## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Міністерство охорони здоров’я України

Львівський національний медичний університет

 імені Данила Галицького

**Гапонова Ольга Григорівна**

УДК 616.33/.34-092:616-056.52

**Рівні мелатоніну при функціональних розладах**

**шлунка та кишечника**

**у хворих з надлишковою масою тіла**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2008

**Дисертацією є рукопис.**

Робота виконана в Державній установі «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України», м. Харків.

Науковий керівник: **доктор медичних наук, професор**

Фадєєнко Галина Дмитрівна**,**

**Державна установа «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України», м. Харків, заступник директора з наукової роботи, професор кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету МОЗ України.**

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Скляров Євген Якович,**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри поліклінічної справи та сімейної медицини.

доктор медичних наук, професор

**Купновицька Ірина Григорівна,**

Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри клінічної фармації

з курсом фармакології і клінічної фармакології.

**Захист відбудеться “10” вересня 2008 року о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05. при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69)**

**З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6)**

**Автореферат розісланий “20” червня 2008 року**

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради Г.В. Світлик**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сучасному етапі функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ) посідають провідне місце як серед хвороб органів травлення, так і в загальній структурі захворювань. Серед них найчастіше зустрічаються функціональні розлади шлунка та кишечника (ФРШК), зокрема функціональна диспепсія (ФД) та синдром подразненого кишечника (СПК). В останні роки спостерігається тенденція до значного підвищення частоти виникнення ФД, яка набула характеру епідемії. На ФД страждає від 20 до 40% населення країн Євросоюзу та Північної Америки (J. Tack et al., 2006). Насправді, дійсна частота ФД у декілька разів перевищує офіційні статистичні дані, оскільки до лікарів звертається лише 20-25% хворих з диспепсичними скаргами (В.Г. Передерий и др., 2004). На СПК у світі страждають біля 10-20% населення (G.F. Longstreth et al., 2006).

Останнім часом почали вивчати проблему поєднання патології органів травлення з іншими патологічними станами, зокрема з ожирінням, враховуючи безпосередню участь ШКТ у формуванні надлишкової маси тіла (МТ), а також обтяжуючий вплив збільшення МТ на порушення моторної функції травного тракту і розлади постпрандіальної акомодації (E.A. Molenaar et al., 2005). У осіб з ожирінням та надлишковою МТ виявляють більшу поширеність диспепсії, нудоти, абдомінального болю, здуття живота та розладів випорожнень, зокрема діареї чи закрепів (Z. Hussain et al., 2007). Поєднання надлишкової МТ з іншими захворюваннями асоціюється із значним погіршанням якості життя (N.J. Talley et al., 2005) і розвитком психосоматичних розладів (I. Wilhelmsen, 2000). Проте патогенез більшості диспепсичних скарг у хворих з надлишковою МТ досі залишається недостатньо вивченим.

Ключем до вирішення цієї проблеми може стати вивчення стану секреції мелатоніну в організмі людини. Мелатонін, окрім найбільш відомого впливу на сон та циркадні ритми організму, є регулятором гастроінтестинальної моторики, стимулює секрецію гідрокарбонатів у дванадцятипалій кишці, підвищує місцевий імунітет слизової оболонки, опосередковує вісцеральну чутливість (Ф.И. Комаров и соавт., 2004; S.J. Konturek et al., 2007).

Мелатонін також може бути причетним до патогенезу ожиріння, враховуючи активацію процесів перекисного окислення ліпідів на фоні зниження його секреції (R.H. Knopp, 2006). Доведена участь мелатоніну в розвитку аберацій харчової поведінки, зокрема, наявність "синдрому нічної обжерливості", що відіграє важливу роль у розвитку ожиріння (G.S. Birketvedt, 2002; M. Tanofsky-Kraff, 2004). Виявлена також зворотна кореляція між рівнем екскреції мелатоніну з сечею та індексом маси тіла (ІМТ) (P. Cocco et al., 2005).

Таким чином, актуальним завданням внутрішньої медицини є вивчення патогенетичного впливу мелатоніну на перебіг ФРШК у хворих з надлишковою МТ та ефективності застосування мелатоніну у цієї категорії хворих з метою корекції диспепсичних скарг, дисгормональних та психовегетативних порушень.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є складовою частиною науково-дослідної роботи відділу захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України» на тему «Розробити методи діагностики і профілактики прогресування H. pylori-асоційованого атрофічного гастриту» (№ державної реєстрації 0105U000757).

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування хворих на функціональні розлади шлунка та кишечника в поєднанні з надлишковою масою тіла шляхом корекції суб’єктивної симптоматики, дисгормональних та психовегетативних порушень за допомогою комплексної терапії із застосуванням мелатоніну.

**Завдання дослідження**

1. Встановити особливості клінічного перебігу ФРШК у осіб з нормальною і надлишковою МТ та особливості психовегетативних розладів у цієї категорії хворих.
2. Порівняти забезпеченість мелатоніном і дослідити стан мелатонін-асоційованої гормональної системи (лептину і греліну) при ФРШК у осіб з надлишковою та нормальною МТ.
3. Встановити взаємозв’язок між рівнем мелатоніну і особливостями клінічних, психовегетативних та дисгормональних проявів ФРШК у осіб з нормальною і надлишковою МТ.
4. З’ясувати ефективність застосування мелатоніну в корекції клінічних, психовегетативних та дисгормональних проявів ФРШК у осіб з надлишковою МТ порівняно із стандартним лікуванням.

**Об’єкт дослідження** – ФРШК у хворих з надлишковою та нормальною МТ.

**Предмет дослідження** – клінічні та психовегетативні прояви ФРШК у осіб з надлишковою МТ, рівень забезпеченості організму мелатоніном у даної категорії хворих та вміст мелатонін-асоційованих гормонів (лептин, грелін) в динаміці диференційованого лікування з використанням препарату мелатоніну.

