

№ 4 // 2019

ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

DOI: 10.30978/UTJ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне спеціалізоване видання
терапевтів і сімейних лікарів**

Журнал включено
до Переліку наукових фахових видань України з медичних наук
Додаток 8 до наказу Міністерства освіти і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах
та спеціалізованих каталогах Index Copernicus, Google Scholar,
Science Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing
Services, ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, ПІНЦ

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
«Україніка наукова» Національної бібліотеки України
імені В.І. Вернадського, «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

www.utj.com.ua
www.vitapol.com.ua

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Київ // 2019

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Головний редактор Г.Д. Фадєєнко

Редакційна колегія

Абрагамович О.О. (Львів)
Бабак О.Я. (Харків) (науковий редактор)
Біловол О.М. (Харків)
Гаргін В.В. (Харків)
Гріднев О.Є. (Харків)
Денисенко В.П. (Харків)
Дикун І. (Дукун І.) (Ессен, Німеччина)
Железнякова Н.М. (Харків)
Ісаєва Г.С. (Харків)
Іщейкін К.Є. (Полтава)
Коваль С.М. (Харків)

Колеснікова О.В. (Харків)
(заступник головного редактора)
Копиця М.П. (Харків)
Крахмалова О.О. (Харків)
Наркевич Криштоф (Польща)
Несен А.О. (Харків)
Рудик Ю.С. (Харків)
Серік С.А. (Харків)
Синяченко О.В. (Лиман)
Топчій І.І. (Харків)
Чернишов В.А. (Харків)

Засновники

Державна установа
«Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України»,
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України

Протокол № 9 від 29.10.2019 р.

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5460 від 15.08.2017 р.

Комп'ютерна верстка

А.В. Корженівська

Періодичність

4 рази на рік

Друк

ТОВ «Друкарня „Рута“»
м. Кам'янець-Подільський,
вул. Руслана Коношенка, 1
(ДК № 4060 від 29.04.2011 р.)

Підписано до друку 11.12.2019 р.

Ум. друк. арк. 10,92

Формат 60 × 84/8. Папір офсет.,
безкислотний ☺

Друк офсет. Замовлення № 4-19Т

Тираж 1000 прим.

Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ,
вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефон

(044) 298-00-60, (044) 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com

Передплатний індекс 21931

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© Український терапевтичний журнал, 2019

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2019

www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua

Вплив пролактину на результати ехокардіографії та добового мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в динаміці лікування

Мета роботи – встановити вплив комплексної терапії з додаванням мельдонію на результати ехокардіографії, добового мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу (ДМП-рН-М) стравоходу та рівень пролактину (ПЛ) сироватки крові у хворих на стабільну стенокардію напруги (ССН) та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) за умов коморбідності.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 88 хворих на ССН I–II функціонального класу (ФК) із коморбідною ендоскопічно позитивною ГЕРХ, яких поділили на дві групи: у першій (43 особи) отримували лікування: антиагрегант (клопідогрел), β -адреноблокатор (бісопролол), статин (аторвастатин), пролонгований донатор азоту та нітрогліцерин при нападах стенокардії, інгібітор протонної помпи (рабепразол), прокінетик (домперидон) та антацид за потреби; пацієнти другої групи (45 осіб) отримували базисну терапію ССН та ГЕРХ, за виключенням прокінетиків та донаторів азоту, лише нітрогліцерин за потреби та додатково мельдоній, капсули 500 мг, 2 рази на добу протягом 30 днів. Усім хворим, включеним у дослідження, проводили ехокардіографію, ДМП-рН-М стравоходу та визначали рівень ПЛ сироватки крові до та на 30-й день лікування.

Результати та обговорення. ПЛ сироватки крові хворих на ССН із коморбідною ГЕРХ залишається на високому рівні за умови прийому прокінетика й негативно впливає на загальну скоротливу здатність міокарда лівого шлуночка (ЛШ), регрес езофагіту. Підтвердженням є зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,73$) між рівнем ПЛ сироватки крові та фракцією викиду (ФВ) ЛШ; індексом MNBI (mean nocturnal baseline impedance, середній нічний базальний імпеданс) $r = -0,71$ у першій групі та $r = -0,7$ у другій. На тлі корекції базисної терапії ССН та ГЕРХ із відміною прийому прокінетика та додатковим призначенням мельдонію ми спостерігали статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження рівня ПЛ (OR = 3,9609; 95% ДІ 1,1761–13,3398; $p < 0,0263$), зменшення загальної кількості рефлюксів за добу (OR = 14,1; 95% ДІ 4,9739–40,2144; $p < 0,0001$) ($p < 0,05$), зростання індексів PSPW (postreflux swallow-induced peristaltic wave; пострефлюксна хвиля, індукована ковтком) (OR = 3,9; 95% ДІ 1,5845–9,4767; $p < 0,003$) ($p < 0,05$); MNBI ($p < 0,05$) та ФВ ЛШ (OR = 4,2; 95% ДІ 1,4802–12,2029; $p = 0,0072$) ($p < 0,05$) порівняно з першою групою.

