

УДК: 616.37-002.2:616.13-004.6:612.123

Вплив мелатоніну на перебіг хронічного панкреатиту та атеросклерозу

Є.С. Сірчак, С.М. Опаленик

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

У статті описано та проаналізовано вплив препарату мелатоніну на тлі комплексної терапії хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз. **Мета дослідження:** вивчення клінічної ефективності і впливу мелатоніну на динаміку клініко-лабораторних показників на тлі комплексної терапії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Матеріали та методи. Усім хворим до і після назначеного лікування було проведено наступні лабораторно-інструментальні дослідження: для виявлення дисліпідемії – дослідження показників ліпідограми з підрахунком коефіцієнта атерогенності (КА = загальний холестерин (ЗХ) – ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ))/ЛПВЩ); для виявлення дисфункції ендотелію – ультразвукове дуплексне сканування плечової артерії (ПА) з визначенням ендотелійзалежної вазодилатації; дослідження складу тіла – метод біоімпедансометрії.

Результати. Було встановлено позитивний вплив мелатоніну при комплексному лікуванні хронічного панкреатиту та атеросклерозу, який проявився статистично достовірним покращенням показників ліпідограми. У пацієнтів, які в комплексному лікуванні приймали препарат мелатоніну, відзначали більш виражені зміни за результатами ультразвукового дуплексного сканування ПА, що проявлялися підвищенням швидкості кровотоку по ПА, збільшенням її діаметра на 30-й і 60-й секундах реактивної гіперемії. За результатами біоімпедансометрії у пацієнтів, до складу лікування яких входив препарат мелатоніну, фіксували більш виражене зниження жирової та, відповідно, підвищення м'язової маси.

Заключення. Призначення мелатоніну («Віта-мелатонін») на тлі стандартної терапії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз сприяє покращенню функції ендотелію, показників судинної жорсткості та атеросклерозу у цілому завдяки його антиоксидантним та протизапальним властивостям, здатності синтезувати NO ендотелієм.

Ключові слова: хронічний панкреатит, атеросклероз, мелатонін, лікування.

Effects of melatonin on chronic pancreatitis and atherosclerosis

Ye.S. Sirchak, S.M. Opalenyk

The effect of melatonin on chronic pancreatitis and atherosclerosis in patients on the complex therapy background is described and analyzed in the article.

The objective: to study the clinical efficacy and melatonin influence on the clinical and laboratory parameters dynamics on the complex therapy background in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis.

Materials and methods. All patients underwent laboratory and instrumental studies before and after the assigned treatment: dyslipidemia detection – the lipid profile indicators` study with the calculation of the atherogenicity coefficient (CA = total cholesterol (TC) – high-density lipoprotein) /HDL); endothelial dysfunction detection – ultrasonic duplex scan of the brachial artery with the endothelium-dependent vasodilation determination; body composition study by bioimpedance method.

Results. A positive melatonin effect was found in chronic pancreatitis and atherosclerosis complex treatment, which showed a statistically significant improvement in lipid profile. Patients who received the drug melatonin in the complex treatment showed more pronounced changes in the ultrasonic duplex scan of the brachial artery results, which showed an increase in blood flow velocity in the brachial artery through increasing its diameter by 30 and 60 seconds of reactive hyperemia. Patients who were treated with melatonin had a more pronounced reduction in fat mass and, consequently, an increase in muscle, according to the bioimpedance method results.

Conclusions. Administration of melatonin («Vita-melatonin») on the standard therapy background in patients with chronic pancreatitis and atherosclerosis leads to improvement of endothelial function, vascular stiffness indicators and atherosclerosis in general due to its antioxidant and anti-inflammatory properties, ability to synthesize NO.

Key words: chronic pancreatitis, atherosclerosis, melatonin, treatment.

Влияние мелатонина на течение хронического панкреатита и атеросклероза

Е.С. Сирчак, С.М. Опаленик

В статье описано и проанализировано влияние препарата мелатонина на фоне комплексной терапии больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом.

Цель исследования: изучение клинической эффективности и влияния мелатонина на динамику клинико-лабораторных показателей на фоне комплексной терапии у больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом.

