

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 15, № 7, 2019

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO



journals.urau.ua



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 7, 2019

DOI: 10.22141/2224-0721.15.7.2019
ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_ilijna@ukr.net

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних ро-
біт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975*

*Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою Вищого державного навчального за-
кладу IV рівня акредитації «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України від 25.10.2019 р., протокол № 3*

Українською, російською та англійською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 19313-9/113ПР. Видано Державною
реєстраційною службою України 06.09.2012 р.*

*Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,7
Зам. 2019-ієj-103. Тираж 3 000 прим.*

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

*(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»
<http://iej.zaslavsky.com.ua>*

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»
вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Лучицький Є.В. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Маньківський Б.М. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)	Мітченко О.І. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Власенко М.В. (Вінниця)	Перцева Н.О. (Дніпро)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Поворознюк В.В. (Київ)
Гончарова О.А. (Харків)	Полторак В.В. (Харків)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)	Резніков О.Г. (Київ)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сергієнко В.О. (Львів)
Іващук О.І. (Чернівці)	Сергієнко О.О. (Львів)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Козаков О.В. (Харків)	Соколова Л.К. (Київ)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Урбанович А.М. (Львів)
Кравченко В.І. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравчун Н.О. (Харків)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Редакційна рада

Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Республіка Узбекистан)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Prof. Agaçi F. (Тірана, Албанія)	Prof. Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина)
Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)	Prof. Tatoń J. (Варшава, Польща)
Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)	Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Prof. Holick M. (Бостон, США)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
	Prof. Zimmet P. (Мельбурн, Австралія)

Відповідальні секретарі:

*Павлуник Іван Іванович,
Паньків Іван Володимирович*

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2019
© Заславський О.Ю., 2019



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology

Volume 15, № 7, 2019

DOI: 10.22141/2224-0721.15.7.2019

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (25.10.2019, Protocol № 3)

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,7
Order 2019-iej-103. Circulation 3000.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)*
http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskyykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Volodymyr Ivanovych Pankiv

Science Editor

Taras Mykolaiovych Boychuk

Editorial Board

- | | |
|--|--|
| Bobyriova L. Ye. (Poltava) | Luchytskyi Ye. V. (Kyiv) |
| Bolshova O. V. (Kyiv) | Mankovsky B. M. (Kyiv) |
| Bondarenko V. O. (Kharkiv) | Mitchenko O. I. (Kyiv) |
| Vernyhorodskiy V. S.
(Vinnytsia) | Pasiechko N. V. (Ternopil) |
| Veselovska Z. F. (Kyiv) | Pashkovska N. V. (Chernivtsi) |
| Vlasenko M. V. (Vinnytsia) | Pertseva T. O. (Dnipro) |
| Gendeleka H. F. (Odesa) | Povorozniuk V. V. (Kyiv) |
| Goncharova O. A. (Kharkiv) | Poltorak V. V. (Kharkiv) |
| Didushko O. M.
(Ivano-Frankivsk) | Reznikov O. H. (Kyiv) |
| Zelinska N. B. (Kyiv) | Sergienko V. O. (Lviv) |
| Ivashchuk O. I. (Chernivtsi) | Sergienko O. O. (Lviv) |
| Karachentsev Yu. I. (Kharkiv) | Sirenko Yu. M. (Kyiv) |
| Kyryliuk M. L. (Kyiv) | Skrypnyk N. V.
(Ivano-Frankivsk) |
| Kozakov O. V. (Kharkiv) | Sokolova L. K. (Kyiv) |
| Komisarenko Yu. I. (Kyiv) | Tronko M. D. (Kyiv) |
| Korpachev V. V. (Kyiv) | Urbanovych A. M. (Lviv) |
| Kravchenko V. I. (Kyiv) | Khyzhniak O. O. (Kharkiv) |
| Kravchun N. O. (Kharkiv) | Yuzvenko T. Yu. (Kyiv) |

