

О.В. Сыресина, Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, Л.В. Кокоташвили, С.А. Колесов, О.А. Нефедова

Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития России, Нижний Новгород

Мелатонин в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

Контактная информация:

Видманова Татьяна Алексеевна, руководитель отдела «Клиники патологии верхних отделов пищеварительного тракта»

Адрес: 603000, Н. Новгород, ул. Звездинка, д. 9, тел.: 8 (951) 904-39-66, e-mail: talev2001@mail.ru

Статья поступила: 30.09.2011 г., принята к печати: 15.01.2012 г.

Статья посвящена проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей, которая имеет огромное медицинское и социальное значение. Несмотря на современные достижения в терапии, болезнь характеризуется повторными обострениями с развитием осложнений, что диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных схем лечения эзофагитов. В связи с этим оценена эффективность применения мелатонина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у 20 пациентов. На фоне приема препарата установлена отчетливая положительная динамика в виде ликвидации болевого синдрома, отсутствия пальпаторной болезненности в эпигастрии и пилорoduodenальной области, выраженного снижения частоты диспептических проявлений, а также значительного уменьшения гастроэзофагеальных рефлюксов при динамическом эндоскопическом обследовании, улучшения кислотообразующей функции желудка, регуляторных процессов в пищеварительном тракте за счет нормализации уровня мелатонина. Научно доказано, что включение препарата в комплекс лечебных мероприятий больным ГЭРБ позволяет повысить эффективность проводимой терапии в 2,5 раза.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мелатонин, лечение дети.

Несмотря на современные достижения в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), она характеризуется повторными обострениями с развитием осложнений, что диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных схем лечения эзофагитов у детей.

Очевидно, что ГЭРБ является многоплановым заболеванием, в патогенезе которого лежат нарушения регуляции пищеварительного тракта, в том числе гуморального механизма [1]. Существенную роль играют гастроинтестинальные гормоны, в частности мелатонин,

который влияет на процессы моторики, секреции, микроциркуляции, пролиферации, цитопротекции [2–4].

В мировой медицинской практике уже накоплен некоторый опыт его назначения при лечении различных заболеваний: у больных с нарушениями сна и циркадных ритмов, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, а также при профилактике старения [5–8]. Доказан положительный эффект включения мелатонина в комплексную терапию язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и синдрома раздраженного кишечника в терапевтической клинике [9, 10]. Однако,

O.V. Syresina, Y.A. Zhukova, T.A. Vidmanova, L.V. Korkotashvilly, S.A. Kolesov, O.A. Nefedova

The Nizhniy Novgorod Scientific Research Institute of Childrens Gastroenterology, Nizhniy Novgorod

Melatonin in complex treatment of gastroesophageal reflux disease in children

The article is devoted to gastroesophageal reflux disease (GERD) in children, which is of great medical and social significance. In spite of contemporary achievements in therapy, the disease is characterized by repeated relapses with complications. Hence it is very important to search for new pathogenetic schemes of esophagitis treatment. Therefore the efficacy of melatonin in complex therapy of gastroesophageal reflux disease was evaluated in 20 children. During the treatment a definitely positive dynamics was achieved: elimination of pain syndrome, absence of palpatory pain in epigastrics and pyloroduodenal region, decrease of the frequency of dyspeptic tendencies and also a significant decrease of registration of gastroesophageal reflux in control endoscopic investigation, improvement of acidforming function of the stomach as well as regulatory processes in digestion due to normalization of melatonin level were confirmed. It was scientifically proved that the use of the medicine in complex treatment of patients with GERD allows to increase efficacy of the studied therapy in 2,5 times.

Key words: gastroesophageal reflux disease, melatonin, treatment, children.

работ по изучению его применения при ГЭРБ у взрослых и детей нам не встретилось.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения мелатонина в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены у 40 детей с ГЭРБ в возрасте от 12 до 18 лет. В зависимости от схемы лечения больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й (основной) — 20 наблюдаемых — получали комплексную терапию, включающую диету, прием эзомепразола (Нексиум) по 40 мг в сутки, домперидона (Мотилиум) по 150 мг 3 раза в сутки и дополнительно через день перед сном по 3 мг 1 раз в сутки — мелатонин (Мелаксен, «Юнифарм», США; регистрационное удостоверение: П № 015325/01 от 02.02.2004). Во 2-й (контрольной) группе — 20 больных — получали только стандартное лечение (эзомепразол и домперидон). По показаниям всем пациентам назначались симптоматические средства. Продолжительность терапии составила 1 месяц. По возрастному, половому составу, характеру клинко-лабораторно-инструментальных нарушений обе группы достоверно не различались между собой.

Контроль эффективности терапии осуществлялся по динамике клинических проявлений, морфофункциональных изменений слизистой оболочки эзофагогастро-дуоденальной области, значений мелатонина в моче.

Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни устанавливали на основании клинических и лабораторно-инструментальных исследований согласно классификации G. Tytgat в модификации В. Ф. Приворотского (1999) [11].

Содержание мелатонина оценивали по уровню его главного метаболита — 6-сульфатоксимелатонина — в моче с помощью метода «BUHLMANN 6-Sulfatoxy-melatonin ELISA».

Все лечебно-диагностические мероприятия, которые проводятся в стационаре и одобрены Этическим комитетом ФГУ «НИИ детской гастроэнтерологии» в 2008 г., выполнены при информированном согласии родителей и детей старше 15 лет.

Критерии включения: наличие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, возраст старше 12 лет, клинически стабильное состояние с отсутствием соматических забо-

леваний в стадии декомпенсации, согласие родителей на проведение лечения.

Критерии исключения: невозможность проведения эндоскопического исследования, возраст младше 12 лет, наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации, возникновение на фоне лечения побочных эффектов, требующих отмены терапии, отказ родителей от проведения лечения.

В работе применяли современные методы статистического анализа, интегрированные в программе Statistica 6.0 for Windows XP. Описательная статистика признака включала среднее значение (M), ошибку средней величины (m). Для сравнения показателей между группами использовали критерии Манна–Уитни, Вилкоксона, Спирмена. Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия $p < 0,05$, как принято в биологии и медицине.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения у большинства больных отмечались боли в животе с локализацией преимущественно в области эпигастрия, а именно: у 19 (95%) детей 1-й группы перед назначением мелатонина и 20 (100%) пациентов контрольной группы. Пальпаторная болезненность эпигастриальной и пилорoduоденальной зон различной степени выраженности имела место у 20 (100%) и 15 (75%) детей обеих групп, соответственно. Проявления диспептического синдрома в виде изжоги и отрыжки регистрировались у 16 (80%) и 11 (55%) пациентов 1-й группы, у 12 (60%) и 8 (40%) — 2-й группы. Тошнота и рвота после еды определялись в 7 (35%) и 10 (50%) случаев, соответственно (табл. 1). Из астено-вегетативных жалоб: 3 (15%) пациента 1-й и 4 (20%) — контрольной группы отмечали головные боли. Различные нарушения поведения: повышенная раздражительность, возбудимость, утомляемость встречались одинаково часто — у 8 (40%) больных.

Выявлено, что у всех детей проводимая терапия к окончанию курса дала четкие положительные изменения в виде улучшения общего самочувствия, значительного уменьшения или ликвидации болевого и диспептического синдромов заболевания. Так, у всех пациентов основной ($p = 0,001$) и 16 — контрольной ($p = 0,001$) группы отсутствовали жалобы на боли в животе. Независимо от лечения при пальпации эпигастрия и пилорoduоде-

Таблица 1. Динамика частоты изменений клинических данных на фоне лечения у детей с ГЭРБ (%)

Показатели	Группы детей				p		
	Основная, n = 20		Контрольная, n = 20				
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения			
	1	2	3	4			
Боли в животе	19 (95)	0	20 (100)	4 (20)	0,001	0,001	
Пальпаторная болезненность	20 (100)	0	15 (75)	0	0,001	0,001	
Изжога	16 (80)	1 (5)	12 (60)	11 (55)	0,001		0,006
Отрыжка	11 (55)	2 (10)	8 (40)	8 (40)	0,003		0,001
Тошнота и рвота	7 (35)	0	10 (50)	5 (25)	0,004		0,02
Головные боли	3 (15)	1 (5)	4 (20)	1(5)			
Нарушения поведения	8 (40)	2 (10)	8 (40)	8 (40)	0,03		0,03

Примечание. p — достоверность различий между группами, n — число обследованных детей.

нальной области болезненность не определялась. Однако диспептические проявления, а именно изжога и отрыжка, купировались, соответственно, у 19 (95%; $p = 0,001$) и 18 (90%; $p = 0,003$) из 20 детей в основной группе и отчетливо меньше — в 9 (45%) и 8 (40%) случаях ($p = 0,006$; $p = 0,001$) — в контрольной. Только после приема мелатонина у всех пациентов определялось отсутствие рвоты после еды ($p = 0,004$).

Среди вегетативных жалоб в основной группе отчетливо реже (в 2 раза по сравнению с исходными показателями) регистрировались нарушения поведения — у 2 из 20 (10%) наблюдаемых ($p = 0,03$). После назначения эзомепразола и домперидона данные жалобы сохранялись значительно чаще — в 8 (40%) случаях; $p = 0,03$ (см. табл. 1).

