

*Т. В. Сорокман
Л. Ю. Хлуновська
С. В. Сокольник
С. О. Сокольник*

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ В ДІТЕЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: діти, виразкова хвороба, мелатонін.

Резюме. Проведена оцінка ефективності лікування *H. pylori*-асоційованої виразкової хвороби в дітей із застосуванням у схемі протокольної терапії препарату мелатоніну у дозі 3 мг на добу. Виявлено високу терапевтичну ефективність та встановлено, що при застосуванні комбінованої терапії відносний ризик розвитку рецидивів захворювання знизиться в 0,48 рази ($\chi^2 = 3,96, p < 0,05$).

Вступ

Захворювання шлунково-кишкового тракту займають одне з провідних місць у загальній структурі дитячої захворюваності [2]. Чисельність випадків із тривалим збереженням скарг із боку травного тракту постійно зростає. Хронізація запально-деструктивних процесів слизової оболонки органів гастродуоденальної ділянки створює передумови для виникнення труднощів верифікування патології. Кінцевим етапом деструктивного процесу слизової оболонки є виразка. Не зважаючи на існування багатьох теорій етіопатогенезу виразкоутворення (судинна, інфекційна, кислотно-пептична, гастритична, кортико-вісцеральна, теорія порушення слизоутворення, нейроендокринна тощо), жодна з них не може виступати як основоположна.

У науковій літературі широко дискутується вплив монооксиду нітрогену та мелатоніну на розвиток та перебіг хронічної гастродуоденальної патології [1, 3]. З біоритмологічної точки зору сезонні загострення хронічних захворювань внутрішніх органів є клінічною реалізацією дезадаптації організму в умовах, що потребують підвищеної активності пристосувальних систем при зміні умов зовнішнього середовища [4, 6]. Вважається, що саме сумарне переважання факторів агресії над захисними чинниками організму створює передумови для виникнення виразкових дефектів слизової оболонки гастродуоденальної ділянки. При виразковій хворобі психоемоційні та психосоціальні фактори також відіграють суттєву роль. При цьому психічні детермінанти є лише кофакторами, які мають причинне значення при їх сполученні з генетичними, конституційними, імунними, зовнішньосередовищними (метеорологічними), інфекційними (*Helicobacter pylori*) та місцевими факторами, які реалізують розвиток хвороби [5].

Враховуючи мультифакторність виникнення виразкової хвороби вибір схеми лікування базується на включенні до протоколу лікування медикаментозних засобів, які комплексно впливають на основні етіопатогенетичні ланки розвитку хвороби.

Використання препарату мелатоніну («Вітамелатонін»), як доповнення до основних схем терапії виразкової хвороби, як регулятора локальних репаративних процесів у слизовій оболонці гастродуоденальної ділянки, дозволить досягти ширшого впливу на загоєння виразки.

Мета дослідження

Оцінити ефективність різних схем лікування виразкової хвороби в дітей.

Матеріал і методи

Детальне клінічно-генеалогічне та лабораторно-інструментальне обстеження проведено у 118 дітей, хворих на виразкову хворобу (ВХ) шлунка та/або ДПК, віком 8 – 18 років (середній вік $14,4 \pm 2,2$ роки). Під час проведення клінічного дослідження приділяли увагу вивченню проявів провідних синдромів захворювання, термінам їх появи, тривалості збереження скарг, частоті, тривалості та сезонності загострень виразкового процесу, частоті виникнення рецидивів захворювання протягом 2 років після отриманого лікування.

Верифікація клінічного діагнозу проводилася відповідно до протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча гастроентерологія» (накази МОЗ України №438 від 26.05.2010р. та №59 від 29.01.2013р.). Інфікування слизової оболонки гастродуоденальної ділянки (*CO* ГДД) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) підтверджувалося двома методами (морфологічним та методом імуноферментного аналізу). Рівень мелатоніну (МТ) до початку та після лікування оцінювався на основі кількісно-

го визначення його основного метаболіту – 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) у ранішній сечі з використанням імуноферментного аналізу.