Editorial Council

- | | |
|---|--|
| Ismailov S. I.
(Tashkent, Uzbekistan) | Prof. Mascarenhas R.
(Lisbon, Portugal) |
| Melnichenko G. A.
(Moscow, Russia) | Prof. Mota M.
(Craiova, Romania) |
| Mokhort T. V.
(Minsk, Belarus) | Prof. Papanas N.
(Alexandroupolis, Greece) |
| Sviridenko N. Yu.
(Moscow, Russia) | Prof. Radzevičienė L.
(Kaunas, Lithuania) |
| Shestakova M. V.
(Moscow, Russia) | Prof. Standl E.
(Munich, Germany) |
| Prof. Agaçi F.
(Tirana, Albania) | Prof. Szabolcs I.
(Budapest, Hungary) |
| Prof. Alekna V.
(Vilnius, Lithuania) | Prof. Tatoń J.
(Warsaw, Poland) |
| Prof. Czupryniak L.
(Warsaw, Poland) | Prof. Tkáč I.
(Košice, Slovakia) |
| Prof. Holick M.
(Boston, USA) | Prof. Yki-Järvinen H.
(Helsinki, Finland) |
| | Prof. Zimmet P.
(Melbourne, Australia) |

Executive secretaries

*Ivan Ivanovych Pavlunyk,
Ivan Volodymyrovych Pankiv*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2019
© Zaslavsky O. Yu., 2019

УДК 616.127-005.4:577.175.3-022.2:[616.12-009.72+616.329-002]-036.1-071 DOI: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186054

Хухліна О.С. , Дрозд В.Ю. , Антонів А.А. , Гайдичук В.С. , Роцук О.І.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Вплив рівня пролактину сироватки крові на ішемію міокарда у хворих на стабільну стенокардію напруження та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(7):523-528. doi: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186054

Резюме. Актуальність. Гіперпролактинемія може призводити до виникнення негативних серцево-судинних подій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та сповільнювати процес регенерації слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. **Мета дослідження:** визначити можливий взаємозв'язок між рівнем пролактину та результатами холтеровського моніторингу ЕКГ у хворих на стабільну стенокардію напруження (ССН) та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). **Матеріали та методи.** У дослідження включені 118 хворих на стабільну стенокардію напруження I–II функціонального класу віком від 48 до 79 років. Із них 30 хворих з ізольованою ССН сформували першу групу, 88 хворих на ССН із коморбідною ГЕРХ (А, В, С) увійшли до другої групи дослідження. Усім хворим, які були включені в дослідження, до початку лікування визначили сироватковий рівень пролактину та провели холтеровське моніторування ЕКГ. **Результати.** У хворих на ССН та ГЕРХ рівень пролактину перевищує показник норми та є вищим за рівень пролактину у групі з ізольованим перебігом ССН ($p < 0,05$), як і число епізодів больової, безбольової ішемії міокарда та їх тривалість ($p < 0,05$). Наявність коморбідної ГЕРХ провокує зростання сумарної тривалості епізодів ішемії на добу в пацієнтів, хворих на ССН, порівняно з результатами тих, у кого ГЕРХ відсутня. **Висновки.** Установлено сильний прямий лінійний зв'язок між рівнем пролактину сироватки крові та кількістю епізодів больової ішемії міокарда за добу у хворих на ССН та ГЕРХ і між сумарною тривалістю епізодів ішемії міокарда та рівнем пролактину. Наявність коморбідної ГЕРХ у хворих на стабільну стенокардію напруження провокує зростання сумарної тривалості епізодів ішемії на добу в таких пацієнтів порівняно з хворими без ГЕРХ. Кореляційна залежність між сумарною тривалістю епізодів ішемії міокарда та рівнем пролактину сироватки крові є високою у хворих на ССН за умов коморбідної ГЕРХ.

Ключові слова: стабільна стенокардія напруження; гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; пролактин; холтеровське моніторування ЕКГ; стрес

Вступ

Відомо, що стрес відіграє певну роль у патофізіології хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, ендокринної системи. Психологічний стрес є одним із чинників виникнення та прогресування уражень міокарда [1–3]. Стрес — це критичний фактор, що призво-

дить до розвитку депресивних розладів та гіперсенситизації. Установлено і вплив на розвиток патологічних процесів в організмі людини хронічного стресу. За даними проведеного метааналізу, хронічний стрес не лише є чинником ризику хронічної ішемії міокарда, а й провокує виникнення гострих серцево-судинних подій у пацієнтів з ішемічною