**Методи дослідження:** клініко-анамнестичний, анкетування (визначення інтенсивності клінічної симптоматики за шкалою Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), рівня алекситимії (Ал) за Торонтською алекситимічною шкалою (TAS-20), рівня депресії (Д) за опитувальником Бека, ситуативної (СТр) та особистісної тривожності (ОТр) за опитувальником Спілбергера-Ханіна, визначення вегетативного тонусу за опитувальником Вейна-Сандомирського), інструментальний (відеоезофагогастродуоденоскопія, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, базальна топографічна рН-метрія), імуноферментний (визначення рівня метаболіту мелатоніну – 6-сульфатоксимелатоніну (6-СОМ) – в ранковій сечі, та концентрацій лептину і загального греліну в сироватці крові), статистичний.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше вивчені особливості обміну мелатоніну у хворих на ФРШК з надлишковою МТ та їх взаємозв’язок з дисгормональними та психовегетативними розладами. Визначені незалежні предиктори недостатньої ефективності стандартної терапії ФРШК. Вперше запропоновано „Процес прогнозування та контролю ефективності призначення препаратів при лікуванні хворих з функціональними захворюваннями травного каналу”, захищений деклараційним патентом України на корисну модель (№ UA 26760u). Обґрунтована доцільність використання препарату „Віта-мелатонін” при низькому рівні екскреції мелатоніну та високій алекситимічності у хворих на ФРШК з надлишковою МТ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Доведена наявність синдрому взаємного обтяження при поєднанні ФРШК з надлишковою МТ. Обґрунтована патогенетична роль зниження продукції мелатоніну та дисбалансу мелатонін-асоційованої гормональної системи лептин-грелін у розвитку психовегетативних розладів при даному поєднанні. Доведена ефективність застосування препарату мелатоніну в комплексному лікуванні хворих на ФРШК з надлишковою МТ для корекції клінічних, психовегетативних проявів та дисбалансу гастроінтестинальних гормонів. Продемонстрована перевага комплексної терапії з використанням мелатоніну в порівнянні із стандартною схемою лікування хворих на ФРШК при наявності у них надлишкової МТ.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені в практичну роботу закладів охорони здоров’я Харкова, Миколаєва, Сум, а також в педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним самостійним дослідженням.Автором особисто проведені інформаційно-патентний пошук та аналіз літератури за проблемою дисертаційної роботи. Самостійно здійснені відбір тематичних хворих, розподіл їх за групами, контроль терапії. Головним внеском здобувача є узагальнення результатів наукових досліджень: проведена оцінка клініко-лабораторно-інструментальних досліджень, науковий аналіз і статистична обробка отриманих результатів на персональному комп’ютері. Автором написані всі розділи дисертації, оформлена дисертаційна робота у вигляді рукопису, сформульовані основні положення, висновки та практичні рекомендації, проведене впровадження в практику. Результати дисертації доповідались автором на науково-практичних конференціях різного рівня. В роботах, опублікованих у співавторстві, здобувачу належить основна ідея дослідження та фактичний матеріал.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи були представлені та обговорені на Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених "Внесок молодих вчених у розвиток медичної науки й практики", що проходила 12 квітня 2006р. у м. Харкові (нагороджена грамотою за кращу доповідь); науково-практичній конференції „Профілактика, діагностика та лікування – основні складові терапії” (19 жовтня 2006р., м. Харків); Всеукраїнській науково-практичної конференції молодих вчених і спеціалістів „Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині”, що проходила 20 жовтня 2006р. у м. Харкові (нагороджена дипломом за кращу наукову роботу); науково-практичній конференції молодих учених з міжнародною участю "Вчені майбутнього" (25-26 жовтня 2006р., м. Одеса); засіданні товариства гастроентерологів м. Харкова (22 листопада 2006р.); науково-практичній конференції „Ліки – людині: сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів” (22 березня 2007р., м. Харків); науково-практичній конференції „Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб” (28 березня 2007 р., м. Харків); IV Міжнародній медико-фармацевтичній конференції студентів і молодих вчених, що проходила 3-5 квітня 2007р. у м. Чернівцях (доповідь посіла перше місце); ХІ ювілейному міжнародному конгресі студентів і молодих вчених, що проходила 10-12 травня 2007р. у м. Тернопіль (автор нагороджений дипломом І ступеня); 9-му Слов’яно-Балтійському науковому форумі „Санкт-Петербург – Гастро-2007” (15-18 травня 2007р., м. Санкт-Петербург, Російська Федерація); науково-практичній конференції з міжнародною участю "Сучасна гастроентерологія і гепатологія: фундаментальні і прикладні аспекти" (24-25 травня 2007р., м. Полтава), науково-практичній конференції „Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики”, що проходила 13 листопада 2007р. у м. Харкові (автор нагороджений грамотою за кращу наукову роботу).

**Публікації.** За темою дисертації опублікована 21 наукова праця, в тому числі 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (з них 2 праці написано у моноавторстві), 14 тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, 1 деклараційний патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація написана українською мовою на 168 сторінках друкованого тексту, з них 124 сторінки займає основний зміст. Робота містить перелік умовних скорочень, вступ, 4 розділи, висновки, практичні рекомендації, додатки, список використаних джерел. Робота ілюстрована 27 таблицями, 17 рисунками. Список використаних джерел літератури складається з 239 найменувань (на 34 сторінках), з них 78 кирилицею та 161 латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Відповідно до мети та завдань дослідження на базі поліклінічного та гастроентерологічного відділень ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України» обстежено 125 осіб. У 94 осіб було діагностовано ФРШК (ФД або поєднання ФД з СПК), з яких першу групу склали 62 хворих з надлишковою МТ (ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м2), другу – 32 хворих з нормальною МТ (ІМТ від 18,0 до 24,9 кг/м2). До третьої (контрольної) групи увійшли 31 особа з нормальною МТ (ІМТ від 18,0 до 24,9 кг/м2) без ознак ФРШК.

Верифікація діагнозу ФРШК здійснювалась за Римськими критеріями ІІІ (2006р.) після виключення органічної патології за допомогою клініко-анамнестичного дослідження, відеоезофаго-гастродуоденоскопії з біопсією, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, результатів загальних клінічних аналізів крові та сечі, біохімічного аналізу крові. У хворих виключали наявність інфекції Helicobacter pylori (Hp). Для первинної діагностики Hp використовували три методи: експрес-методика виявлення антитіл до антигену Hp в цільній крові за допомогою імунохроматографічних тест-систем, швидкий уреазний тест, кількісна оцінка Hp у гістологічних зрізах. Хворі, що мали хоча б один позитивний результат з вищенаведених тестів, виключались з дослідження. Іншими критеріями виключення з дослідження були: вік старше 50 років, порушення вуглеводного обміну, артеріальна гіпертензія ІІ-ІІІ ступеня, ішемічна хвороба серця, онкологічні захворювання будь-якої локалізації, органічні психічні захворювання, епілепсія, вагітність та лактація; прийом препаратів, що можуть впливати на синтез та секрецію мелатоніну; змінний графік роботи пацієнта протягом останнього року, зважаючи на супресію нічної секреції мелатоніну при роботі вночі (L. Kayumov et al., 2005).

Групи хворих вірогідно не відрізнялись у гендерно-віковому аспекті. В гендерному складі в 1-й та 2-й групах переважали жінки в співвідношенні близько 3 : 1: в 1-й групі жінки складали 75,8 %, чоловіки – 24,2 %, в 2-й групі жінки складали 75,0 %, чоловіки – 25,0%; 3-я (контрольна) група за гендерним складом добиралася таким чином, щоб її можна було зіставити з основною. У цій групі жінки склали 77,4 %, чоловіки – 22,6 %. Середній вік осіб 1-ї групи складав (25,2 ± 1,0) років, 2-ї – (24,3 ± 1,1) років, 3-ї – (23,5 ± 0,9) років.

З метою вивчення особливостей перебігу ФРШК та індивідуалізації базисної терапії досліджували кислотоутворюючу функцію шлунку за допомогою ацидогастрометру „Елтес-904” за методикою базальної топографічної рН-метрії.

З метою оцінки інтенсивності клінічної симптоматики та контролю ефективності лікування у хворих на ФРШК визначали інтенсивність клінічної симптоматики в балах за шкалою GSRS. Для визначення порушень психічного стану у хворих визначали рівень Ал в балах за TAS-20, рівень Д в балах за опитувальником Бека, рівні СТр та ОТр в балах за опитувальником Спілбергера-Ханіна. Для діагностики розладів вегетативної нервової системи досліджували вегетативний тонус за опитувальником Вейна-Сандомирського.