З метою оцінки ефективності різних схем лікування з основної групи обстежених дітей виділено дві підгрупи: I підгрупа – 30 дітей, які отримували протокольну ерадикаційну терапію (інгібітор протонної помпи (езомепразол по 40 мг/добу), флемоксин солютаб (по 20 мг/кг 2 рази/добу), фуразолідон (по 10 мг/кг 2 рази/добу), колоїдний субцитрат вісмуту (де-нол по 0,12 г 3 рази/добу) впродовж 7 діб; II підгрупа – 28 дітей, які отримували комбіноване лікування ВХ (протокольна ерадикаційна схема впродовж 7 діб + препарат мелатоніну по 3 мг 1 раз на добу за 30 хв до сну впродовж 2 тижнів). Отримані результати піддавали статистичній обробці. Для твердження про вірогідність різниці враховувалася загальноприйнята в медикобіологічних дослідженнях величина рівня ймовірності (p) – $p < 0,05$. Також використані методи клінічної епідеміології з визначенням відносного ризику розвитку рецидиву (RR) та числа хворих, яких необхідно пролікувати для одного позитивного результату (NNT).

Обговорення результатів дослідження

На основі проведених досліджень встановлено інфікованість H. pylori у 101 (85,6 %) обстеженої дитини.

Усі хворі скаржились на біль у животі незалежно від H. pylori інфікованості. 100 дітей (84,7 %) відзначали біль переважно ниючого характеру з локалізацією в епігастрії та пілородуоденальній ділянці. При оцінюванні тривалості больового синдрому встановлено вірогідне переважання випадків із збереженням болю впродовж 1-го тижня (86,4 %) порівняно з особами, в яких біль не зникав впродовж 2 (10,2 %) та 3 тижнів (3,4 %), $p < 0,001$.

На другому місці після больового, за частотою виникнення, були ознаки диспепсичного синдрому – у 87 дітей (73,7 %). На відрижку скаржилось 89 дітей (75,4 %), на печію – 81 дитина (68,6 %), нудоту – 70 дітей (59,3 %) та зниження апетиту – 98 дітей (83,1 %). Крім больового та диспепсичного синдромів у 62 дітей (52,5 %) відзначали прояви астеновегетативного синдрому: 75 (63,6 %) дітей скаржились на швидку зміну настрою, 43 (36,4 %) – на пітливість рук, 90 (76,3 %) – на швидку втомлюваність, 73 (61,9 %) – на в'ялість та головний біль.

Ефективність лікування оцінювалась через 10 днів від початку прийому пацієнтами препаратів. Середня тривалість купування больового синдрому в дітей I підгрупи становила $3,6 \pm 0,2$ дні, II підгрупи – $2,6 \pm 0,9$ дні, $p < 0,001$. Прояви диспепсичного синдрому нівелювались впродовж

$5,3 \pm 0,3$ днів у дітей I підгрупи та $4,3 \pm 0,2$ днів II підгрупи, $p < 0,01$.

Ознаки астеновегетативного синдрому в дітей I підгрупи зникали на 8-10-ту добу, в той час як у дітей II підгрупи – на 6-7 добу. Отже, застосування комбінованого лікування хворих на ВХ дітей дозволило скоротити на 27,8 % термін купування больового, на 14,0 % диспепсичного та на 25,0 % астеновегетативного синдромів. Середня тривалість перебування в стаціонарі хворих, які отримували терапію із додаванням препарату мелатоніну також скоротилась (на 18,8 % порівняно з особами I підгрупи). Так, діти I підгрупи знаходилися на стаціонарному лікуванні впродовж $18,6 \pm 2,3$ дні, II підгрупи – $15,1 \pm 1,9$ дні.