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Хухліна Оксана Святославівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: oksanakhukhlina@gmail.com

For correspondence: Oksana Khukhlina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: oksanakhukhlina@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

хворобою серця [4], викликає персистуючу ендотеліальну дисфункцію [5]. Одним з основних посередників та, відповідно, індикаторів як гострого, так і хронічного стресу є гормон пролактин (ПЛ) [6, 7]. Він виділяється разом з іншими гормонами гіпофіза у відповідь на вплив того чи іншого стрес-фактора та має протекторний ефект, змінюючи нейрональну кооперацію. Але довготривале підвищення рівня ПЛ у крові може призводити до розвитку патологічних змін, викликаних гіперпролактинемією. Так, повідомляється, що існує тісний взаємозв'язок між підвищеним рівнем пролактину та психологічними дериваціями у вигляді виникнення або посилення тривоги, дратівливості [8]. Рівень пролактину вище від норми сприяє розвитку депресивної поведінки [9]. На тлі підвищеного рівня пролактину у крові зростає рівень гормону вазоінгібіну, який є протеолітично розщепленим пролактином, що втрачає можливість взаємодіяти з пролактиновими рецепторами, але пригнічує ангіогенез, неоваскуляризацію, звужує просвіт та прохідність судин, сприяючи виникненню чи прогресуванню ендотеліальної дисфункції [10].

За умов хронічного стресу підвищені рівні пролактину стимулюють функціональну активність фібробластів у міокарді, на поверхні яких експресується рецептор до ПЛ [11], що призводить до виникнення кардіосклерозу та аритмій. При цьому проведення медикаментозної корекції гіперпролактинемії корелює із зниженням проліферації фібробластів [12]. Підвищений рівень пролактину інгібує NO-опосередковану вазодилатацію коронарних артерій унаслідок активації β_2 -адренорецепторів у них [13]. Установлено й інгібуючий вплив гіперпролактинемії на проліферацію та регенераторні властивості епітелію шлунково-кишкового тракту [14]. До того ж хронічний стрес провокує персистування гіпералгезії запалених ділянок ШКТ [15], що може посилювати прояви соматичного болю в міру стимуляції сприйняття та відчуття фізичного болю та дискомфорту за грудиною. За даними аналізу літератури, зростання рівня пролактину в межах 25–80 нг/мл є наслідком стрес-індукції [16]. Рівень пролактину зростає в організмі людини під впливом тих чи інших стресорів, тому він може вважатися індикатором хронічного стресу [17].

Мета дослідження: визначити можливий взаємозв'язок між рівнем пролактину та результатами холтеровського моніторингу ЕКГ у хворих на ССН та ГЕРХ.

Матеріали та методи

У дослідження включені 118 хворих на стабільну стенокардію напруження (ССН) I–II функціонального класу віком від 48 до 79 років. Із них 30 хворих з ізольованою ССН сформували першу групу, 88 хворих на ССН із коморбідною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) (А, В, С) увійшли до другої групи дослідження.

Діагноз ССН встановлювали на підставі Наказу МОЗ України № 152 від 02.03.2016 «Стабільна ішемічна хвороба серця». Діагноз ГЕРХ — на підставі Наказу МОЗ України № 943 від 31 жовтня 2013 року. Усім хворим, які були включені в дослідження, до початку лікування визначили сироватковий рівень пролактину методом імуноферментного аналізу. Збір крові для визначення рівня пролактину здійснювали в ранкові години, відразу після сну, з ліктьової вени в мінімально стресових умовах. Верхньою межею норми рівня пролактину вважали середнє значення між верхньою межею норми чоловіків та жінок — 22,5 нг/мл. Усі жінки, які брали участь у дослідженні, перебували в постклімактеричному періоді.

За допомогою добового холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМ) отримували результати та аналізували сумарну тривалість ішемії міокарда (хв/добу), кількість епізодів больової та безбольової ішемії міокарда на добу (n), середню тривалість епізодів больової ішемії міокарда та безбольової ішемії міокарда (хв/добу). Для визначення епізодів ішемії міокарда користувалися критеріями Kodama. Інші показники, встановлені за допомогою ХМ ЕКГ, у даному повідомленні описані не будуть.