Для вивчення забезпеченості організму мелатоніном визначали рівень метаболіту мелатоніну – 6-СОМ – в ранковій сечі за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартного набору реагентів „6-Sulfatoxymelatonin ELISA” (BÜHLMANN LABORATORIES AG, Switzerland). Враховуючи мінливість рівня мелатоніну у жінок залежно від фази менструального циклу, аналіз сечі здійснювали в 1-й фазі, коли коливання рівня мелатоніну мінімальні (Ф.И. Комаров и соавт., 2004). Для дослідження стану мелатонін-асоційованої гормональної системи лептин-грелін визначали концентрації лептину та загального греліну в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів реагентів „Leptin (Sandwich) ELISA” (DRG Instruments GmbH, Germany) та „ACTIVE® Total Ghrelin ELISA” (Diagnostic System Laboratories (DSL), USA).

Після проведеного обстеження хворим призначали комплексну терапію. Тривалість лікування складала 4 тижні. Лікування призначали на 2-3 день після завершення первинного обстеження. Терапію призначали відповідно рекомендаціям Римського консенсусу ІІІ (2006). В якості стандартної терапії призначали один з інгібіторів протонної помпи в стандартній дозі (омепразол 20 мг, лансопразол 30 мг, пантопразол 40 мг, рабепразол 20 мг, езомепразол 20 мг) 1-2 рази на добу, прокінетичні препарати (домперидон 10 мг 2-3 рази на добу). При необхідності додатково використовували піногасники (симетикон 40 мг 3 рази на добу) або ентеросорбенти (метилкремнієва кислота 15 г 3 рази на добу). При поєднанні з СПК залежно від його варіанту додавали міотропні спазмолітики (мебеверину гідрохлорид 200 мг 2 рази на добу або прифініуму бромід 30 мг 2 рази на добу), закріплюючі (лоперамід 2-4 мг за потребою) або проносні засоби (лактулоза 10-20 г 2 рази на добу).

Для дослідження ефективності екзогенного призначення мелатоніну хворі на ФРШК з надлишковою МТ були рандомізовано розподілені на 2 рівних підгрупи по 31 особі в кожній. Хворі 1-ї підгрупи отримували стандартне лікування; 2-ї – додатково до стандартної терапії отримували препарат мелатоніну „Віта-мелатонін” (ВМ) виробництва ЗАТ „Київський вітамінний завод” ( 3 мг на ніч за 30 хвилин до звичного для хворого часу засинання протягом 4 тижнів).

Після 4 тижнів лікування хворі на ФРШК з надлишковою МТ підлягали повторному обстеженню для контролю ефективності лікування. Хворим проводилось повторне анкетування за шкалою GSRS для визначення ступеня інтенсивності клінічної симптоматики в балах, дослідження психовегетативного статусу, визначення концентрацій 6-СОМ в ранковій сечі та лептину і загального греліну в сироватці крові.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета прикладних програм “SPSS 13.0 for Windows”. Вірогідними вважали результати, для яких рівень значимості (Р) не перевищував 0,05.

**Результати досліджень.** При вивченні особливостей клінічної картини ФРШК залежно від МТ було виявлено вірогідні відмінності. У хворих на ФРШК з надлишковою МТ порівняно з нормальною МТ вірогідно частіше зустрічались такі клінічні симптоми, як неприємне відчуття переповнення в животі після їжі (71,0 % та 53,1 % відповідно, Р < 0,001) та постпрандіальна нудота (48,4 % та 37,5 % відповідно, Р < 0,05), а також прояви перехресного синдрому з СПК у вигляді рецидивуючого абдомінального болю (48,4 % та 21,9 % відповідно, Р < 0,01), зміни консистенції випорожнень залежно від варіанту СПК (за типом рідких або водянистих – 27,4 % та 9,4 % відповідно, Р < 0,001; за типом твердих або грудкуватих – 21,0 % та 12,5 % відповідно, Р < 0,05) та зміни частоти випорожнень залежно від варіанту СПК (випорожнення > 3 разів на день – 21,0 % та 9,4 % відповідно, Р < 0,05; випорожнення ≤ 3 разів на тиждень – 21,0 % та 9,4 % відповідно, Р < 0,05). Розподіл ФД за варіантами залежно від МТ вірогідно не відрізнявся, була виявлена лише тенденція до більшої частоти ізольованих епігастрального больового синдрому та постпрандіального дистрес-синдрому у хворих з нормальною МТ, а неспецифічного варіанту – при надлишковій МТ.

Інтенсивність клінічної симптоматики за шкалою GSRS у хворих з надлишковою МТ була вірогідно вища, ніж при нормальній МТ: (9,5 ± 0,3) та (7,6 ± 0,4) балів відповідно, Р < 0,01. Ця закономірність зберігалась як у хворих з супутнім СПК – (11,5 ± 0,3) балів при надлишковій МТ та (10,4 ± 0,8) балів при нормальній МТ, Р < 0,01; так і з ізольованою ФД – (7,5 ± 0,3) балів при надлишковій МТ та (6,8 ± 0,3) балів при нормальній МТ, Р < 0,01.

Хворі також мали особливості кислотоутворюючої функції шлунку в залежності від МТ. При нормальній МТ порівняно з надлишковою МТ було виявлено вірогідне переважання осіб з гіперацидністю (вірогідно більша частота реєстрації рН у 4-му функціональному інтервалі (ФІ 4) ((30,2 ± 6,4) та (17,3 ± 3,3) % відповідно, Р < 0,05), ФІ 5 ((0,9 ± 0,5) та (0,1 ± 0,1) % відповідно, Р < 0,05) та блоці ФІ 3-5 ((95,2 ± 2,7) та (80,5 ± 4,4) % відповідно, Р < 0,05)). У хворих з надлишковою МТ виявлене превалювання гіпонормоацидності: рН з вірогідно більшою частотою реєстрували у ФІ 1 ((0,8 ± 0,3) та (0,0 ± 0,0) % відповідно, Р < 0,05) і ФІ 2 ((18,7 ± 4,2) та (4,8 ± 2,7) % відповідно, Р < 0,05)).

При дослідженні психометричних показників було виявлено вірогідно вищі рівні Ал, Д та СТр у хворих на ФРШК у порівнянні з контролем (табл. 1), причому у хворих на ФРШК з надлишковою МТ ці показники були вірогідно вищими порівняно з хворими на ФРШК з нормальною МТ. Щодо ОТр, її рівень був вірогідно вищим у хворих на ФРШК з надлишковою МТ порівняно з контролем та хворими на ФРШК з нормальною МТ, тоді як хворі на ФРШК з нормальною МТ вірогідно не відрізнялись від контрольної групи.