Висновки. Отже, корекція базисної терапії ССН та ГЕРХ із відміною прийому прокінетика та додатковим застосуванням мельдонію призводить до зниження рівня пролактину сироватки крові, рівень якого перебуває у тісній кореляційній залежності з основними показниками ЕхоКГ та ДМП-рН-М, що проявляється у посиленні загальної скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка, нижнього стравохідного сфінктера, підвищенні кінетичної функції стравоходу та покращенні регенераторних можливостей його слизової оболонки.

Ключові слова:

стабільна стенокардія напруги, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, пролактин, ехокардіографія.



**О.С. Хухліна,
А.А. Антонів,
В.Ю. Дрозд**

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Антонів Альона Андріївна
к. мед. н., асист. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

58000, м. Чернівці,
вул. С. Наливайка, 4
Тел. (099) 232-18-61
E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
27 жовтня 2019 р.

Для близько третини пацієнтів літнього віку із захворюваннями міокарда характерні симптоми депресії та тривоги [14, 15]. Наявність депресивної симптоматики у пацієнтів із стабільною стенокардією напруги (ССН) є потужним незалежним фактором зростання частоти госпіталізацій, підвищення ризику смерті, зниження показників виживання, ефективності реабілітаційних програм [15, 29]. Одним з найпоширеніших коморбідних захворювань ішемічної хвороби серця (ІХС) є гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [12, 13, 21]. Поширеність ГЕРХ зростає із збільшенням віку респондентів. Тому у літніх людей ГЕРХ являє собою не лише самотійну гастроентерологічну проблему, а й фактор ускладнення діагностики та лікування ІХС [4, 11], і навпаки.

Взаємозв'язок стресу, тривоги і депресії у пацієнтів із серцево-судинними патологіями давно відомий. Подібні розлади є однією з причин значного зниження якості життя хворих, їх працездатності та прихильності до лікування. Одним із основних посередників та, відповідно, індикаторів як гострого, так і хронічного стресу є гормон пролактин (ПЛ) [27, 29, 30]. Він виділяється разом з іншими гормонами гіпофіза у відповідь на вплив того чи іншого стрес-фактора та виконує протекторний ефект, змінюючи нейрональну кооперацію. Транзиторне зростання рівня ПЛ є фізіологічною реакцією на стресовий чинник, але якщо чинник є постійним або повторюваним, рівень ПЛ може залишатися довгий час на високому рівні через виснаження гальмівних механізмів контролю його рівня. ПЛ секретується безперервно за умов дефіциту дофаміну [25], рівень якого знижується в умовах хронічного стресу. На тлі підвищеного рівня ПЛ зростає у крові вміст гормону вазоінгібіну — продукту протеолітичного розщеплення ПЛ, який втрачає можливість взаємодіяти із ПЛ-рецепторами, але пригнічує ангиогенез, неоваскуляризацію, звужує просвіт та прохідність судин, сприяючи виникненню чи прогресуванню ендотеліальної дисфункції (ЕД) [5, 28, 31]. В умовах хронічного стресу підвищені рівні ПЛ стимулюють функціональну активність фібробластів у міокарді, на поверхні яких експресується рецептор до ПЛ, що призводить до виникнення кардіосклерозу та аритмій. Довготривала гіперпролактинемія може посилювати агрегацію тромбоцитів, викликати дисліпідемію [24, 26], посилювати негативний вплив оксидативного та нітрозитивного стресу [26], що в кінцевому результаті призведе до виникнення або посилення виявів ЕД. Встановлено й інгібуючий вплив гіперпролактинемії

на проліферацію та регенераторні властивості епітелію шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Хронічний стрес провокує персистенцію гіпералгезії запалених ділянок ШКТ, що може посилювати вияви психологічної депресії внаслідок стимуляції сприйняття та відчуття фізичного болю та дискомфорту за грудниною. Зростання вмісту в крові ПЛ у межах 25–80 нг/мл є наслідком стрес-індукції [7]. Аналіз проведених досліджень показує, що низька концентрація ПЛ викликає регіональну вазоконстрикцію у міокарді через гальмування NO-опосередкованої вазодилатації, в той час як висока концентрація ПЛ (> 100 нг/мл) індукує системну депресорну активність у серці [22]. Отже, довготривала гіперпролактинемія може свідчити про перебування людини в умовах хронічного стресу. Окрім цього, однією з причин зростання рівня ПЛ сироватки крові може бути вживання прокінетиків, що впливають на дофамінову ланку регуляції моторики ШКТ і застосовуються з метою усунення гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР), хоча Комітет фармакологічного нагляду Європейського агентства лікарських засобів рекомендує використовувати домперидон лише для полегшення симптомів нудоти та блювання, обмежуючи дозу до 30 мг/добу, тривалістю до 1 тиж та забороняє використовувати цей препарат для усунення симптомів здуття та печії [17]. Зростання рівня ПЛ у крові пацієнтів із ССН, на нашу думку, зумовлене постійним перебуванням хворих в умовах як психологічного (усвідомлення наявності захворювання, потреба в постійному прийомі медикаментів, регулярному відвідуванні терапевта та/або кардіолога, постійному контролю захворювання та страх наступного нападу загруднинного болю, страх смерті), так і фізичного стресу (біль за грудниною). За умов коморбідної ГЕРХ кількість як психологічних (усвідомлення наявності двох патологій, тривожні та нав'язливі думки про можливу ятрогенну дію ліків, вживання великої кількості медикаментів), так і фізіологічних стресорів зростає за рахунок клінічних виявів захворювання (печія, регургітація кислим, дисфагія, одиофагія, біль за грудниною, який може імітувати напад стенокардії, тощо) [32]. Усі вищевказані чинники можуть призводити до виникнення гіперпролактинемії.