Протокол дослідження затверджений комісією з етики при Вищому державному навчальному закладі України «Буковинський державний медичний університет» (№ 2 від 17 квітня 2019 р.), а саме дослідження проводилося згідно з основними рекомендаціями Гельсінської декларації (1979 р.). До початку та перед проведенням будь-яких процедур мета й методологія дослідження були повністю роз'яснені учасникам, після чого всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2013. Розподіл вибірок перевіряли на нормальність за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Вибірки, що мали нормальний розподіл, перевіряли за допомогою параметричного методу, t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок.

Результати

Згідно з отриманими результатами дослідження, частота виявлення гіперпролактинемії в пацієнтів, які увійшли до другої групи дослідження, становила 70,4 %, тобто у 62 із 88 хворих на ССН із коморбідною ГЕРХ було виявлено сироватковий рівень пролактину, що перевищував показник норми. Щодо частоти гіперпролактинемії в пацієнтів, хворих на ізольовану ССН, то в 17 із 30 хворих було виявлено підвищений рівень пролактину сироватки крові, що становить 56 %.

Під час аналізу отриманих результатів дослідження сироваткового рівня пролактину пацієнтів обох груп дослідження було встановлено, що за умов як ізольованого перебігу ССН, так і коморбідного перебігу ССН із ГЕРХ середнє значення рівня пролактину в кожній із груп перевищувало норму. Але

Таблиця 1. Показники рівня пролактину та холтерівського монітування ЕКГ у групах дослідження (M ± m)

Показник, одиниці виміру	1-ша група (СШ, n = 30)	2-га група (СШ + ГЕРХ, n = 88)
Пролактин, нг/мл	35,63 ± 2,92	58,30 ± 2,42*
Сумарна тривалість ІМ, хв/добу	25,76 ± 1,93	34,96 ± 1,36*
Кількість епізодів больової ІМ, n	2,96 ± 0,33	4,59 ± 0,19*
Кількість епізодів безбольової ІМ, n	5,61 ± 0,30	7,75 ± 0,36*
Середня тривалість больової ІМ, хв/добу	5,25 ± 0,48	7,03 ± 0,44*
Середня тривалість безбольової ІМ, хв/добу	4,47 ± 0,85	6,23 ± 0,47*

Примітки: ІМ — ішемія міокарда; * — різниця вірогідна порівняно з результатами пацієнтів першої групи.

за умов поєднаного перебігу СШ та ГЕРХ спостерігали значно вищий рівень пролактину, ніж у першій групі, — більше від норми у 2,6 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). У пацієнтів першої групи дослідження середнє значення рівня пролактину перевищувало граничний показник норми в 1,6 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). При порівнянні середнього значення рівня пролактину обох груп виявлено, що за умов поєднаного перебігу СШ та ГЕРХ даний показник в 1,7 раза вищий, ніж при ізольованому перебігу СШ. Установлена вагома, статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$) (табл. 1).

За результатами холтерівського монітування ЕКГ у другій групі дослідження середнє значення кількості епізодів больової ішемії міокарда перевищувало аналогічний показник пацієнтів з ізольованою СШ в 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 1), що може свідчити про провокуючий вплив запального процесу нижнього відділу стравоходу на міокард за умов коморбідного перебігу СШ та ГЕРХ.

При цьому середня тривалість больової ішемії міокарда була в 1,4 раза більшою порівняно з пацієнтами першої групи (табл. 1, рис. 2).

Схожа тенденція прослідковувалася й під час аналізу середньої кількості епізодів безбольової ішемії міокарда (табл. 1, рис. 1). Так, кількість епізодів у групі хворих на СШ та ГЕРХ перевищувала аналогічний показник у групі пацієнтів з ізольованою СШ в 1,3 раза ($p < 0,05$) (рис. 1), показник середньої тривалості безбольової ішемії міокарда — в 1,2 раза ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 2).