*Таблиця 1.*

**Психометричні показники у обстежених осіб**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Ал, бали | Д, бали | ОТр, бали | СТр, бали |
| 1 | 68,0 ± 1,0 | 10,7 ± 0,7 | 53,3 ± 1,0 | 48,5 ± 1,1 |
| 2 | 61,1 ± 1,5 | 5,1 ± 0,7 | 46,0 ± 1,4 | 41,4 ± 1,2 |
| 3 | 54,1 ± 1,5 | 2,4 ± 0,4 | 43,5 ± 1,0 | 36,1 ± 1,1 |
| Р | Р1-2 < 0,001Р2-3 < 0,01Р1-3 < 0,001 | Р1-2 < 0,001Р2-3 < 0,01Р1-3 < 0,001 | Р1-2 < 0,001Р2-3 = 0,152Р1-3 < 0,001 | Р1-2 < 0,001Р2-3 < 0,01Р1-3 < 0,001 |

У хворих на ФД з надлишковою МТ була виявлена вірогідна гендерна різниця в показниках Д з превалюванням у жінок – (11,6 ± 0,7) бали проти (7,8 ± 1,3) балів у чоловіків цієї групи (Р < 0,05).

При дослідженні вегетативного статусу сумарні показники симпатичного й парасимпатичного тонусу, нормовані у відсотковому відношенні від максимально можливих значень за шкалою Вейна-Сандомирського (СТ% і ПСТ%), виявились вірогідно підвищеними у хворих на ФД у порівнянні з контролем (Р < 0,05), але не залежали від МТ; показник АБС (абсолютне значення різниці між ПСТ і СТ у %), вірогідно не відрізнявся між групами.

Між досліджуваними психовегетативними характеристиками було виявлено вірогідні прямі кореляційні зв’язки (Р < 0,01), що вказує на формування єдиного синдрому психовегетативної дезадаптації (табл. 2).

У хворих на ФРШК було виявлено дисбаланс у гормональній регуляторній системі мелатонін-лептин-грелін, що максимально проявлявся при наявності надлишкової МТ.

Зниження рівня екскреції мелатоніну у хворих з надлишковою МТ супроводжувалось підвищенням концентрації лептину. Зміни вмісту греліну були неоднозначними і протилежно спрямованими залежно від МТ: концентрація греліну підвищувалась у хворих на ФРШК з нормальною МТ та знижувалась у хворих на ФРШК з надлишковою МТ (табл.3).

*Таблиця 2.*

**Кореляційні зв’язки між психометричними показниками в загальній групі обстежених осіб**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Ал | Д | СТр | ОТр | ПСТ% | СТ% |
| Коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) | Ал |  | 0,564\* | 0,531\* | 0,513\* | 0,456\* | 0,331\* |
| Д | 0,564\* |  | 0,564\* | 0,584\* | 0,343\* | 0,340\* |
| СТр | 0,531\* | 0,564\* |  | 0,655\* | 0,383\* | 0,284\* |
| ОТр | 0,513\* | 0,584\* | 0,655\* |  | 0,414\* | 0,312\* |
| ПСТ% | 0,456\* | 0,343\* | 0,383\* | 0,414\* |  | 0,432\* |
| СТ% | 0,331\* | 0,340\* | 0,284\* | 0,312\* | 0,432\* |  |

Примітка. \* - кореляція вірогідна на рівні значимості Р < 0,01

*Таблиця 3*

**Концентрації 6-СОМ, лептину та греліну у обстежених осіб**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Група | 6-СОМ сечі, нг/мл | Лептин сироватки крові, нг/мл | Загальний грелін сироватки крові, пг/мл |
| 1 | 14,4 ± 0,8 | 25,1 ± 2,1 | 103,0 ± 5,4 |
| 2 | 19,1 ± 1,3 | 7,9 ± 1,0 | 225,8 ± 21,6 |
| 3 | 30,5 ± 2,9 | 9,9 ± 1,3 | 159,2 ± 23,5 |
| Р | Р1-2 < 0,01Р2-3 < 0,01Р1-3 < 0,001 | Р1-2 < 0,001Р2-3 = 0,402Р1-3 < 0,001 | Р1-2 < 0,001Р2-3 < 0,05Р1-3 < 0,05 |

В гендерно-віковому аспекті гормональний дисбаланс мав максимальний ступінь у хворих на ФРШК жінок з надлишковою МТ і вірогідно корелював з віком: для лептину ρ = 0,227, P < 0,05; для 6-СОМ ρ = (− 0,227), P < 0,05; для загального греліну ρ = (− 0,218), P < 0,05.

Кореляційні зв’язки між нейрогормонами у всіх групах мали вірогідний характер (Р < 0,05). При їх аналізі встановлено, що у хворих на ФРШК при наявності надлишкової МТ відбувається зміна знаку кореляційних зв’язків мелатонін-грелін (із зворотного на прямий) та лептин-грелін (з прямого на зворотний), котра відображає виражений дисбаланс у регуляторній нейрогормональній системі.

Проаналізовані зв’язки між вмістом гормонів та ступенем інтенсивності клінічної симптоматики за шкалою GSRS. Виявлено вірогідний негативний кореляційний зв’язок між середнім балом за шкалою GSRS та екскрецією 6-СОМ: ρ = (– 0,259), Р < 0,05. Це може свідчити на користь можливої участі мелатоніну у формуванні вісцеральної гіперчутливості. Для лептину та греліну вірогідної залежності не встановлено. При дослідженні зв’язку між рівнем гормонів та клінічним варіантом ФРШК у хворих з нормальною МТ вірогідної різниці не виявлено, тоді як у хворих з надлишковою МТ рівень загального греліну був вірогідно нижчим при постпрандіальному дистрес-синдромі порівняно з епігастральним больовим синдромом ((88,6 ± 7,3) та (108,7 ± 20,5) пг/мл відповідно, Р < 0,05), що пояснює сповільнення шлункової моторики при надлишковій МТ та ожирінні.

Зниження рівня екскреції 6-СОМ було вірогідно асоційоване з підвищенням рівнів Ал, Д, СТр, ОТр, ПСТ% та СТ% (табл. 4). Для лептину були виявлені аналогічні вірогідні прямі кореляційні зв’язки з цими показниками. Тобто, зниження забезпеченості організму мелатоніном та гіперлептинемія можуть брати участь у формуванні психовегетативних розладів при поєднанні ФРШК з надлишковою МТ. Роль греліну в формуванні синдрому психічної дезадаптації сумнівна, вірогідні зворотні кореляційні зв’язки виявлені лише для Д та ОТр.