Поряд із препаратами, які впливають на гемодинамічні параметри, все більше уваги приділяється засобам, здатним впливати на клітинний метаболізм ішемізованих м'язів та поліпшувати виживання клітин в умовах гіпоксії. Одним з таких медикаментозних засобів є мельдоній, ефективність якого ми апробували.

Мета роботи — встановити вплив комплексної терапії з додаванням мельдонію на результати ехокардіографії, добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу (ДМП-рН-М) та рівень ПЛ сироватки крові у хворих на ССН та ГЕРХ за умов коморбідності.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 88 хворих на стабільну стенокардію напруги I–II функціонального класу (ФК) із коморбідною ендоскопічно позитивною ГЕРХ (А, В, С за Лос-Анджелеською класифікацією), яких розподілили на дві репрезентативні групи. У першій групі (43 особи) отримували лікування ССН згідно з рекомендаціями [2]: антиагрегант (клопидогрел), β -адреноблокатор (бісопролол), статин (аторвастатин), пролонгований донатор азоту (іzosорбід у мононітраті) та нітрогліцерин при нападах стенокардії; лікування ГЕРХ [3]: інгібітор протонної помпи (ІПП) (рабепразол), прокінетик (домперидон) та антацид за потреби. Пацієнти другої групи (45 осіб) отримували аналогічну базисну терапію ССН та ГЕРХ, за виключенням прокінетиків і пролонгованих нітратів, і додатково мельдоній («Вазонат»), капсули 500 мг, 2 рази на добу протягом 30 днів. Усі препарати призначалися у середніх терапевтичних дозах. Вік хворих коливався в межах 48–79 років. Діагноз ССН та ГЕРХ встановлювали згідно з наказами МОЗ України № 152 від 02.03.2016 [21], № 943 від 31.10.2013 [3] з урахуванням рекомендацій Ліонського консенсусу [23]. Усім хворим, включеним у дослідження, визначали морфофункціональний стан міокарда лівого шлуночка (ЛШ), його скоротливу функцію за допомогою трансторакального ехокардіографічного дослідження згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з кардіоваскулярної візуалізації [1, 20] до лікування та на 30-й день лікування за допомогою ультразвукового сканера AU-4 Idea (Biomedica, Італія). Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за показниками: кінцево-сistolічний розмір (КСР), кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-сistolічний об'єм (КСО). У положенні хворого на лівому боці визначали параметри систолічної функції. КДО та КСО ЛШ розраховували за біплановим методом дисків (Simpson) на підставі обведення контуру ендокарда й індексували за площею поверхні тіла. Фракцію викиду (ФВ) ЛШ, яка відображає його загальну скоротливість, розраховували за формулою Н. Feigenbaum [18]:

$$\text{КСО} - \text{КСР} / \text{КСО} \cdot 100\%$$

Також хворим було проведено ДМП-рН-М стравоходу до лікування та через 30 днів з моменту його початку за допомогою ацидогастрографа АГ-1рН-М, реєстратора 4рН-Z та мікрозонда ПЕ 2рН-5Z (ТОВ «Старт», Вінниця). Оскільки реєстрація за допомогою ДМП-рН-М усіх ретроградних болюсів у стравохід корелює з частотою спонтанної релаксації незрілого стравохідного сфінктера (НСС), за допомогою цього методу діагностики ми оцінювали функціональну здатність НСС. Обчислювали індекс DeMeester на основі шести стандартних параметрів [16]. Окрім цього, за допомогою імпедансу визначали загальну кількість рефлюксів за добу (незалежно від їх рН), обчислювали індекси PSPW (postreflux swallow-induced peristaltic wave; пострефлюксна хвиля, індукована ковтком), який відображає хімічний кліренс стравоходу (його кінетичну функцію), та MNBI (mean nocturnal baseline impedance, середній нічний базальний імпеданс), який оцінює цілісність слизової оболонки стравоходу [6, 19].

Окрім інструментальних методів дослідження, хворим проводили визначення сироваткового рівня ПЛ методом імунолюмінесцентного аналізу типу «сендвіч» у навчально-науковій лабораторії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». Забір крові для визначення рівня ПЛ здійснювали у ранковій годині, одразу після сну, з ліктьової вени, у мінімально стресових умовах. Верхньою межею норми вмісту в крові ПЛ вважали середнє значення між верхньою межею норми чоловіків та жінок, яка становить 22,5 нг/мл [7]. Усі жінки, які брали участь у дослідженні, перебували в постклімактеричному періоді.

Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора Intel Core i5-760 за допомогою програм Microsoft Excel 2013 та MedCalc® 12.5.0.0 (MedCalc software bvba, Holland) з обчисленням середньої арифметичної величини, її стандартної похибки. Дані представлені у вигляді $M \pm m$. Достовірними вважали відмінності при рівні значущості $p < 0,05$. Кореляційний та регресійний аналізи проводили між усіма досліджуваними показниками відповідно до закону їх розподілу за допомогою програми MedCalc. Обчислювали коефіцієнт кореляції Пірсона (r) та його достовірність (p). При коефіцієнті лінійної кореляції, що дорівнював 0, — зв'язок відсутній, 0–0,3 — слабка кореляція, 0,3–0,7 — зв'язок середньої сили, а інтервал 0,7–1,0 вказував на значну кореляційну взаємодію. Ступінь відношення шансів визначали згідно із стандартною методикою [8].