При поглибленому аналізі отриманих результатів дослідження пацієнтів другої групи нашу увагу привернув і факт залежності рівня пролактину сироватки крові та кількості епізодів больової ішемії міокарда. Було встановлено, що значення коефіцієнта кореляції Пірсона (r) для цих показників дорівнює 0,84, що свідчить про сильний (високий) прямий лінійний зв'язок між рівнем пролактину сироватки крові та кількістю епізодів больової ішемії

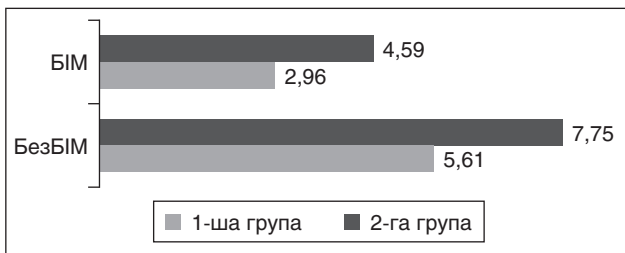


Рисунок 1. Кількість епізодів (n) больової ІМ (БІМ) та безбольової ІМ (БезБІМ) за добу за даними ХМ у пацієнтів 1-ї (СШ) та 2-ї (СШ + ГЕРХ) груп дослідження

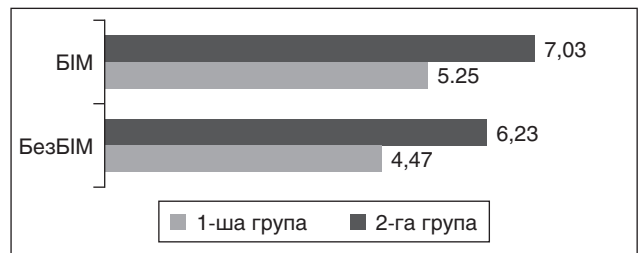


Рисунок 2. Середня тривалість епізодів больової ІМ (БІМ) та безбольової ІМ (БезБІМ) за добу за даними ХМ у пацієнтів 1-ї (СШ) та 2-ї (СШ + ГЕРХ) груп дослідження

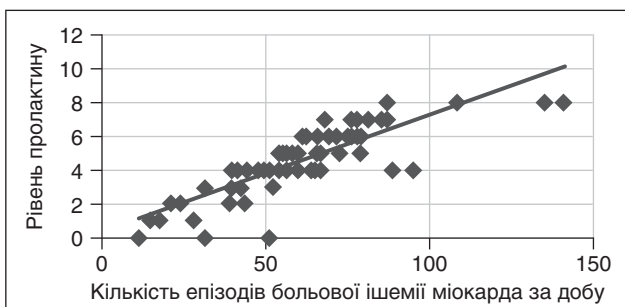


Рисунок 3. Пряма лінійна кореляція ($r = 0,84$) між рівнем пролактину та кількістю епізодів больової ішемії міокарда за добу

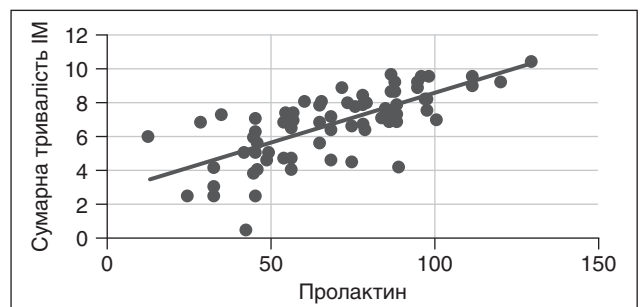


Рисунок 4. Пряма лінійна кореляційна взаємозалежність між рівнем пролактину сироватки крові та сумарною тривалістю ІМ

міокарда (рис. 3). При цьому значущість отриманої кореляції можна вважати істотною, оскільки рівень значущості $\alpha = 0,01$. Середньої сили кореляційний взаємозв'язок ($r = 0,45$) було встановлено при аналізі зв'язку між рівнем пролактину та кількістю епізодів безбольової ішемії міокарда.

Кореляція між тривалістю больової чи безбольової ішемії міокарда та рівнем пролактину в пацієнтів першої групи знаходилася в межах діапазону слабкої кореляції ($r = 0,35$ та $r = 0,31$; $p < 0,05$) на відміну від другої групи дослідження. Отже, у хворих на ІХС та ГЕРХ було встановлено, що чим вищий рівень пролактину сироватки крові було виявлено, тим більша кількість епізодів больової ішемії міокарда реєструвалася у хворих за допомогою ХМ.