*Таблиця 4.*

**Кореляційні зв’язки між концентраціями нейрогормонів**

**та психометричними показниками в загальній групі обстежених**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) | Ал | Д | СТр | ОТр | ПСТ% | СТ% |
| 6-СОМ | –0,448\*\* | –0,448\*\* | –0,456\*\* | –0,523\*\* | –0,528\*\* | –0,425\*\* |
| Лептин | 0,459\*\* | 0,572\*\* | 0,415\*\* | 0,459\*\* | 0,245\*\* | 0,370\*\* |
| Загальний грелін | – | –0,266\*\* | – | –0,197\* | – | – |

Примітки. 1. \* - кореляція вірогідна на рівні значимості Р < 0,05

 2. \*\* - кореляція вірогідна на рівні значимості Р < 0,01

Хворі на ФРШК з надлишковою МТ були розподілені на 2 підгрупи, з яких 1-а підгрупа отримувала стандартне лікування ФРШК згідно Римського консенсусу ІІІ; 2-а – додатково до стандартної терапії отримувала ВМ протягом 4 тижнів. Через 4 тижні після призначення диференційованого лікування усі показники досліджували повторно. Показник зміни інтенсивності суб’єктивних відчуттів за шкалою GSRS у % (ΔGSRS) в загальній групі хворих, у яких було проведено контроль ефективності лікування, виявився достатнім і склав 58,2 ± 2,3%. Результат відповідав достатній ефективності лікування за рекомендаціями радного комітету Римського симпозіуму ІІІ з дизайну клінічних досліджень (ΔGSRS ≥ 50%) (E.J. Irvine et al., 2006). Частка хворих з достатньою ефективністю лікування (ΔGSRS ≥ 50%) в 1-й підгрупі склала 51,2%, в 2-й – 67,1% (Р < 0,01). У хворих 1-ї підгрупи суб’єктивні відчуття зменшились на (46,9 ± 2,7) %, 2-ї підгрупи – на (60,9 ± 1,5) % (Р < 0,01). Додаткове застосування ВМ дозволило досягти вірогідно більшого зменшення інтенсивності диспепсичного синдрому – (1,79 ± 0,20) проти (2,55 ± 0,32) балів при стандартній терапії (Р < 0,05) та розладів випорожнень – (1,29 ± 0,18) проти (1,95 ± 0,25) балів (Р < 0,05). У 2-й підгрупі стійке зменшення клінічної симптоматики відбулось у більш ранні терміни: для больового синдрому – на (10,6 ± 0,9) день від початку лікування у порівнянні з (13,8 ± 1,3) днем; для диспепсичного синдрому – на (8,2 ± 1,1) день у порівнянні з (11,4 ± 0,7) днем (Р < 0,05 для обох випадків).

Продемонстровано вірогідно вищу ефективність терапії із застосуванням ВМ порівняно із стандартною терапією відносно корекції Ал та вегетативного статусу: показник ΔАл склав ( – 10,0 ± 0,6) % та (0,4 ± 2,7) % відповідно, Р < 0,001; ΔПСТ% – ( – 13,3 ± 2,3) % та ( – 1,5 ± 1,5) % відповідно, Р < 0,001; ΔСТ% – (– 18,2 ± 2,9) % та (– 5,2 ± 2,5) % відповідно, Р < 0,001; ΔАБС – (– 25,5 ± 12,1) % та (87,0 ± 34,6) % відповідно; Р < 0,01.

Щодо корекції тривожно-депресивних станів, у 2-й підгрупі хворих показники Д та СТр, на відміну від 1-ї підгрупи, вірогідно покращали: рівень Д зменшився з (11,1 ± 1,1) до (8,4 ± 0,5) балів, Р < 0,01; рівень СТр – з (46,5 ± 1,3) до (43,8 ± 0,9) балів, Р < 0,01. Ступінь змін показників Д та СТр (ΔД та ΔСТр) при використанні екзогенного мелатоніну в комплексному лікуванні вірогідно не відрізнявся від результатів стандартної терапії. Це можна пояснити тим, що традиційні схеми лікування звичайно містять малі дози анксіолітиків та антидепресантів, які здатні деякою мірою зменшувати показники СТр та Д, але не впливають на рівень Ал. Потрібно зауважити, що саме високий рівень Ал визнаний вірогідним та надійним предиктором неефективності стандартного лікування (P. Porcelli et al., 2003).

Після комплексного лікування хворих 2-ї підгрупи з використанням ВМ відбулись вірогідні зміни вмісту гормонів з наближенням до рівня здорових осіб: підвищення показників 6-СОМ та греліну, зниження рівня лептину (табл. 5).

*Таблиця 5*

**Концентрації 6-СОМ, лептину та греліну до та після лікування**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Під-група  | Лікування | До лікування | Після лікування | Δ, % |
| 6-СОМ  | 1 | Стандарт | 14,6 ± 1,2 | 16,5 ± 0,9 | + 30,5 ± 10,1 |
| 2 | Стандарт + ВМ | 14,5 ± 1,1 | 37,4 ± 2,7\*\*\* | + 223,4 ± 65,2\*\* |
| Лептин  | 1 | Стандарт | 22,6 ± 2,0 | 22,2 ± 1,3 | – 7,4 ± 4,9 |
| 2 | Стандарт + ВМ | 27,7 ± 3,7 | 16,9 ± 1,8\*\*\* | – 29,0 ± 6,9\*\*\* |
| Грелін  | 1 | Стандарт | 97,6 ± 7,4 | 111,6 ± 5,6 | + 31,6 ± 10,2 |
| 2 | Стандарт + ВМ | 108,3 ± 8,0 | 143,5 ± 8,28\* | + 64,9 ± 18,7 |

Примітки: 1. \* – різниця вірогідна на рівні значимості Р < 0,05

 2. \*\* – різниця вірогідна на рівні значимості Р < 0,01

 3. \*\*\* – різниця вірогідна на рівні значимості Р < 0,001

При підрахуванні ступеня змін концентрації гормонів (Δ) у % виявлено, що підвищення екскреції 6-СОМ та зниження рівня лептину в 2-й підгрупі було вірогідно більше вираженим у порівнянні з 1-ю. Різниця в підвищенні рівня греліну між підгрупами не була вірогідною, що можна пояснити додатковим впливом на рівень греліну прокінетиків, які входять до стандартної схеми лікування ФД.

При додатковому застосуванні ВМ спостерігалась нормалізація міжгормональних співвідношень із встановленням збалансованих кореляційних зв’язків і реверсією зв’язків у напрямках, аналогічних таким у здорових осіб – зворотний між 6-СОМ та лептином (ρ = (– 0,494); Р < 0,01), зворотний між 6-СОМ та греліном (ρ = (– 0,789); Р < 0,01), прямий між лептином та греліном (ρ = 0,355; Р < 0,05). На тлі ізольованої стандартної терапії напрямок кореляційних зв’язків не змінився.

Для вивчення причин можливої недостатньої ефективності традиційного лікування проведено регресійний аналіз з визначенням предикторів. В якості критеріїв ефективності лікування було взято показник ΔGSRS (E. J. Irvine et al., 2006) та показник загального балу за GSRS після лікування (P. Porcelli et al., 2003). Вірогідними предикторами ефективності лікування виявились рівень екскреції 6-СОМ до лікування (R2 = 0,261; Р < 0,001), показник Ал до лікування (R2 = 0,143; Р < 0,01) і загальний бал за GSRS до лікування (R2 = 0,270; Р < 0,001). Тобто, недостатню ефективність стандартної терапії ФРШК можна прогнозувати на підставі низької екскреції 6-СОМ та високого рівня Ал. У таких випадках є доцільним призначення мелатоніну, що в складі комплексної терапії коригує вищевказані розлади вже після 4 тижнів лікування.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації представлене теоретичне узагальнення і досягнуте практичне розв’язання наукового завдання, що полягає в клініко-патогенетичному обґрунтуванні доцільності ефективності застосування мелатоніну в комплексній терапії функціональних розладів шлунка та кишечника в поєднанні з надлишковою масою тіла.