Таблиця 1. Результати ДМІІ-рН-М стравоходу хворих на ССН та ГЕРХ (М ± m)

Показник	Перша група (n = 43)		Друга група (n = 45)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
DeMeester	28,66 ± 0,43	18,81 ± 0,43*	28,76 ± 0,44	14,06 ± 0,37**
Загальна кількість рефлюксів, n	136,74 ± 3,55	97,14 ± 3,69*	136,38 ± 2,88	76,74 ± 3,82**
PSPW, %	37,21 ± 2,53	43,67 ± 2,10	38,53 ± 2,17	62,47 ± 2,30**
MNBI, Ом	1303,90 ± 50,2	1561,42 ± 52,7	1313,30 ± 46,51	2038,62 ± 56,31**

Примітка. * – відмінності достовірні у порівнянні з результатом до лікування ($p < 0,05$); ** – відмінності достовірні у порівнянні з результатом першої групи хворих після проведеного лікування ($p < 0,05$). Так само в табл. 2.

Визначали відношення шансів (odds ratio (OR)), довірчий інтервал 95% (confidence interval (CI)), рівень значущості (p). При цьому, якщо OR = 1, то шанси для обох груп є рівними; якщо OR > 1, то шанс для першої групи більше за шанс для другої; якщо OR < 1, шанс для першої групи менший за шанс для другої. Коефіцієнт шансів вважали статистично значущим при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та обговорення

До лікування у пацієнтів двох груп дослідження було встановлено рівнозначні ознаки наявності патологічного рефлюксу, зниження скоротливої здатності нижнього стравохідного сфінктера та його кінетичної функції, ознаки запального ураження слизової оболонки стравоходу (за рівнем індексу MNBI та ендоскопічним дослідженням) [10]; підвищений рівень ПЛ [32] та зниження загальної скоротливої здатності міокарда (табл. 1, 2). На 30-й день лікування ми отримали наступні результати ДМІІ-рН-М (див. табл. 1). Середнє значення показників рН-моніторингу пацієнтів другої групи були достовірно вищим, ніж аналогічні показники пацієнтів першої групи. Підтвердженням цього є показник DeMeester, який у другій групі дослідження знизився у 2,05 разу порівняно з результатом до лікування та був у 1,3 разу ($p < 0,05$) нижчим у порівнянні з результатом після лікування у пацієнтів першої групи. Щодо показників, отриманих за допомогою імпедансометрії, було виявлено значну динаміку показника загальної кількості рефлюксів за добу, середнє

значення якого у пацієнтів другої групи знизилося в 1,78 разу та було статистично достовірно нижчим ($p < 0,05$) у 1,2 разу за тотожний показник у пацієнтів першої групи, а OR при цьому становило 14,1 (95% ДІ [4,9739–40,2144]; $p < 0,0001$). Індекс PSPW у другій групі на 30-й день лікування досяг рівня норми, при цьому лише базисна терапія у пацієнтів першої групи не дозволила навіть наблизитися до нормально-го рівня. Було встановлено істотну достовірну міжгрупову різницю індексу PSPW у 1,4 разу після лікування ($p < 0,05$). Динаміка зростання цього показника у другій групі становила 3,9 разу, при цьому OR = 3,9; 95% ДІ [1,5845–9,4767]; $p < 0,003$, що свідчить про статистично значущий шанс зростання кінетичної функції стравоходу за умови прийому мельдонію з відміною нітратів та прокінетиків, у порівнянні з результатом першої групи. Рівень середнього нічного базального імпедансу в другій групі зріс на 30-й день лікування у 1,6 разу від попереднього та практично досяг показника норми, що відображає зменшення ознак запального процесу в слизовій оболонці стравоходу.

Водночас значення даного показника у пацієнтів першої групи зросло у 1,2 разу від попереднього результату моніторингу та було статистично достовірно нижчим у 1,2 разу ($p < 0,05$) за той самий показник пацієнтів, що додатково приймали мельдоній.

За результатами ЕхоКГ хворих у динаміці лікування було встановлено загалом зростання середнього значення глобальної скоротливої функції ЛШ серед пацієнтів обох груп дослід-

Таблиця 2. Показники скоротливої здатності лівого шлуночка за даними ехокардіографії та рівня пролактину хворих двох груп дослідження в динаміці лікування (М ± m)

Показник	Перша група (n = 43)		Друга група (n = 45)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КДР, см	4,27 ± 0,06	4,34 ± 0,05	4,30 ± 0,05	4,53 ± 0,06**
КСР, см	3,78 ± 0,07	3,74 ± 0,07	3,79 ± 0,08	3,66 ± 0,07
КДО, мл	83,1 ± 2,77	85,8 ± 2,6	84,5 ± 2,57	95,3 ± 2,7*
КСО, мл	41,9 ± 1,44	41,1 ± 1,42	42,8 ± 1,86	39,76 ± 1,7
ФВ, %	47,8 ± 0,5	49,8 ± 0,3*	47,9 ± 0,6	57,1 ± 0,4**
ПЛ, нг/мл	58,1 ± 2,72	36,67 ± 2,11*	58,4 ± 3,08	27,79 ± 1,54**