Щодо сумарної тривалості епізодів ішемії на добу було виявлено, що даний показник пацієнтів 2-ї групи в 1,4 раза перевищував аналогічний показник групи хворих з ізольованою ССН (табл. 1). Це може свідчити про те, що наявність коморбідної ГЕРХ не лише може провокувати ангінозні напади [17], а і впливати на їх тривалість. Нами було встановлено високий кореляційний взаємозв'язок ($r = 0,71$, $p < 0,05$) між сумарною тривалістю епізодів ІМ на добу та рівнем пролактину сироватки крові (рис. 4).

Обговорення

Транзиторне зростання рівня пролактину є фізіологічною реакцією на стресовий чинник. Якщо чинник є постійним або повторювальним, рівень ПЛ може залишатися довгий час на високому рівні внаслідок виснаження гальмівних механізмів контролю рівня ПЛ [18]. Зростання його рівня у крові пацієнтів із ССН, на нашу думку, зумовлене постійним перебуванням хворих в умовах як психологічного (усвідомлення наявності захворювання, потреба в постійному прийомі медикаментів, регулярне відвідування дільничного терапевта та/або кардіолога, потреба в постійному контролі захворювання та страх наступного нападу за грудинного болю, страх смерті), генного стресу, так і фізичного стресу (біль за грудиною). За умов коморбідної ГЕРХ кількість як психологічних (усвідомлення наявності 2 патологій, тривожні та нав'язливі думки про можливу ятрогенну дію ліків, прийом великої кількості медикаментів), так і фізіологічних стресорів зростає за рахунок клінічних проявів захворювання (печія, регургітація кислим, дисфагія, одинофагія, біль за грудиною, який може імітувати напад стенокардії тощо). Власне, усе вищевикладене й призводить до виникнення хронічного стресу та гіперпролактинемії.

На нашу думку, прямо пропорційне зростання рівня пролактину до кількості епізодів больової ІМ за добу спричинене перебуванням хворих в умовах постійного стресу, зумовленого частими нападами за грудинного болю, що виникає внаслідок як епізодів ішемії міокарда, так і проявів симптоматики ГЕРХ. Адже біль за грудиною, зу-

мовлений гастроезофагеальним рефлюксом, може імітувати клініку коронарогенного за грудинного болю, що призводить до постійного страху можливого виникнення нападу стенокардії, тривоги та очікування найгіршого.

Отже, наявність хронічного за грудинного болю, зумовленого ГЕРХ, у хворих на ССН призводить до зростання рівня сумарної ІМ за добу, яка знаходиться в тісному кореляційному взаємозв'язку з рівнем пролактину сироватки крові.

Висновки

1. У хворих на ССН та ГЕРХ у 70,4 % випадків виявляється рівень пролактину, що перевищує показник норми у 2,6 раза та є вищим за рівень пролактину у групі з ізольованим перебігом ССН. За коморбідності ССН та ГЕРХ число епізодів больової, безбольової ішемії міокарда та їх тривалість перевищують у разі аналогічних показники у групі пацієнтів із ССН без ГЕРХ ($p < 0,05$).

2. Установлено сильний прямий лінійний зв'язок між рівнем пролактину сироватки крові та кількістю епізодів больової ішемії міокарда за добу у хворих на ССН та ГЕРХ.

3. Наявність коморбідної ГЕРХ у хворих на стабільну стенокардію напруження провокує зростання сумарної тривалості епізодів ішемії на добу в пацієнтів, хворих на ССН, порівняно з результатами пацієнтів, у яких ГЕРХ відсутня.

4. Кореляційна залежність між сумарною тривалістю епізодів ішемії міокарда та рівнем пролактину сироватки крові є високою у хворих на ССН за умов коморбідної ГЕРХ.