Материалы и методы. Всем больным до и после назначенного лечения были проведены следующие лабораторно-инструментальные исследования: для выявления дислипидемии – исследование показателей липидограммы с подсчетом коэффициента атерогенности (КА = общий холестерин (ОХ) – липопротеины высокой плотности (ЛПВП))/ЛПВП) для выявления дисфункции эндотелия – ультразвуковое дуплексное сканирование ПА с определением эндотелийзависимой вазодилатации; исследование состава тела – метод биоимпедансометрии.

Результаты. Было установлено положительное влияние мелатонина при комплексном лечении хронического панкреатита и атеросклероза, который проявлялся статистически достоверным улучшением показателей липидограммы. У пациентов, которые в комплексном лечении принимали препарат мелатонина, отмечались более выраженные изменения по результатам ультразвукового дуплексного сканирования ПА, проявлявшиеся повышением скорости кровотока по ПА с увеличением ее диаметра на 30-й и 60-й секундах реактивной гиперемии. По результатам биоимпедансометрии у пациентов, в состав лечения которых входил препарат мелатонина, отмечалось более выраженное снижение жировой и, соответственно, увеличение мышечной массы.

Заклучение. Назначение мелатонина («Вита-мелатонин») на фоне стандартной терапии у больных хроническим панкреатитом и атеросклерозом приводит к улучшению функции эндотелия, показателей сосудистой жесткости и атеросклероза в целом благодаря его антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, способности синтезировать NO эндотелием.

Ключевые слова: хронический панкреатит, атеросклероз, мелатонин, лечение.

Таблиця 1

Нормальні значення біоімпедансометрії

Показник	Чоловіки віком 40–60 років	Жінки віком 40–60 років
ІМТ	20,0–24,9	20,0–24,9
Жирова маса (%)	11,0–22,0	23,0–35,0
М'язова маса (кг)	39,0–50,0	29,0–36,0
Кісткова маса (%)	Більше 10,0	Більше 10,0
Вміст рідини	47,0–61,0	43,0–52,0

Згідно із сучасними уявленнями, мелатонін належить до гуморальних факторів, які впливають на секреторну активність підшлункової залози через специфічні рецептори на мембрані ацинарних клітин, запускаючи вироблення її основних ферментів через кальцієві сигнальні шляхи [1]. Відомо, що в острівцях підшлункової залози експресуються МТ1- і меншою мірою – МТ2-рецептори. Експресія МТ1-рецепторів властива переважно α-клітинам, МТ2-рецептори виявлені у β-клітинах [4]. Мелатонін здатний попередити розвиток панкреатиту, підвищуючи секрецію бікарбонатів і проявляючи протективний ефект на тканину підшлункової залози. Попередник мелатоніна L-триптофан і сам мелатонін знижують прояви гострого панкреатиту та захищають від органних ушкоджень, спричинених гострим запаленням тканини підшлункової залози [3].

Дослідження останнього десятиліття свідчать, що мелатонін є потужним поглиначем вільних радикалів, має ендотелій-протективні властивості та нормалізує ліпідний обмін. Це значно підвищило інтерес до використання цього препарату в клінічних умовах, оскільки порушення в метаболізмі кисню відіграють важливу роль у патогенезі багатьох захворювань, особливо серцево-судинної систем, у тому числі атеросклерозу [2, 5].

Кожен із компонентів метаболічного синдрому є самостійним чинником серцево-судинного ризику, а їхнє поєднання значно збільшує ймовірність розвитку атеросклеротичних ускладнень. Показано, що не тільки гіперхолестеринемія, переважно за рахунок підвищеного рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), але й насамперед гіпертригліцеридемія, а також знижений рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу. Є відомості про участь мелатоніну в жировому обміні, що підтверджується зниженням рівня ЛПВЩ і підвищенням рівня тригліцеридів в осіб, що працюють у нічні зміни. Це може свідчити про роль десинхронізації (порушення продукції мелатоніну) у розвитку дисліпідемії. За даними літератури, мелатонін може знижувати рівень загального холестерину. E. Sewerynek (2002) підкреслює зворотню кореляційну залежність між рівнем загального холестерину та мелатоніном [4].

Мелатонін, його попередники та метаболіти чинять атеропротективний вплив, діючи на різних етапах атерогенезу:

- мелатонін пригнічує утворення ендотеліальних молекул адгезії,
- зменшує жирову інфільтрацію ендотелію,
- нейтралізує вільні радикали,
- зменшує переокислення ліпідів,
- модулює кліренс холестерину,
- запобігає витоку електронів з дихального ланцюга мітохондрій [6, 7].