1. При ФД або поєднанні ФД з СПК у осіб з надлишковою МТ спостерігається зниження забезпеченості організму мелатоніном з вірогідним підвищенням інтенсивності клінічної симптоматики, вираженими психовегетативними розладами та дисбалансом у мелатонін-асоційованій гормональній системі лептин-грелін, що обґрунтовує доцільність додаткового використання екзогенного мелатоніну в лікуванні цієї категорії хворих.
2. Клінічні прояви ФРШК у хворих з надлишковою МТ у порівнянні з пацієнтами, які мають нормальну МТ, характеризуються більш інтенсивною клінічною симптоматикою, зокрема вищим сумарним балом за шкалою GSRS – (9,5 ± 0,3) та (7,6 ± 0,4) балів відповідно, переважанням симптомів моторної дисфункції на тлі нормогіпоацидності та вищою частотою поєднання ФД та СПК (48,4 та 21,9 % відповідно). В психовегетативному статусі хворі з надлишковою МТ мають вірогідно вищі рівні алекситимії – (68,0 ± 1,0) та (61,1 ± 1,5) балів відповідно), депресії ((10,7 ± 0,7) та (5,1 ± 0,7) балів відповідно), особистісної ((53,3 ± 1,0) та (46,0 ± 1,4) балів відповідно) і ситуативної тривожності ((48,5 ± 1,1) та (41,4 ± 1,2) балів відповідно).
3. У хворих на ФРШК спостерігається зниження екскреції із сечею 6-СОМ, обернено пропорційне ІМТ: при надлишковій МТ рівень екскреції 6-СОМ знижується щонайменше в 2 рази від показників здорових осіб – до (14,4 ± 0,8) нг/мл; у хворих з нормальною МТ екскреція 6-СОМ знижена в меншій мірі – до (19,1 ± 1,3) нг/мл (при нормі (30,5 ± 2,9) нг/мл). Зниження екскреції 6-СОМ у хворих на ФРШК з надлишковою МТ корелює з підвищенням концентрації сироваткового лептину до (25,1 ± 2,1) нг/мл та зниженням концентрації загального греліну сироватки до (103,0 ± 5,4) пг/мл і супроводжується зміною напрямків кореляційних зв’язків між рівнем гормонів порівняно з особами, що мають нормальну МТ.
4. Виявлені вірогідні зворотні кореляційні зв’язки між екскрецією 6-СОМ та інтенсивністю клінічної симптоматики, рівнями алекситимії, депресії, особистісної і ситуативної тривожності, показниками симпатико- і парасимпатикотонії.
5. Додаткове застосування віта-мелатоніну в комплексній терапії хворих на ФРШК з надлишковою МТ супроводжується покращанням сумарних показників суб’єктивної симптоматики (частка хворих з достатньою ефективністю лікування підвищується з 51,2 % до 67,1 %), зменшенням інтенсивності диспепсичного синдрому ((1,79 ± 0,20) проти (2,55 ± 0,32) балів при стандартній терапії) та розладів випорожнень ((1,29 ± 0,18) проти (1,95 ± 0,25) балів). Призначення віта-мелатоніну зменшує рівень алекситимії на (10,0 ± 0,6) %, коригує вегетативний статус (зниження показників парасимпатичного тонусу на (13,3 ± 2,3) %, симпатичного тонусу – на (18,2 ± 2,9) %), нормалізує рівень екскреції 6-СОМ, знижує концентрацію сироваткового лептину на (29,0 ± 6,9) %, підвищує концентрацію загального греліну в сироватці крові на (64,9 ± 18,7) % та нормалізує міжгормональні співвідношення.

