №12. — С. 75–78.
13. Парфенов А.И. Грелин и пептид YY — регуляторы аппетита и количества потребляемой пищи. Перспективы лечения кахексии и ожирения//Терапевт. арх. — 2005. — №2. — С. 92–94.
14. Резников А.Г. Нейроэндокринные механизмы и экспериментальные модели ожирения (обзор литературы и собственных исследований)//Журн. АМН України. — 2003. — №3. — С. 423–437.
15. Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта//Клинич. мед. — 1999. — №8. — С. 4–9.
16. Sobhani I., Bado A., Vissuzaine C. et al. Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach//Gut. — 2000. — V.47. — P. 178–183.
17. Van der Lely A.J., Tschop M., Heiman M.L. et al. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin//Endocrine Rev. — 2004. — V.25 (3). — P. 426–457.
18. Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V., Maestroni G.J.M. et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal?//FEBS J. — 2006. — V.273. — P. 2813–2838.
19. Messner M., Huether G., Lorf T. et al. Presence of melatonin in the human hepatobiliary-gastrointestinal tract//Life Sci. — 2001. — V.69, №5. — P. 543–551.
20. Peeters T.L. Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functional//Gut. — 2005. — V.54. — P. 16381649.

21. *Headache Research Report. Appendix N: Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).* — Режим доступа: <http://www.meridianinstitute.com/reports/headache/Appendix%20N.pdf>. — Заголовок з екрану.
22. Porcelli P., Bagby R.M., Taylor G.J. et al. *Alexithymia as Predictor of Treatment Outcome in Patients with Functional Gastrointestinal Disorders//Psychosomatic Med.* — 2003. — V.65. — P. 911–918.
23. Провоторов В.М., Чернов Ю.Н., Лышова О.В., Будневский А.В. *Алекситимия // Журн. неврол. и психиатрии.* — 2000. — №6. — С. 66–70.

О.Г. Гапонова

Вита-мелатонин как средство патогенетической терапии синдрома взаимного отягощения при сочетании функциональной диспепсии с избыточной массой тела

Обследовано 62 больных функциональной диспепсией с избыточной массой тела, из которых 31 больной получал стандартную терапию функциональной диспепсии, 31 больной дополнительно к стандартной терапии получал Вита-мелатонин (ОАО «Киевский витаминный завод») в дозе 3 мг за 30 минут до сна в течение 3 недель. До и после лечения у больных изучены уровни 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче, лептина и грелина в сыворотке крови, клинические и психометрические показатели. В результате применения Вита-мелатонина выявлено достоверное улучшение клинического (снижение суммарного балла по шкале GSRS), психосоматического (снижение показателей алекситимии, депрессии, ситуативной тревожности) и нейрогормонального статуса (повышение уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина, концентрации общего грелина, снижение концентрации лептина) по сравнению со стандартной схемой лечения функциональной диспепсии. Препарат Вита-мелатонин может использоваться в качестве безопасного средства патогенетической терапии синдрома взаимного отягощения при сочетании функциональной диспепсии с избыточной массой тела.

Ключевые слова: 6-сульфатоксимелатонин, лептин, грелин, алекситимия, депрессия, личностная тревожность, ситуативная тревожность, Вита-мелатонин.

О.Г. Гапонова

Vita-melatonin in the pathogenetic therapy of functional dyspepsia in overweight patients which forming an overburdening syndrome

62 overweight patients with functional dyspepsia were examined. They were divided into 2 equal groups: first of them was treated by standard therapy of functional dyspepsia; the second one was additionally managed by Vita-melatonin (made by Public corporation «Kyiv vitamin factory») in the dose of 3 mg taken by mouth 30 minutes prior to sleep time during 3 weeks. Urine 6-sulfatoxymelatonin, serum leptin and ghrelin levels were measured before and after treatment; patients were also assessed with the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), alexythymia, depression and anxiety scales. Additional management of Vita-melatonin resulted in significant improvement of clinical (decrease of total GSRS score) psychosomatic (decrease of alexythymia, depression and anxiety scores) and neurohormonal characteristics (increase of urine 6-sulfatoxymelatonin excretion and serum total ghrelin levels, decrease of serum leptin level) in comparison with standard therapy of functional dyspepsia. Vita-melatonin should be used as safety agent of pathogenetic therapy functional dyspepsia in overweight patients, who have an overburdening syndrome.

Keywords: 6-sulfatoksimeatonin, leptin, ghrelin, alexithymia, depression, trait anxiety, situational anxiety, Vita-melatonin.