Мелатонін здатний регулювати вуглеводний та жировий обмін, активність кальцієвих каналів, а також діяльність серцево-судинної системи, контролюючи таким чином ті функції,

порушення яких спричинює розвиток дисметаболізму та серцево-судинних захворювань. Мелатонін впливає на рівень артеріального тиску, контрактильність міокарда, збільшує антиоксидантний резерв [4].

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності і впливу мелатоніну на динаміку клініко-лабораторних показників на тлі комплексної терапії у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 44 хворих на хронічний панкреатит (ХП) та атеросклероз, які проходили стаціонарне лікування у гастроентерологічному та ендокринологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні імені Андрія Новака (м. Ужгород), та хворі, які перебували на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря за місцем проживання.

Діагноз ХП встановлювали відповідно до Марсельсько-Римських критеріїв (1989 р.) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995) та уточненнями МКХ-10. Дисліпідемічні порушення виявляли шляхом аналізу показників ліпідограма, які визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі ChemWell, Awareness Technology INC (США). Коефіцієнт атерогенності (КА) вираховували за формулою:

$$КА = ЗХ - ЛПВЩ / ЛПНЩ,$$

де ЗХ – загальний холестерин, ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

Для виявлення дисфункції ендотелію було проведено ультразвукове дуплексне сканування плечової артерії (ПА) за методом D. Selgrnajer шляхом визначення ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) ПА.

Для дослідження складу тіла усім хворим була проведена біоімпедансометрія на аналізаторі Momert 7 (модель 5863) шляхом аналізу біоелектричного опору (АБО). За допомогою АБО визначали вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідини в організмі. Також усім хворим вираховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$ІМТ = маса тіла (кг) : зріст (м^2).$$

За норму вважали показники окремо для чоловіків та жінок (табл. 1).

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на ХП та атеросклероз

Показник	Норма	I група, n=20		II група, n=24	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ТГ, ммоль/л	0,5-1,7	3,21±0,18	1,85±0,15*	3,11±0,12	2,42±0,13
ЗХ, ммоль/л	3,1-6,7	9,32±1,06	6,66±0,46*	9,36±1,01	7,01±1,4
ЛПНЩ, ммоль/л	< 2,59	4,77±0,62	2,51±0,36*	4,55±0,24	3,22±0,15
ЛПДНЩ, (ммоль/л)	0,26-1,0	2,17±0,45	2,09±0,51	2,1±0,46	2,07±0,31
ЛПВЩ, ммоль/л	> 1,54	0,92±0,05	1,26±0,17*	0,98±0,02	1,03±0,15
КА	2,0-2,5	4,94±0,38	3,30±0,46*	4,82±0,36	4,07±0,35

Примітка: * – між показниками I групи до лікування та I групи після лікування виявлена статистично достовірна різниця; p<0,05.

Допплерографічні зміни ПА у хворих на ХП та атеросклероз до і після лікування

Показник	I група, n=20		II група, n=24	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Діаметр ПА на початку дослідження, мм	3,34±0,1	4,42±0,09*	3,31±0,07	3,67±0,03
Діаметр на 30 с реактивної гіперемії, мм	3,92±0,04	5,67±0,03*	3,89±0,03	4,15±0,02
Діаметр на 60 с реактивної гіперемії, мм	4,06±0,02	4,69±0,05*	4,05±0,01	4,20±0,05
Швидкість кровотоку по ПА, см/с	69,79±1,36	90,21±2,37*	68,99±1,28	73,44±1,87

Примітка: * – статистично достовірна різниця між показниками у хворих до і після лікування; $p < 0,05$.

Усі хворі на ХП у поєднанні з атеросклерозом були розподілені на дві групи:

- I група (n=20) – пацієнти, які крім дієтичного харчування, замісної терапії ферментними препаратами, що підбирали індивідуально, залежно від вираженості екзокринної недостатності підшлункової залози, міотропних спазмолітиків (Аспазмін, АТ «Київський вітамінний завод», Україна) інгібіторів протонної помпи (пантопризол), препарату урсодезоксихолевої кислоти (із розрахунку 20 мг/кг маси тіла), додатково отримували препарат мелатоніну («Віта-мелатонін», АТ «Київський вітамінний завод», Україна) у дозі 3 мг на добу за 30 хв перед сном протягом 2 міс.