Таблиця 3. Відношення шансів зниження рівня ПЛ сироватки крові хворих на ССН та ГЕРХ першої та другої груп на 30-й день лікування

Параметр	Показник
Відношення шансів	3,9609
95 % ДІ	1,1761—13,3398
Рівень значущості	$p < 0,0263$

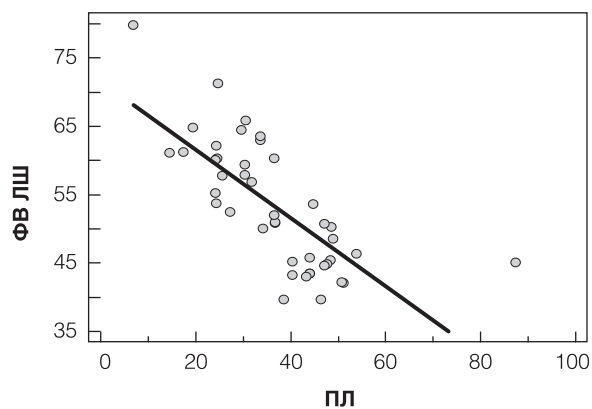


Рис. 1. Кореляційний аналіз рівня ПЛ сироватки крові та ФВ ЛШ хворих першої групи ($n = 43$) на 30-й день лікування

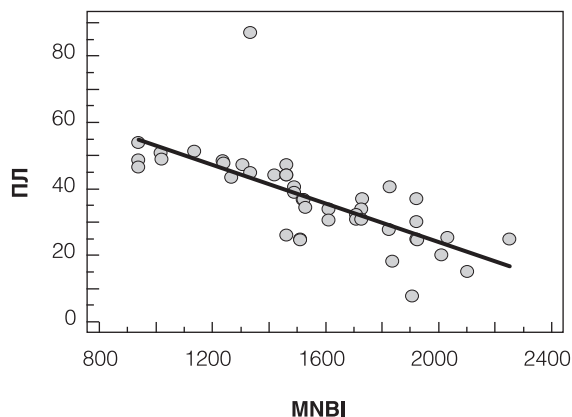


Рис. 2. Кореляційний аналіз рівня ПЛ сироватки крові та MNBI хворих першої групи ($n = 43$) на 30-й день лікування

ження (див. табл. 2). Але середнє значення ФВ ЛШ хворих другої групи було статистично достовірно вищим ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у хворих, які приймали прокінетик та нітрат. Аналіз отриманих результатів ФВ ЛШ за теорією шансів хворих обох груп на 30-й день лікування показав, що $OR = 4,2$; 95% ДІ [1,4802—12,2029]; $p = 0,0072$, що свідчить про те, що шанс зростання ФВ ЛШ у 4,2 рази вищий у групі пацієнтів, які не приймали прокінетик і пролонгований нітрат, натомість додатково застосовували мельдоній.

На 30-й день лікування рівень ПЛ сироватки крові також зазнав змін. Так, у першій групі середнє його значення зменшилося в 1,6 разу, а у другій — у 2,1 разу, при цьому міжгрупова різниця зниження від початкового рівня становила 1,2 разу на користь результату групи, яка не приймала домперидон ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

Аналізуючи шанс зниження рівня ПЛ до показника норми, за умови відсутності прийому прокінетика — антагоніста дофамінових рецепторів, він був у 4,0 рази вищим у другій групі в порівнянні з першою (табл. 3). Встановлено, що підвищення рівня ПЛ негативно впливає на скоротливу здатність міокарда ЛШ, адже нами було встановлено високий негативний кореляційний зв'язок між ПЛ сироватки крові та ФВ ЛШ у першій групі на 30-й день лікування ($r = -0,73$) (рис. 1).

За умови відміни домперидону у другій групі наявність кореляційного зв'язку між ПЛ та ФВ ЛШ зберігалася ($r = -0,71$), хоча рівень ПЛ й статистично значуще знижувався в порівнянні з першою групою, що підтверджує взаємозв'язок між рівнем ПЛ сироватки крові та ФВ ЛШ. Високий рівень ПЛ на тлі лікування прокінетиками негативно впливає на регрес запального ураження стравоходу, підтвердженням чого є встановлений нами кореляційний негативний сильний зв'язок між рівнем ПЛ сироватки крові та індексом MNBI ($r = -0,71$) (рис. 2), а відміна прийому прокінетика та додаткове призначення мельдонію призводить до зростання пролактинзалежного ($r = -0,7$) індексу MNBI, що свідчить про позитивний вплив запропонованої схеми лікування на регрес ознак езофагіту за даними ДМП-рН-М.