Таким образом, у больных ГЭРБ при проведении комплексного лечения с включением мелатонина клинически выявлялась выраженная положительная динамика, характеризующаяся не только купированием болевого синдрома с более частой нормализацией диспептических расстройств, но и отчетливым снижением количества вегетативных жалоб — повышенной раздражительности, возбудимости, утомляемости по сравнению с пациентами на стандартном лечении.

На фоне проводимой терапии установлены позитивные изменения эндоскопических показателей. Так, до лечения у всех детей были выявлены признаки неспецифического воспаления слизистой оболочки пищевода, такие как отек и гиперемия, единичные эрозии определялись одинаково часто — у 9 (45%) больных, множественные эрозии пищевода регистрировались в 5 (25%) и 7 (35%) случаях, язвенный процесс — у 1 (5%) и 2 (10%) обследуемых, соответственно. Изменения деструктивного характера у 6 (30%) и 4 (20%) человек имели начальные проявления эпителизации.

У наблюдаемых детей также отмечались нарушения моторно-эвакуационной функции пищеварительного тракта. Гастроэзофагеальный рефлюкс и недостаточность смыкания кардиального отдела пищевода установлены у 18 (90%) и 4 (20%) человек основной группы и у 19 (95%) и 7 (35%) — в контроле.

После окончания курса терапии независимо от ее комплекса, по данным эндоскопического исследования, уменьшилась степень выраженности гиперемии и отека слизистой оболочки пищевода, количество эрозий и язв пищевода; отсутствовали пациенты с начальной стадией деструктивных изменений слизистой оболочки. Следует отметить, что представленные выше нарушения моторики пищевода имели более отчетливую положительную динамику у больных, получивших мелатонин, по сравнению со стандартным лечением. Так, количество детей с диагностированным ГЭР снизилось вдвое и составило

8 (40%; $p = 0,008$) человек в основной группе, в то время как в контроле патологический рефлюкс сохранялся у большинства — в 16 (80%; $p = 0,02$) случаях.

Следовательно, на фоне терапии независимо от назначенной схемы отмечена положительная эндоскопическая динамика воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода. Однако, только комплексное лечение с применением мелатонина способствовало нормализации моторных нарушений эзофагогастроудоденальной области за счет гуморальной регуляции пищеварительных функций.

По результатам внутрижелудочной pH-метрии, средний показатель pH фундального отдела желудка натошак у больных основной и контрольной групп составил $1,36 \pm 0,06$ и $1,6 \pm 0,24$ ТЕ, что соответствует гиперацидному состоянию. После проведенного лечения уровень кислотности уменьшился до $2,7 \pm 0,59$ ($p = 0,027$) и $2,58 \pm 0,4$ ТЕ pH, соответственно, с более выраженной положительной динамикой после назначения мелатонина.

Таким образом, применение мелатонина в комплексной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни эффективно с целью коррекции кислотообразования.

В результате исследования метаболита мелатонина в моче выявлено, что у всех определялось отчетливое снижение его уровня до $33,67 \pm 3,43$ ($p = 0,04$) перед проведением терапии в основной группе и $37,04 \pm 3,09$ нг/мл ($p = 0,02$) — в контроле по сравнению с нормой, что подтверждало нарушения регуляции функций эзофагогастроудоденальной зоны (табл. 2).

После проведенного лечения содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче увеличивалось у больных, получивших мелатонин, до $45,32 \pm 2,2$ нг/мл ($p = 0,02$), достигая нормы. В то же время при применении стандартной схемы не определялось его значительной динамики, цифры 6-сульфатоксимелатонина равнялись $35,77 \pm 3,46$ нг/мл (см. табл. 2).

Следовательно, использование мелатонина в комплексном лечении у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью способствовало улучшению регуляторных процессов в пищеварительном тракте за счет нормализации уровня гормона.

Таким образом, на фоне терапии в обеих группах клинически отмечено значительное снижение количества жалоб на боли в животе с уменьшением пальпаторной болезненности. Среди вегетативных признаков реже беспокоили головные боли. Полученные сдвиги подтверждались снижением выраженности отека и гиперемии слизистой оболочки пищевода и улучшением процессов эпителизации, уменьшением гиперацидности. Его применение приводило к положительной динамике регуляторных нарушений путем нормализации нейрогуморального

Таблица 2. Динамика частоты изменений уровня мелатонина на фоне лечения у детей с ГЭРБ ($M \pm m$)

Показатели	Норма n = 18	Группы детей				p	
		Основная, n = 20		Контрольная, n = 20			
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
		1	2	3	4	1–2	2–4
6-сульфатоксимелатонин мочи, нг/мл	43,52 ± 1,43	33,67 ± 3,43*	45,32 ± 2,20	37,04 ± 3,09*	35,77 ± 3,46*	0,02	0,02

Примечание. p — достоверность различий между группами, n — число обследованных детей; * — достоверность с группой здоровых детей, $p < 0$.