- II група (n=24) – хворі, які отримували аналогічну терапію, але без призначення мелатоніну.

Методика проведення усіх досліджень відповідає Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Аналіз і оброблення результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірма StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінювання отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лабораторно-інструментальне обстеження хворих на ХП у поєднанні з атеросклерозом проводили у динаміці з визначенням наведених вище методів обстеження. Визначалася позитивна динаміка показників ліпідограми у всіх обстежених нами пацієнтів, проте у хворих I групи ці показники були статистично достовірними порівняно з вихідними даними до розпочатого лікування. У табл. 2 наведено результати даного обстеження.

Наведені вище результати свідчать, що у всіх хворих до лікування було виявлено порушення ліпідного профілю. Після проведеного лікування у хворих I групи спостерігалось достовірне зниження рівня ЗХ з $9,32 \pm 1,06$ ммоль/л до $6,66 \pm 0,46$ ммоль/л; тригліцеридів (ТГ) – з $3,21 \pm 0,18$ ммоль/л до $1,85 \pm 0,15$ ммоль/л; ЛПНЩ – з $4,77 \pm 0,62$ ммоль/л до $2,51 \pm 0,36$ ммоль/л; КА – з $4,94 \pm 0,38$ до $3,30 \pm 0,46$ відповідно. Також було відзначено достовірне підвищення рівня ЛПВЩ

з $0,92 \pm 0,05$ ммоль/л до $1,26 \pm 0,17$ ммоль/л. Зниження рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) фіксували від $2,17 \pm 0,45$ ммоль/л до $2,09 \pm 0,51$ ммоль/л, проте ця різниця не була достовірною.

Таку позитивну динаміку показників ліпідограми у пацієнтів, до складу терапії яких входив мелатонін, імовірно можна пояснити його позитивним впливом на патогенез атеросклерозу шляхом нормалізації процесу окиснення ліпідів, його протизапальним ефектом, впливом на окисний стрес та ендотеліальну дисфункцію загалом.

Для визначення ступеня ендотеліальної дисфункції (ЕД) пацієнтам до і після лікування було проведено доплерографічне обстеження ПА з визначенням її діаметра та оцінкою зміни швидкостей кровотоку до та під час проби з реактивною гіперемією. У табл. 3 наведено результати даного обстеження.

Аналізуючи наведені вище зміни, було виявлено виражену ЕД у всіх обстежуваних нами хворих на ХП та атеросклероз, що виражалася парадоксальною вазоконстрикторною реакцією ПА у даних пацієнтів. Як видно з даних, наведених у табл. 3, у пацієнтів, які в комплексному лікуванні приймали препарат мелатоніну, відзначалися більш виражені зміни, що проявлялися підвищенням швидкості кровотоку по ПА (до $90,21 \pm 2,37$ см/с проти $69,79 \pm 1,36$ см/с); збільшенням діаметра ПА до $4,42 \pm 0,09$ мм на початку дослідження; до $5,67 \pm 0,03$ мм – на 30-й секунді реактивної гіперемії та до $4,69 \pm 0,05$ мм – на 60-й секунді реактивної гіперемії відповідно.

Також усім хворим на ХП та атеросклероз було проведено біоімпедансне дослідження складу тіла з визначенням вмісту жирової, м'язової маси та вмісту рідини до і після лікування. У табл. 4 наведено результати даного обстеження.

Як видно з наведених вище результатів біоімпедансного обстеження, у всіх хворих на ХП та атеросклероз до комплексного лікування спостерігається «відносно» ожиріння за рахунок надмірного вмісту жирової маси та недостатньої м'язової маси при нормальному показнику ІМТ відповідно.

Було встановлено покращення даних показників у хворих I групи, які на тлі комплексної терапії протягом 1 міс приймали препарат мелатоніну. У даної групи пацієнтів різниця між показниками була статистично достовірною, а вміст жирової маси знизився від $38,54 \pm 0,38\%$ до $31,0 \pm 0,64\%$; ІМТ –

Таблиця 4

Результати біоімпедансного дослідження у хворих на ХП та атеросклероз

Показник	I група, n=20		II група, n=24	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Жирова маса, %	38,54±0,38	31,0±0,64*	37,37±0,86	34,10±0,67
М'язова маса, кг	17,38±2,88	20,28±1,16*	17,46±2,44	18,65±2,07
Вміст рідини, %	48,36±3,54	47,19±2,63	50,22±1,3	49,46±1,54
Кісткова маса, %	11,26±0,9	11,78±0,33	12,0±0,99	11,89±1,0
ІМТ	24,42±1,61	22,61±0,97*	23,7±1,84	23,0±1,76

Примітка: * – між показниками до і після лікування виявлена статистично достовірна різниця; $p < 0,05$.