Отже, нами було встановлено, що прийом хворими на ССН та ГЕРХ прокінетиків призводить до того, що гіперпролактинемія, яка була виявлена до лікування, залишається на високому рівні й на 30-й день лікування, а підвищення рівня ПЛ негативно впливає на загальну скоротливу здатність міокарда ЛШ. Даний факт підтверджує встановлений негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,73$) між рівнем ПЛ сироватки крові та ФВ ЛШ у першій групі на 30-й день лікування. За умов застосування дофамінергічного прокінетика рівень ПЛ сироватки крові залишається на високому рівні й негативно впливає на регрес езофагіту, підтвердженням чого є зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,71$) між рівнем ПЛ сироватки крові та індексом MNBI у першій групі та ($r = -0,7$) у другій. На тлі корекції базисної терапії ССН та ГЕРХ із відміною прокінетика та додатковим призначенням мельдонію ми спостерігали ста-

тистично достовірне зниження рівня ПЛ (OR = 3,9609; 95 % ДІ [1,1761–13,3398]; $p < 0,0263$), підвищення скоротливої здатності нижнього стравохідного сфінктера, посилення кінетичної функції стравоходу, зменшення ознак запалення слизової оболонки стравоходу та зростання загальної скоротливої функції стравоходу, підтвердженням чого є статистично значуще фактичне зменшення загальної кількості рефлюксів за добу (OR = 14,1; 95 % ДІ [4,9739–40,2144]; $p < 0,0001$), зростання індексів PSPW (OR = 3,9; 95 % ДІ [1,5845–9,4767]; $p < 0,003$), MNBI ($p < 0,05$) та ФВ ЛШ (OR = 4,2; 95 % ДІ [1,4802–12,2029]; $p = 0,0072$) у порівнянні з першою групою.

Запропонована схема лікування, окрім описаних у статті лабораторних та інструментальних результатів досліджень, веде до покращення суб'єктивного стану пацієнтів, зменшення кількості скарг, зумовлених ГЕР, частоти нападів стенокардії, їх інтенсивності та тривалості, зростання якості життя пацієнтів, зменшення ознак тривоги та депресії, що сприяє зниженню рівня

ПЛ та покращенню скоротливої здатності міокарда, кінетичної функції стравоходу та функціональної спроможності НСС.

Висновки

Корекція базисної терапії стабільної стенокардії напруги та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з відміною прокінетика, пролонгованих нітратів та додатковим застосуванням мельдонію веде до зниження рівня пролактину сироватки крові ($p < 0,05$), рівень якого перебуває в сильній кореляційній залежності з основними показниками ЕхоКГ та ДМП-рН-М, що проявляється у посиленні загальної скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка ($p < 0,05$), нижнього стравохідного сфінктера ($p < 0,05$), підвищенні кінетичної функції стравоходу ($p < 0,05$) та регенераторних можливостей його слизової оболонки ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у створенні математичної моделі прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби за умов коморбідності зі стабільною стенокардією напруги.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.С. Хухліна, А.А. Антонів, В.Ю. Дрозд; обстеження хворих — В.Ю. Дрозд, А.А. Антонів; статистична обробка — В.Ю. Дрозд, А.А. Антонів; написання та редагування статті — В.Ю. Дрозд, А.А. Антонів.

Список літератури

1. Журавльова Л.В., Янкевич О.О. Застосування стандартного протоколу трансторакальної ехокардіографії в клінічній практиці // Серце і судини.— 2019.— № 2.— С. 73—81. doi: 10.30978/HV2019-2-73.
2. Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Стабільна ішемічна хвороба серця». 2016; [цитовано 09.10.2019]. <https://goo.gl/1LEB1X>.
3. Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба»; [цитовано 09.10.2019]. <https://goo.gl/mh7b59>.
4. Приходько В.Ю., Морева Д.Ю. Особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у літніх людей // Пробл. старения и долголетия.— 2015, № 1.— С. 58—77.
5. Рожкова Н.И., Подзолкова Н.М., Овсянникова Т.В. О роли пролактина в генезе заболеваний молочных желез // Status Praesens.— 2016.— № 4 (33).— С. 1—9.
6. Сторонова О.А., Параскевова А.В. и др. Взаимосвязь среднего ночного базального импеданса и процента времени рН < 4, его значение в прогнозе развития эрозивных поражений пищевода у больных ГЭРБ // РЖГГК.— 2018.— № 5.— С. 10.
7. Тронько М.Д., Антипкін Ю.Г., Камінський В.В., Татарчук Т.Ф. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією // Репродуктивна ендокринологія.— 2016 [Цитовано 09.09.2019].— № 4 (30).— С. 1—16. doi: 10.18370/2309-4117.2016.30.8-18.
8. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Применение исследованый «случай-контроль» в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека.— 2016.— № 8.— С. 53—60.
9. Хухліна О.С., Дрозд В.Ю., Антонів А.А., Рошук О.І. Вплив пролактину на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів у хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу // Укр. тер. журн.— 2019.— № 3.— С. 40—45.
10. Хухліна О.С., Дрозд В.Ю., Антонів А.А., Рошук О.І. Динаміка результатів добового мультиканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу хворих на стабільну стенокардію напруги та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі корекції базисної терапії // Сучасна гастроентерологія.— 2019.— № 3 (107).— С. 7—12. doi: 10.30978/MG-2019-3-7.
11. Эбзеева Е.Ю. Ишемическая болезнь сердца или маска // РМЖ.— 2015.— № 5.— С. 298—299.
12. Юсупова А.О., Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В. Коморбидная патология: ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Клиническая медицина.— 2017.— № 95 (4).— С. 293—301. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-4-293-301.
13. Chen C.H., Lin C.L., Kao C.H. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide populationbased analysis // Medicine (Baltimore).— 2016.— Vol. 95 (27).— P. e4089.
14. Cully J.A., Johnson M., Moffett M.L. et al. Depression and anxiety in ambulatory patients with heart failure // Psychosomatics.— 2009.— Vol. 50 (6).— P. 592—598. doi: 10.1176/appi.psy.50.6.592.
15. Dekker R.L., Lennie T.A., Doering L.V. et al. Coexisting anxiety and depressive symptoms in patients with heart failure // Eur. J. Cardiovasc. Nurs.— 2014.— Vol. 13 (2).— P. 168—176. doi: 10.1177/1474515113519520.
16. DeMeester T.R., Wang C.I., Wernly J.A. et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 1980.— Vol. 79 (5).— P. 656—670.
17. European Medicines Agency. PRAC recommends restricting use of domperidone. EMA 2014. Mar.07; [updated 2014 March 07; cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-restricting-use-domperidone>.
18. Feigenbaum H. Echocardiography.— 5th ed.— Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.— 696 p.
19. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L. et al. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives // Dig. Dis. Sci.— 2017.— Vol. 62 (8).— P. 1881—1889.

20. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.*— 2017.— Vol. 18.— P. 1301—1310.
21. Gesualdo M., Scicchitano P., Carbonara S. The association between cardiac and gastrointestinal disorders: causal or casual link? // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2016.— Vol. 17(5).— P. 330—338.
22. Gonzalez C., Rosas-Hernandez H., Jurado-Manzano B. et al. The prolactin family hormones regulate vascular tone through NO and prostacyclin production in isolated rat aortic rings // *Acta Pharmacol. Sin.*— 2015.— Vol. 36 (5).— P. 572—586. doi: 10.1038/aps.2014.159.
23. Gyawali C.P., Kahrlas P.J., Savarino E. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus // *Gut.*— 2018.— Vol. 67.— P. 1351—1362.
24. Hoffmann U. Association Between Prolactin and Incidence of Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study // *J. Am. Heart Assoc.*— 2016.— Vol. 5 (2).— P. e002640. doi:10.1161/JAHA.115.002640.
25. Medic-Stojanoska M., Icin T., Pletikovic I. et al. Risk factors for accelerated atherosclerosis in young women with hyperprolactinemia // *Med. Hypotheses.*— 2015.— Vol. 84 (4).— P. 321—326. doi: 10.1016/j.mehy.2015.01.024.
26. Olguin H.J., Guzman D.C., Garcia E.H. Mejia G.B. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress // *Oxid. Med. Cell Longev.*— 2016.— Vol. 2016.— P. 9730467. doi: 10.1155/2016/9730467.
27. Song J., Wang M., Chen X. et al. Prolactin mediates effects of chronic psychological stress on induction of fibrofatty cells in the heart // *Am. J. Transl. Res.*— 2016.— Vol. 8 (2).— P. 644—652.
28. Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology // *Front Endocrinol. (Lausanne)*.— 2016.— Vol. 7.— P. 25. doi: 10.3389/fendo.2016.00025.
29. Wood S.K., McFadden K.V., Grigoriadis D. et al. Depressive and cardiovascular disease comorbidity in a rat model of social stress: a putative role for corticotropin-releasing factor // *Psychopharmacology (Berl)*.— 2012.— Vol. 222.— P. 325—336.
30. Wu W., Sun M., Zhang H.P. et al. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation // *Gut.*— 2014.— Vol. 63.— P. 1883—1892.
31. Zamorano M., Ledesma-Colunga M.G., Adón N. et al. Prolactin-derived vasoinhibins increase anxiety- and depression-related behaviors // *Psychoneuroendocrinology.*— 2014.— Vol. 44.— P. 123—132. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.006.
32. Zhang L., Tu L., Chen J. et al. Health-related quality of life in gastroesophageal reflux patients with noncardiac chest pain: Emphasis on the role of psychological distress // *World J. Gastroenterol.*— 2017.— Vol. 23 (1).— P. 127—134. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.127.

О.С. Хухлина, А.А. Антонив, В.Ю. Дрозд

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Влияние пролактина на результаты эхокардиографии и суточного мультиканального интралюминального импеданс-рН-мониторинга пищевода больных со стабильной стенокардией напряжения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в динамике лечения

Цель работы — установить влияние комплексной терапии с добавлением мельдония на результаты эхокардиографии, суточного мультиканального интралюминального импеданс-рН-мониторинга (СМИИ-рН-М) пищевода и уровень пролактина (ПЛ) сыворотки крови у больных со стабильной стенокардией напряжения (ССН) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в условиях коморбидности.

Материалы и методы. В исследование включили 88 больных со ССН I–II ФК с коморбидной эндоскопически позитивной ГЭРБ, которых разделили на две группы: в первой группе (43 человека) получали лечение: антиагрегант (клопидогрел), β-адреноблокатор (бисопролол), статин (аторвастатин), пролонгированный донатор азота и нитроглицерин при приступах стенокардии, ингибитор протонной помпы (рабепразол), прокинетики (домперидон) и антацид при необходимости; во второй группе (45 человек) получали базисную терапию ССН и ГЭРБ, за исключением прокинетиков и донаторов азота, только нитроглицерин при необходимости и дополнительно мельдоний, капсулы 500 мг, 2 раза в сутки в течение 30 дней. Всем участникам исследования проводили эхокардиографию, СМИИ-рН-М пищевода и определяли уровень ПЛ сыворотки крови до и на 30-й день лечения.