У перспективах подальших досліджень знайдеться фармакологічна корекція гіперпролактинемії за умов встановлення її негативного впливу на прогресування ССН у хворих із коморбідною ГЕРХ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Alevizos M, Karagkouni A, Panagiotidou S, Vasiadi M, Theoharides TC. Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Apr;112(4):309-16. doi: 10.1016/j.anai.2013.09.017.
2. 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 May;36(5):572-86. doi: 10.1038/aps.2014.159.
3. Kodama Y. Evaluation of myocardial ischemia using Holter monitoring. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 1995 Jul;86(7):304-16. (in Japanese).
4. Ladwig KH, Baumert J, Marten-Mittag B, Kolb C, Zrenner B, Schmitt C. Posttraumatic stress symptoms and predicted mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators: results from the prospective living with an implanted cardioverter-defibrillator study. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Nov;65(11):1324-30. doi: 10.1001/

archpsyc.65.11.1324.

5. Lafuente A, González-Carracedo A, Romero A, Cano P, Esquifino AI. Effect of nitric oxide on prolactin secretion and hypothalamic biogenic amine contents. *Life Sci.* 2004 Feb 13;74(13):1681-90. doi: 10.1016/j.lfs.2003.09.041.

6. Molinari C, Grossini E, Mary DA, et al. Prolactin induces regional vasoconstriction through the beta2-adrenergic and nitric oxide mechanisms. *Endocrinology.* 2007 Aug;148(8):4080-90. doi: 10.1210/en.2006-1577.

7. Reavley A, Fisher AD, Owen D, Creed FH, Davis JR. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997 Sep;47(3):343-8. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2701073.x.

8. 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 Feb 15;8(2):644-52.

9. Sztainberg Y, Kuperman Y, Issler O, et al. A novel corticotropin-releasing factor receptor splice variant exhibits dominant negative activity: a putative link to stress-induced heart disease. *FASEB J.* 2009 Jul;23(7):2186-96. doi: 10.1096/fj.08-128066.

10. Torner L. Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016 Mar 30;7:25. doi: 10.3389/fendo.2016.00025.

11. Tougas G, Spaziani R, Hollerbach S, et al. Cardiac autonomic function and oesophageal acid sensitivity in patients with non-cardiac chest pain. *Gut.* 2001 Nov;49(5):706-12. doi: 10.1136/gut.49.5.706.

12. Zamorano M, Ledesma-Colunga MG, Adán N, et al. Prolactin-derived vasoinhibins increase anxiety- and depression-related behaviors. *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Jun;44:123-32. doi:

10.1016/j.psyneuen.2014.03.006.

13. Vicario M, Alonso C, Guilarte M, et al. Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Jan;37(1):65-77. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.05.005.

14. Wei J, Rooks C, Ramadan R, et al. Metaanalysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014 Jul 15;114(2):187-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.04.022.

15. Wu W, Sun M, Zhang HP, et al. Prolactin mediates psychological stress-induced dysfunction of regulatory T cells to facilitate intestinal inflammation. *Am J Transl Res.* 2016 Feb 15;8(2):644-52.

16. Wood SK, McFadden KV, Grigoriadis D, Bhatnagar S, Valentino RJ. Depressive and cardiovascular disease comorbidity in a rat model of social stress: a putative role for corticotropin-releasing factor. *Psychopharmacology (Berl).* 2012 Jul;222(2):325-36. doi: 10.1007/s00213-012-2648-6.

17. Yang PC, Jury J, Soderholm JD, Sherman PM, McKay DM, Perdue MH. Chronic psychological stress in rats induces intestinal sensitization to luminal antigens. *Am J Pathol.* 2006 Jan;168(1):104-14; quiz 363. doi: 10.2353/ajpath.2006.050575.

18. Zamorano M, Ledesma-Colunga MG, Adán N, et al. Prolactin-derived vasoinhibins increase anxiety- and depression-related behaviors. *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Jun;44:123-32. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.03.006.