**Практичні рекомендації**

* 1. Для оцінки ступеня дисгормональних розладів як підґрунтя розвитку синдрому взаємного обтяження у хворих на ФРШК з надлишковою МТ слід визначати рівень екскреції 6-СОМ та сироваткові концентрації мелатонін-асоційованих гормонів – лептину та греліну.
	2. Недостатню ефективність стандартної терапії ФРШК можна прогнозувати на підставі низької екскреції 6-СОМ та високого рівня алекситимії, які свідчать про наявність дисгормональних та психосоматичних розладів. Зниження екскреції 6-СОМ з сечею щонайменше в 2 рази від норми та рівень алекситимії більше 74 балів за TAS-20 у хворих на ФРШК з надлишковою МТ слід розцінювати як вірогідні предиктори неефективності стандартної терапії ФРШК.
	3. В якості ефективного засобу корекції клінічної симптоматики, психовегетативних розладів і дисбалансу в гормональній регуляторній системі мелатонін-лептин-грелін у хворих на ФРШК з надлишковою МТ у комплексній терапії доцільно застосовувати препарат „Віта-мелатонін” (ЗАТ „Київський вітамінний завод”) в дозі 3 мг на ніч за 30 хвилин до звичного для хворого часу засинання протягом не менше 4 тижнів.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Фадєєнко Г. Д. Роль мелатоніну у патогенезі функціональних розладів травного каналу/ Г. Д. Фадєєнко, О. Г. Гапонова // Ліки України. – 2006. – № 102. – С. 31-33. *(Дисертанту належить виконання інформаційного пошуку, участь у написанні статті та підготовка її до друку.)*
2. Фадєєнко Г. Д. Роль нейрогормонів у розвитку психосоматичних розладів у хворих на функціональну диспепсію / Г. Д. Фадєєнко, О. Г. Гапонова // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 3. – С. 4-7. *(Дисертанту належить підбір тематичних хворих, клінічне спостереження пацієнтів, проведення статистичної обробки результатів, написання та підготовка статті до друку.)*
3. Гапонова О. Г. Стан гормональної регуляторної системи мелатонін-лептин та психовегетативні розлади у хворих на функціональну диспепсію в залежності від маси тіла / О. Г. Гапонова // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник. – Випуск 39. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2007. – С. 179-184.
4. Гапонова О. Г. Гендерно-вікові особливості нейрогормональних та психосоматичних розладів у хворих на функціональну диспепсію / О. Г. Гапонова // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 4. – С. 16-19.
5. Гапонова О. Г. Надлишкова маса тіла та функціональні розлади травного каналу / О. Г. Гапонова, К. О. Просоленко // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 5. – С. 37-41. *(Дисертант провела підбір тематичних хворих, статистичну обробка отриманих результатів, підбір тематичної літератури, брала участь у написанні статті та підготовці її до друку.)*
6. Гапонова О. Г. Вплив екзогенного мелатоніну на екскрецію 6-СОМ та рівні лептину і греліну у хворих на функціональну диспепсію з надлишковою масою тіла / О. Г. Гапонова, І. В. Шуть // Медична хімія. – 2007. – № 3. – C. 87-90. *(Дисертантом виконано підбір тематичних хворих, клінічне тлумачення результатів, підготовка статті до друку.).*
7. Пат. UA 26760u Україна, МПК7 G01N33/48; 33/49; 33/50; A61K 31/4045 Процес прогнозування та контролю ефективності призначення препаратів при лікуванні хворих з функціональними захворюваннями травного каналу/ Фадєєнко Г. Д., Гапонова О. Г., Шуть І. В.; заявник і патентовласник ДУ ”Інститут терапії імені Л.Т.Малої АМН України” (UА). - Заявка № u 2007 04175; заявл. 16.04.2007; Опубл. 10.10.07. Бюл. „Промислова власність” № 16, 2007 р. *(Дисертантом здійснено інформаційно-патентний пошук, підбір тематичних хворих, статистичну обробку та клінічне тлумачення отриманих результатів.)*
8. Беседіна А. С. Аналіз структури та динаміки патентування як інструмент виявлення наукових пріоритетів з проблеми корекції функціональних порушень органів травлення / А. С. Беседіна, О. Г. Гапонова, С. В.Бєлозьорова // Щорічні терапевтичні читання: терапевтична клініка від науки до практичної охорони здоров’я: матеріали наук.-практ. конф., присвячена пам’яті академіка Л. Т. Малої, 11 квітня 2006 р. – Харків, 2006. – С. 10. (*Дисертантом виконано інформаційний пошук, підготовка тез до друку).*
9. Гапонова О. Г. Особливості психосоматичних проявів у хворих на функціональні розлади травного каналу / О. Г. Гапонова // Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 12 квітня 2006 р. – Харків, 2006. – С. 25.
10. Гапонова О. Г. Психовегетативні порушення при функціональних розладах травного каналу та їх корекція віта-мелатоніном / О. Г. Гапонова, В. В. Зінова // ХІ конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 28-30 серпня 2006 р: тези доповідей. – Полтава – Київ – Чікаго, 2006. – С. 339. *(Здобувачем проведено узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку.)*
11. Гапонова О. Г. Особливості психовегетативних проявів залежно від форми функціональних розладів травного каналу / О. Г. Гапонова, О. І. Ходакова // Актуальні питання внутрішньої медицини в практиці сімейного лікаря: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4-5 жовтня 2006 р. – Харків, 2006. – С. 16. *(Дисертантом виконано клінічне спостереження пацієнтів, анкетування хворих за стандартними опитувальниками, статистична обробка отриманих результатів, підготовка тез до друку.)*
12. Гапонова О. Г. Клініко-інструментальні показники у хворих на функціональну диспепсію в залежності від маси тіла / О. Г. Гапонова, К. О. Просоленко, Ю. В. Протас // Профілактика, діагностика та лікування – основні складові терапії: матеріали наук.-практ. конф., 19 жовтня 2006 р. – Харків, 2006. – С. 21. *(Здобувачем проведено узагальнення результатів, підготовка тез до друку.)*
13. Гапонова О. Г. Клініко-психопатологічні особливості перебігу функціональної диспепсії у хворих з надлишковою масою тіла / О. Г. Гапонова // Сучасні досягнення молодих вчених на допомогу практичній медицині: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20 жовтня 2006 р. – Харків, 2006. – С. 16.
14. Гапонова О. Г. Психовегетативні розлади у хворих з функціональною диспепсією в залежності від маси тіла та їх корекція віта-мелатоніном / О. Г. Гапонова // Вчені майбутнього: матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених з міжнар. участю, 25-26 жовтня 2006 р. – Одеса, 2006. – С. 72.
15. Гапонова О. Г.Особливості перебігу функціональної диспепсії в залежності від маси тіла / О. Г. Гапонова // Наукові та практичні проблеми ендокринної патології в різних вікових періодах: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 23-24 листопада 2006 р.). – Харків, 2006. – С. 25.
16. Гапонова О. Г. Зв'язок між антропометричними показниками та рівнем регуляторних нейрогормонів у хворих на функціональну диспепсію / О. Г. Гапонова, І. В. Шуть // Щорічні терапевтичні читання: роль медичної науки в рішенні проблем внутрішніх хвороб: матеріали наук.-практ. конф., 28 березня 2007 р. – Харків, 2007. – С. 36. *(Здобувачем проведено статистичну обробку результатів, написання та підготовка тез до друку.)*
17. Гапонова О. Г. Корекція віта-мелатоніном дисбалансу в регуляторній системі мелатонін-лептин та психосоматичних розладів у хворих на функціональну диспепсію з надлишковою масою тіла / О. Г. Гапонова, І. В. Шуть // Хист: Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених. – 2007. – № 9. – С. 33-34. *(Здобувачем проведено підбір тематичних хворих, клінічне спостереження, узагальнення результатів, написання та підготовка тез до друку.)*
18. Гапонова О. Г. Ефекти застосування віта-мелатоніну у хворих на функціональну диспепсію з надлишковою масою тіла / О. Г. Гапонова // ХІ ювілейний міжнар. медичний конгрес студентів і молодих вчених: Матеріали конгресу, 10-12 травня 2007 р. – Тернопіль, 2007. – С. 46.
19. Гапонова О. Г. Психовегетативный статус больных функциональной диспепсией в зависимости от массы тела и коррекция его препаратом мелатонина / О. Г. Гапонова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2007. – № 1-2. – С. М26.
20. Гапонова О. Г. Взаємозв’язок синдромів психовегетативної та нейрогормональної дезадаптації при функціональній диспепсії” / О.Г. Гапонова // „Внутрішні хвороби. Нові аспекти”: матеріали наук.-практ. конф., 18 жовтня 2007 р. – Х., 2007. – С. 34.
21. Гапонова О. Г. Аналіз предикторів ефективності лікування хворих на функціональну диспепсію / О. Г. Гапонова // Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики: матеріали наук.-практ. конф. (13 листопада 2007 р.) – Х., 2007. – С. 22-23.

**АНОТАЦІЯ**

**Гапонова О. Г. Рівні мелатоніну при функціональних розладах шлунка та кишечника у хворих з надлишковою масою тіла. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України. – Львів, 2008.

Дисертація присвячена визначенню рівнів мелатоніну і його патогенетичної ролі при функціональній диспепсії (ФД) та її поєднанні з синдромом подразненого кишечника (СПК) у хворих з надлишковою масою тіла (МТ). При ФД і її поєднанні з СПК у хворих з надлишковою МТ спостерігається зниження забезпеченості організму мелатоніном, що супроводжується посиленням клінічної симптоматики, психовегетативними розладами і дисбалансом у мелатонін-асоційованій гормональній системі лептин-грелін. Додаткове застосування препарату «Віта-мелатонін» у комплексній терапії ФД та СПК у хворих з надлишковою МТ супроводжується підвищенням ефективності щодо поліпшення сумарних показників суб'єктивної симптоматики, зменшення інтенсивності диспепсичного синдрому і розладів випорожнень, а також дозволяє досягти зменшення клінічної симптоматики в більш ранній термін. «Віта-мелатонін» ефективно корегує рівень алекситимії, вегетативний статус і гормональний дисбаланс у системі мелатонін-лептин-грелін.

**Ключові слова:** функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника, надлишкова маса тіла, мелатонін, лептин, грелін, алекситимія, вегетативний статус, «Віта-мелатонін».