Середній показник 6-COMT до початку лікування в дітей I підгрупи становив ($43,6 \pm 2,3$) нг/мл, II підгрупи – ($45,6 \pm 1,6$) нг/мл. При повторному дослідженні рівня 6-COMT через 4 тижні після курсу лікування встановлено тенденцію до зниження його рівня, незалежно від отриманої терапії. Проте в дітей II підгрупи, які отримували комбіноване лікування, рівень 6-COMT був нижчим ($40,5 \pm 1,3$ нг/мл) щодо хворих I підгрупи ($42,4 \pm 1,5$ нг/мл).

Вірогідною була різниця між показниками 6-COMT в дітей II підгрупи до та після лікування, $p < 0,05$. Отримані результати можуть свідчити про прискорення темпів загоєння виразкових дефектів та переходу захворювання в стадію ремісії при використанні комбінованої терапії ВХ.

При оцінюванні частоти рецидивів ВХ протягом 2 років після проведеного лікування виявлено наступні особливості (рис. , табл. 1).

Рідкі випадки рецидивування ВХ частіше виявляли в дітей II підгрупи, які отримували комбіновану терапію захворювання. У дітей I підгрупи частота рецидивів становила більше 2 разів/рік. Отже, включення препарату мелатоніну до стандартних схем лікування дітей, хворих на ВХ шлунка та/або ДПК, сприяло настанню в них стійкішої та тривалішої ремісії захворювання.

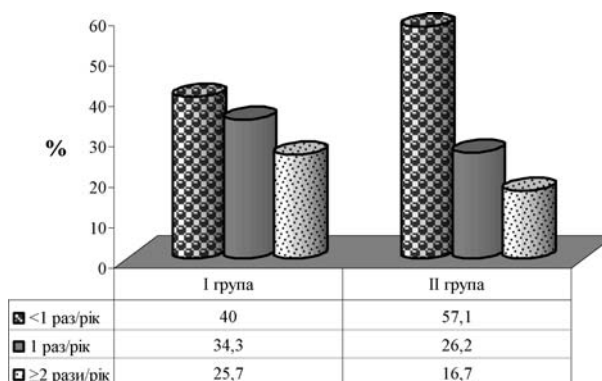


Рис. Розподіл дітей залежно від частоти виникнення рецидивів виразкової хвороби протягом 2-х років після проведеного лікування

Таблиця 1

Рівні мелатоніну залежно від частоти рецидивування виразкової хвороби протягом 2-х років після проведеного лікування

Частота рецидивів	Рівень 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT, нг/мл)	
	I підгрупа M±m	II підгрупа M±m
<1 на рік	46,3±0,6	47,7±0,4*
1 на рік	43,3±0,3	44,3±0,2*
≥2 на рік	39,8±0,4	40,7±0,8*

Примітка. * – вірогідна різниця показників 6-COMT між I та II підгрупами ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Показники ефективності застосування в дітей, хворих на виразкову хворобу з включенням до лікувального комплексу мелатоніну

Препарат	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Терапевтичний комплекс із мелатоніном/протокольна терапія	0,48 (0,12- 2,17)	2,1 (1,52- 3,61)

Примітка. RR – зниження відносного ризику; NNT – число хворих, яке необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату; CI – довірчий інтервал

Спостереження за хворими в катамнезі підтвердило стійкість досягнутих результатів поєднаної терапії ВХ шлунка та ДПК у дітей II підгрупи. Так, через рік ознаки загострення з'явилися у 51,9 % дітей I підгрупи та у 21,4 % дітей II підгрупи. Клінічна ефективність застосування комплексного лікування в дітей, хворих на ВХ становила 96,4 %, тоді як традиційної схеми – 84,6 %. Визначення основних показників оцінки ефективності лікування ВХ із застосуванням Віта-мелатоніну показало, що відносний ризик розвитку рецидивів захворювання знизиться в 0,48 раза ($\chi^2 = 3,96$, $p < 0,05$) при включенні препарату в схему лікування (табл. 2). Спостерігалася тенденція до зниження рівня вироблення гормону в осіб із частими випадками рецидивів виразкового процесу, що може свідчити про виснаження захисних можливостей організму. Проте в дітей, які отримували комбіноване лікування ВХ із включенням «Віта-мелатоніну», рівень гормону був дещо вищим, що могло створювати передумови для швидшого загоєння виразкових дефектів та меншої частоти рецидивування ВХ в подальшому.