Отримано/Received 05.07.2019

Рецензовано/Revised 20.07.2019

Прийнято до друку/Accepted 28.08.2019 ■

Information about authors

Oksana Khukhlina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6259-2863>

Viktoria Drozd, Master of medicine, post-graduate student, Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-1108-3708>

Alona Antoniv, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases, Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-2399-512X>

Volodymyr Haidychuk, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases, Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6117-327X>

Olexandra Roschuk, PhD, Assistant at the Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases, Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Хухліна О.С., Дрозд В.Ю., Антонів А.А., Гайдичук В.С., Рошук О.І.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Влияние уровня пролактина сыворотки крови на ишемию миокарда у больных стабильной стенокардией напряжения и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Резюме. Актуальность. Гиперпролактинемия может приводить к возникновению сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и замедляет процесс регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. **Цель исследования:** определить возможную взаимосвязь между уровнем пролактина и результатами холтеровского мониторирования ЭКГ у больных стабильной стенокардией напряжения (ССН) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

(ГЭРБ). **Материалы и методы.** В исследование включены 118 больных стабильной стенокардией напряжения I–II функционального класса в возрасте от 48 до 79 лет. Из них 30 больных изолированной ССН сформировали первую группу, 88 больных ССН с коморбидной ГЭРБ (А, В, С) вошли во вторую группу исследования. Всем больным, которые были включены в исследование, до начала лечения определили сывороточный уровень пролактина и провели холтеровское мониторирование ЭКГ.

Результаты. У больных ССН и ГЭРБ уровень пролактина превышает показатель нормы и показатель уровня пролактина в группе с изолированным течением ССН ($p < 0,05$), как и число эпизодов болевой, безболевой ишемии миокарда и их продолжительность ($p < 0,05$). Наличие коморбидной ГЭРБ провоцирует рост суммарной продолжительности эпизодов ишемии в сутки у пациентов с ССН по сравнению с результатами пациентов без ГЭРБ. **Выводы.** Установлена сильная прямая линейная связь между уровнем пролактина сыворотки крови и количеством эпизодов болевой ишемии миокарда в сутки у больных ССН и ГЭРБ и между суммарной про-

должительностью эпизодов ишемии миокарда и уровнем пролактина. Наличие коморбидной ГЭРБ у больных стабильной стенокардией напряжения провоцирует рост суммарной продолжительности эпизодов ишемии в сутки у пациентов с ССН по сравнению с результатами лиц без ГЭРБ. Корреляционная зависимость между суммарной продолжительностью эпизодов ишемии миокарда и уровнем пролактина сыворотки крови повышена у больных ССН в условиях коморбидной ГЭРБ.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; пролактин; холтеровское мониторирование ЭКГ; стресс

O.S. Khukhlina, V.Yu. Drozd, A.A. Antoniv, V.S. Haidychuk, O.I. Roschuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The influence of prolactin serum level on myocardial ischemia in patients with stable angina and gastroesophageal reflux disease

Abstract. Background. Hyperprolactinemia can lead to negative cardiovascular events in patients with coronary heart disease and slow down the regeneration of the gastrointestinal tract mucous membrane. The purpose of the study was to determine the possible relationship between prolactin levels and the results of Holter electrocardiography (ECG) monitoring in patients with stable angina and gastroesophageal reflux disease (GERD). **Materials and methods.** The study included 118 patients with angina pectoris of I–II functional class. Of these, 88 patients with stable angina and comorbid GERD (A, B, C) were included in the second group, and 30 patients with isolated stable angina formed the first group. All patients who were included in the study prior to treatment were evaluated for serum prolactin levels and Holter ECG monitoring. **Results.** In patients with stable angina and GERD, prolactin levels exceed the norm and were higher than that of the group with isolated stable angina ($p < 0.05$), as well as the number of episodes of

painful and painless myocardial ischemia and their duration ($p < 0.05$). The presence of a comorbidity with GERD provokes an increase in the total duration of ischemic episodes per day in patients with stable angina compared to the results in patients without GERD. **Conclusions.** A strong direct linear relationship was found between prolactin serum levels and the number of episodes of painful myocardial ischemia per day in patients with stable angina and GERD, and between the total duration of episodes of myocardial ischemia and prolactin levels. The presence of comorbid GERD in patients with stable angina provokes an increase in the total duration of ischemic episodes per day in these persons compared to those without GERD. The correlation between the total duration of episodes of myocardial ischemia and prolactin level in the blood serum is high in patients with angina pectoris and comorbid GERD.

Keywords: stable angina pectoris; gastroesophageal reflux disease; prolactin; Holter ECG monitoring; stress