від $24,42 \pm 1,61$ до $22,61 \pm 0,97$; вміст м'язової маси підвищився від $17,38 \pm 2,88$ кг до $20,28 \pm 1,16$ кг відповідно.

Отримані дані підтверджують позитивний вплив мелатоніну на показники складу тіла у хворих на ХП та атеросклероз, що можна пояснити блокуванням десинхронізації, врегулюванням циркадіанних ритмів організму та його позитивний вплив на метаболізм у цілому.

Отже, підсумовуючи наведені вище результати, нами було встановлено позитивний вплив мелатоніну при комплексному лікуванні ХП та атеросклерозу, який проявлявся покращанням показників ліпідограмі у пацієнтів, впливом на ЕД, зниженням жирової та, відповідно, підвищенням м'язової маси. Також необхідно відзначити добру переносимість препарату, відсутність побічних ефектів та доступність для пацієнтів.

Результати даних досліджень дають можливість рекомендувати препарат мелатоніну до складу комплексного лікування хворих на ХП та атеросклероз завдяки його антиоксидантним та протизапальним властивостям, здатності синтезувати NO

ендотелієм. Призначення мелатоніну на тлі стандартної терапії у хворих на ХП та атеросклероз сприяє покращанню функції ендотелію, показників судинної жорсткості й атеросклерозу в цілому, що підтверджують результати проведеного нами дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Мелатонін є ефективним й безпечним засобом для комплексного лікування хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

2. Призначення мелатоніну («Віта-мелатонін») у дозі 3 мг/добу протягом 1 міс ефективно впливає на показники ліпідограмі у даних хворих, сприяє зниженню жирової та підвищенню м'язової маси в організмі, а також позитивно впливає на прояви ЕД у хворих на хронічний панкреатит та атеросклероз.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення впливу препаратів мелатоніну на перебіг хронічного панкреатиту та атеросклерозу.

Сведения об авторах

Сирчак Єлизавета Степановна – Кафедра пропедевтики внутрішніх болезней Ужгородского национального университета, 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (050) 976-17-94. E-mail: szircsak_heni@bigmir.net

Опаленик Светлана Михайловна – Кафедра пропедевтики внутренних болезней Ужгородского национального университета, 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (099) 040-99-17. E-mail: kyzma16011993@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арушанян Э.Б. Защитная роль мелатонина при заболеваниях поджелудочной железы / Э.Б. Арушанян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 4. – С. 42–48.
2. Будневский А.В. Роль мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Н.В. Филина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15 (5). – С. 97–100.
3. Свиштунов А.А. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии / А.А. Свиштунов, М.А. Осадчук, А.М. Осадчук // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. – 2016. – № 26 (5). – С. 6–12.
4. Михайлова З.Д. Роль мелатонина у больных с острым коронарным синдромом / З.Д. Михайлова, М.А. Шаленкова // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 39–44.
5. Bonomini F. Melatonin atheroprotective effects in vivo / Francesca Bonomini, Gaia Favero, Lorenzo Nardo, Luca Facchetti, Youngho Seo etc. // Italian journal of anatomy and embryology. – 2017. – Vol. 122. – № 1 (Supplement). – P. 30.
6. Chena Y. Melatonin Induces Anti-Inflammatory Effects to Play a Protective Role via Endoplasmic Reticulum Stress in Acute Pancreatitis / Yina Chena, Jie Zhangb, Qian Zhaoa, Qinfen Chena, Yangjie Suna, Yin Jina etc. // Cellular Physiology and Biochemistry. – 2016. – № 40. – P. 1094–1104.
7. Jaworek J. Effects of Melatonin and Its Analogues on Pancreatic Inflammation, Enzyme Secretion, and Tumorigenesis / Jolanta Jaworek, Anna Leja-Szpak, Katarzyna Nawrot-Porabka, Joanna Szklarczyk, Michalina Kot etc. // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – № 18. – P. 1–13.

Статья поступила в редакцию 05.11.2019