Результаты и обсуждение. ПЛ сыворотки крови больных со ССН с коморбидной ГЭРБ остается на высоком уровне при условии приема прокинетиков и негативно влияет на общую сократительную способность миокарда левого желудочка (ЛЖ), регресс эзофагита, подтверждением чему является обратная корреляционная связь ($r = 0,73$) между уровнем ПЛ сыворотки крови и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ; индексом MNBI (mean nocturnal baseline impedance, средний ночной базальный импеданс) $r = -0,71$ в первой группе и $r = -0,7$ во второй. На фоне коррекции базисной терапии ССН и ГЭРБ с отменой приема прокинетиков и дополнительным назначением мельдония мы наблюдали статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ПЛ (OR = 3,9609; 95% ДИ 1,1761—13,3398; $p < 0,0263$), уменьшение общего количества рефлюксов в сутки (OR = 14,1; 95% ДИ 4,9739—40,2144; $p < 0,0001$) ($p < 0,05$), рост индексов PSPW (postreflux swallow-induced peristaltic wave; пострефлюксная волна, индуцированная глотком) (OR = 3,9; 95% ДИ 1,5845—9,4767; $p < 0,003$) ($p < 0,05$), MNBI ($p < 0,05$) и ФВ ЛЖ (OR = 4,2; 95% ДИ 1,4802—12,2029; $p = 0,0072$) ($p < 0,05$) в сравнении с первой группой.

Выводы. Итак, коррекция базисной терапии ССН и ГЭРБ с отменой прокинетиков и дополнительным применением мельдония приводит к снижению уровня пролактина сыворотки крови, уровень которого находится в тесной корреляционной зависимости с основными показателями ЭхоКГ и СМИИ-рН-М, что проявляется в усилении общей сократительной способности миокарда левого желудочка, нижнего пищевода сфинктера, повышении кинетической функции пищевода и улучшении регенераторных возможностей его слизистой оболочки.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пролактин, эхокардиография.

O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv, V.Yu. Drozd

HSEE «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Effects of prolactin on the results of echocardiography and daily multichannel intraluminal impedans-pH-monitoring of the esophagus of patients with stable angina of effort and gastroesophageal reflux disease in the dynamics of treatment

Objective – to establish the effect of complex therapy with the addition of meldonium on the results of echocardiography, daily multichannel intraluminal impedans-pH-monitoring (DMII-pH-M) of the esophagus and serum prolactin level in patients with stable angina of tension (SAT) and gastroesophageal reflux disease (GERD) in the conditions of comorbidity.

Materials and methods. The study included 88 patients with SAT I–II FC with comorbid endoscopically positive GERD, which was divided into 2 groups: in group 1 (43 persons) received treatment: antiaggregant (clopidogrel), β -blocker (bisoprolol), statin (rosuvastatin), prolonged Nitric Oxide Donors donor and nitroglycerin in angina pectoris, proton pump inhibitor (rabeprazole), prokinetic (domperidone) and antacid as needed. Patients in group 2 (45 subjects) received basic therapy with SAT and GERD, with the exception of prokinetics and NO donors, only nitroglycerin, if necessary, and additionally meldonium capsules 500 mg 2 g/d for 30 days. Echocardiography, DMII-pH-M of the esophagus were performed in all patients enrolled in the study and serum levels of prolactin were determined before and at day 30 of treatment.

Results and discussion. Blood serum of patients with SAT with comorbid GERD remains high when prokinetic is received and adversely affects the overall contractility of the myocardium of the left ventricle, esophagitis regression, confirmation is correlated ($r = -0.73$) between the serum PL level and emission fraction of left ventricle; MNBI (mean nocturnal baseline impedance) ($r = -0.71$) in group 1 and ($r = -0.7$) in group 2. Against the background of correction of baseline therapy for SAT and GERD with cancellation of prokinetic intake and, with additional prescription of meldonium, we observed a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in prolactin level (OR = 3.9609, 95% CI 1.1761–13.3398, $p < 0.0263$), decrease in total number of refluxes per day (OR = 14.1, 95% CI 4.9739–40.2144, $p < 0.0001$) ($p < 0.05$), increase of PSPW (postreflux swallow induced peristaltic wave) (OR = 3.9, 95% CI 1.5845–9.4767, $p < 0.003$) ($p < 0.05$), MNBI ($p < 0.05$) and emission fraction of left ventricle (OR = 4.2, 95% CI 1.4802–12.2029, $p = 0.0072$) ($p < 0.05$), compared with group 1.

Conclusions. The correction of the basic therapy of the SAT and GERD with the prokinetics' cancellation and the additional use of meldonium resulted in the decrease of serum prolactin levels, which closely correlated with the main indicators of echocardiography and DMII-pH-M, manifesting in an increase in the general contractility of the left myocardium ventricle and lower esophageal sphincter, increasing of the kinetic function of the esophagus and improving the regenerative capabilities of its mucous membrane.

Key words: stable angina of tension, gastroesophageal reflux disease, prolactin, echocardiography.