Таблица 3. Показатели оценки результатов комплексного лечения по отношению к приему стандартных препаратов

Группы сравнения	Показатели							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР%, 95% ДИ	САР%, 95% ДИ	ЧБНЛ, 95% ДИ	ОШ, 95% ДИ	χ^2	p
1 и 2	40	80	501,4–5,5	4013–67	2,52,23–2,77	0,172,7–5,5	0,02	< 0,05

Примечание. ЧИЛ — частота исходов (сохранение ГЭР) у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на лечении с включением мелатонина; ЧИК — частота исходов (сохранение ГЭР) в группе больных, получивших стандартную терапию; СОР — снижение относительного риска; САР — уменьшение абсолютного риска; ОШ — отношение шансов.

влияния мелатонина, что ассоциировалось с улучшением морфофункционального состояния эзофагогастродуоденальной области.

Включение данного препарата в комплексную терапию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей позволило отчетливо уменьшить диспептические проявления и вегетативные расстройства в виде повышенной раздражительности, возбудимости, утомляемости. Динамическое наблюдение за больными в течение 1 месяца подтверждало эффективность применения мелатонина, на что указывало выраженное снижение (в 2 раза) числа детей, имеющих сохранение гастроэзофагеального рефлюкса.

В соответствии с основами доказательной медицины была проведена ее оценка с применением метода «случай-контроль». Научно доказано, что включение мелатонина в комплекс лечебных мероприятий больным ГЭРБ позволяет повысить эффективность проводимой терапии с уменьшением в 2 раза числа регистрации гастроэзофагеальных рефлюксов при эндоскопическом обследовании, являющихся основой для формирования заболевания, за счет нормализации регуляции моторной функции ЖКТ.

При сравнении эффективности методов лечения параметр сохранения гастроэзофагеального рефлюкса при динамическом наблюдении был выбран как клинический признак для представления эффекта вмешательства с выявлением числа больных, которых нужно лечить в течение определенного времени, чтобы получить один благоприятный исход (ЧБНЛ) (Шпигель А.С., 2004). В табл. 3 представлены ключевые показатели эффективности вмешательства в 1 и 2-й группах пациентов.

Результаты, приведенные в таблице, характеризуют снижение неблагоприятных исходов заболевания

на фоне применения курса терапии с включением мелатонина по сравнению с использованием только стандартных методов лечения у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в 2 раза, соответственно, до 40 и 80%.

Уменьшение относительного риска, равное 50% при доверительном интервале 1,4–5,5 (ДИ больше 1), означает, что число пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которых необходимо лечить предложенным терапевтическим комплексом в течение 1 месяца, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (сохранение ГЭР), равно 2,5 при ДИ от 2,23 до 2,77. Таким образом, у каждого второго больного при проведении комплексного лечения с включением мелатонина, отмечался положительный эффект по сравнению с базисной терапией. Следовательно, по показателю ЧБНЛ эффективность предлагаемого лечения превышает общепринятое.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение мелатонина в комплексное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей сопровождалось отчетливой положительной динамикой в виде ликвидации болевого синдрома у всех наблюдаемых, отсутствия пальпаторной болезненности в эпигастрии и пилородуоденальной области, выраженного снижения частоты диспептических проявлений, улучшения кислотообразующей функции желудка, коррекции регуляторных нарушений с нормализацией уровня мелатонина, а также значительного уменьшения регистрации гастроэзофагеального рефлюкса при динамическом эндоскопическом обследовании. Применение его в комплексе лечебных мероприятий больным ГЭРБ позволяет повысить эффективность проводимой терапии в 2,5 раза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М. Диффузная нейроэндокринная система: общепатологические и гастроэнтерологические аспекты. Саратов. 1996. С. 56–76.
- Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека. *Клиническая медицина*. 1997; 10: 15–22.
- Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Анисимов В.Н. Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика-М. 2004. С. 85–101.
- Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности. *Русский медицинский журнал*. 2005; 13 (23): 1755–1760.
- Анисимов В.Н. Мелатонин и его место в современной медицине. *Русский медицинский журнал*. 2006; 4: 269–273.
- Заславская Р.М., Шакирова А.Н., Лилиця Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин в комплексном лечении больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М. 2005. С. 192.
- Левин Я.И. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии. *Русский медицинский журнал*. 2005; 13 (7): 498–500.
- Малиновская Н.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Клиническая медицина*. 2006; 1: 5–11.
- Райхлин Н.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Синдром раздраженной кишки. Клинико-морфологические аспекты при лечении Мелаксеном. *Русский медицинский журнал*. 2006; 8 (2): 97–102.
- Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Проект рабочего протокола диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России*. М., 2005. С. 7–8.