**АННОТАЦИЯ**

**Гапонова О. Г. Уровни мелатонина при функциональных расстройствах желудка и кишечника у больных с избыточной массой тела. - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 **–** внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины. – Львов, 2008.

Диссертация посвящена определению уровней мелатонина и его патогенетической роли при функциональных расстройствах желудка и кишечника (ФРЖК) **–** функциональной диспепсии (ФД) и ее сочетании с синдромом раздраженного кишечника (СРК) **–** у больных с избыточной массой тела (МТ), исследованию связей между уровнем мелатонина и особенностями клинических, психовегетативных и дисгормональных проявлений ФРЖК у лиц с нормальной и избыточной МТ, оценке эффективности экзогенного назначения мелатонина для коррекции клинических, психовегетативных и дисгормональных проявлений ФРЖК у лиц с избыточной МТ. Было обследовано 94 больных ФРЖК, из которых первую группу составили 62 больных с избыточной МТ, вторую группу **–** 32 больных с нормальной МТ. В третью, контрольную группу вошли 31 человек с нормальной МТ и без признаков ФРЖК. Для оценки эффективности экзогенного назначения мелатонина 1-я группа больных была распределена на 2 равных подгруппы по 31 человеку в каждой: 1-я подгруппа получала только стандартную терапию, 2-я дополнительно к стандартной терапии получала препарат „Вита-мелатонин” в дозе 3 мг на ночь на протяжении 1 месяца.

Было установлено, что ФРЖК у больных с избыточной МТ по сравнению с больными, имеющими нормальную МТ, характеризуются более интенсивной клинической симптоматикой, которая выражается более высоким суммарным баллом по шкале GSRS, преобладанием симптомов моторной дисфункции, нормогипоацидности и большей частотой сочетания ФД и СРК. В психовегетативном статусе больные с избыточной МТ имеют достоверно более высокие уровни алекситимии, депрессии, личностной и ситуативной тревожности; показатели симпатико- и парасимпатикотонии достоверно не отличаются у больных ФРЖК в зависимости от МТ, но достоверно превышают контрольные показатели. Выявлена прямая корреляционная связь уровня психометрических показателей с возрастом и более высокий уровень депрессии у женщин по сравнению с мужчинами.

У больных ФРЖК с избыточной МТ наблюдается достоверное снижение экскреции с мочой основного метаболита мелатонина **–** 6-сульфатоксимелатонина, обратно пропорциональное индексу массы тела и сниженное не менее, чем в 2 раза, по сравнению с показателями здоровых лиц. У больных ФРЖК с нормальной МТ экскреция достоверно снижена по сравнению со здоровыми лицами, но в меньшей степени, чем при избыточной МТ. Снижение экскреции 6-сульфатоксимелатонина у больных ФРЖК с избыточной МТ коррелирует с повышением концентрации сывороточного лептина и снижением концентрации общего грелина сыворотки и сопровождается изменением направлений корреляционных связей между гормонами относительно лиц с нормальной МТ, что свидетельствует о выраженном гормональном дисбалансе у этой категории больных. Гормональный дисбаланс больше выражен у женщин по сравнению с мужчинами.

Выявлены достоверные обратные корреляционные связи между экскрецией 6-сульфатоксимелатонина и интенсивностью клинической симптоматики, уровнями алекситимии, депрессии, личностной и ситуативной тревожности, показателями симпатико- и парасимпатикотонии. Изменения концентраций лептина и общего грелина имеют меньшее значение в формировании синдрома психовегетативной дезадаптации.

Дополнительное применение „Вита-мелатонина” в комплексной терапии ФРЖК у больных с избыточной МТ сопровождается повышением эффективности относительно улучшения суммарных показателей субъективной симптоматики, а также относительно уменьшения интенсивности диспепсического синдрома и расстройств стула. „Вита-мелатонин” позволяет достичь стойкого уменьшения клинической симптоматики в более ранние сроки. Назначение „Вита-мелатонина” эффективно корректирует уровень алекситимии и вегетативный статус, приводит к нормализации уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина, снижению концентрации лептина и повышению концентрации общего грелина в сыворотке крови , а также нормализации межгормональных взаимоотношений.

Недостаточную эффективность стандартной терапии ФРЖК у лиц с избыточной МТ до начала лечения можно прогнозировать на основании низкой экскреции 6-СОМ и высокого уровня алекситимии, что свидетельствует о выраженной степени нейрогормональных и психосоматических расстройств. В таких случаях целесообразным является дополнительное назначение препаратов мелатонина, в частности „Вита-мелатонина”, что в комплексе терапии позволяет корректировать вышеуказанные расстройства уже после четырех недель лечения.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, избыточная масса тела, мелатонин, лептин, грелин, алекситимия, вегетативный статус, „Вита-мелатонин”.

**ANNOTATION**

**Gaponova O. G. Melatonin Levels in Functional Gastrointestinal Disorders in Overweight Patients. - Manuscript.**

Thesis for obtaining a Candidate of medical sciences degree in speciality 14.01.02 **-** Internal diseases. – Lviv National Medical University named after Danylo Halitsky. – Ministry of Public Health of Ukraine. – Lviv, 2008.

Thesis is devoted to investigation of melatonin levels and its pathogenetic role in functional dyspepsia (FD) and overlap-syndrome FD – irritable bowel syndrome (IBS) in overweight patients. The significant decrease of melatonin levels associated with increased severity of clinical symptoms, psychovegetative disorders and disbalance in melatonin-associated hormonal system leptin-ghrelin was demonstrated in this category of patients. Additional prescription of melatonin drugs, in particular "Vita-melatonin", to standardized therapy of functional gastrointestinal disorders in overweight patients resulted in increase of efficiency regarding improvement of summary indices of subjective symptoms, dyspeptic syndrome and stool disorders. It also allowed reaching permanent reduction of clinical symptoms in earlier terms. "Vita-melatonin" effectively corrects alexythymia levels and the vegetative status, the same as disbalance in hormonal system melatonin-leptin-ghrelin.

Keywords: functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, overweight, melatonin, leptin, ghrelin, alexythymia, vegetative status, "Vita-melatonin".

**перелік умовних СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 6-СОМ | – | 6-сульфатоксимелатонін  |
| Ал | – | алекситимія |
| АБС | – | абсолютне значення різниці між ПСТ% та СТ% |
| ВМ | – | „Віта-мелатонін” |
| Д | – | депресія |
| ІМТ | – | індекс маси тіла |
| МТ | – | маса тіла |
| ОТр | – | особистісна тривожність |
| ПСТ% | – | показник парасимпатичного тонусу, нормований у відсотковому відношенні від його максимального можливого значення |
| СПК | – | синдром подразненого кишечника |
| СТ% | – | показник симпатичного тонусу, нормований у відсотковому відношенні від його максимального можливого значення |
| СТр | – | ситуативна тривожність |
| ФД | – | функціональна диспепсія |
| ФІ | – | функціональний інтервал |
| ФРШК | – | функціональні розлади шлунка та кишечника |
| GSRS | – | Gastrointestinal Symptom Rating Scale |
| Hp | – | Helicоbacter pylori |
| TAS-20 | – | Торонтська алекситимічна шкала |

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>