Висновок

У результаті використання комбінованого лікування ВХ, асоційованої з мікроорганізмом Н.

pylori, спостерігалася скорочення термінів купування основних клінічних проявів захворювання, тривалості стаціонарного лікування хворих дітей та зменшення частоти рецидивування ВХ.

Перспективи подальших досліджень

Важливим є вивчення в подальшому тривалості ремісії та ефективності ерадикації Н. pylori у хворих на виразкову хворобу дітей із урахуванням антигенної характеристики штамів мікроорганізму.

Література. 1. Каладзе Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина / Н.Н. Каладзе, Е.Н. Соболева, Н.Н. Скоромная // Здоровье ребенка. – 2010. – №2 (23). – С. 155-165. 2. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. / Н.Н. Малиновская, Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт [и др.] // Клини. мед. – 2006. – Т.84, №1. – С. 5-10. 3. Мелатонин – современные представления о структуре и функции, перспективах клинического использования / Ю.А. Ромаскевич, З.П. Жихарева, Л.И. Британ [и др.] // Проблемы современной валеологии, физической культуры та реабілітації: збірник наукових праць за матеріалами науково-практичної конференції, 9 квітня 2009 р. / Херсонський державний університет. – Херсон: Видавництво ХДУ, 2009. – 215 с. 4. Семак И.В. Физиологические и биохимические механизмы регуляции циркадных ритмов / И.В. Семак, В.А. Кульчицкий // Труды Белорусского государственного университета. – 2007. – Т.2, ч.1. – С. 17-37. 5. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract / S.J. Konturek, P.C. Konturek, T. Brzozowski, G.A. Bubenik // J. of physiology & pharmacology. – 2007. – V. 58 (6). – P. 23-52. 6. Zawilska J.B. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms / J.B. Zawilska, D.J. Skene, J. Arendt // Pharmacological Reports. – 2009. – №61. – P. 383-410.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Т.В. Сорокман, Л.Ю. Хлуновская, С.В. Сокольник

Резюме. Проведена оцінка ефективності лікування Н. р-асоційованої язвенної хвороби у дітей з використанням в схемі протокольної терапії препарату мелатонін в дозі 3 мг в сутки. Виявлено високу терапевтичну ефективність і встановлено, що при використанні комбінованої терапії відносний ризик розвитку рецидивів захворювання знизиться в 0,48 раза ($\chi^2 = 3,96$, $p < 0,05$).

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь, мелатонин.

EFFICACY EVALUATION OF DIFFERENT TREATMENT REGIMEN OF PEPTIC ULCER IN CHILDREN

T. V. Sorokman, L. Yu. Khlunovska, S. V. Sokolnyk, S. O. Sokolnyk

Abstract. The evaluation of therapeutic efficacy of Н. pylori-associated peptic ulcer disease in children using the standard protocol therapy of the drug melatonin at a dose of 3 mg per day was carried out. The high therapeutic efficacy was established and it was found that when using combination therapy a relative risk of the disease recurrence would decrease 0.48 times ($\chi^2 = 3.96$, $p < 0.05$).

Key words: children, peptic ulcer, melatonin.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №4 (46). - P.119-121.

Надійшла до редакції 01.12.2013

Рецензент – проф. Ю.М.Нечитайло

© Т. В. Сорокман, Л. Ю. Хлуновська, С. В. Сокольник,

С. О. Сокольник, 2013