

УДК 616.33-002.44:616.342-002

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЛАТОНИНА В ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

© 2017 г. Н. А. Никифорова, Т. А. Карапетян, Н. В. Доршакова

Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск

Цель исследования – изучить изменения характера течения язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) у пациентов, проживающих в условиях региона Европейского Севера, при использовании в дополнение к стандартной противоязвенной терапии мелатонина. Обследованы 80 больных неосложненной ЯБ ДПК в стадию обострения, которые были разделены на две группы: группа I (исследуемая, 40 больных) получала трёхкомпонентную схему лечения (омепразол, кларитромицин, амоксициллин) с добавлением мелатонина; группа II (контрольная, 40 больных) – только трехкомпонентную схему. С учетом фотопериодизма в регионе в группе I выделены подгруппы А и В, в группе II – подгруппы С и D (А и С – получавшие лечение с марта по август; В и D – с сентября по февраль). Результаты: до лечения во всех группах и подгруппах пациентов ведущими жалобами были изжога, «язвенные» боли и нарушение сна. Жалобы быстрее исчезали в исследуемой группе по сравнению с контрольной; в подгруппах А и В по сравнению с подгруппами С и D соответственно. Изучение сроков нормализации физического статуса больных не выявило статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами, однако отмечена более быстрая его нормализация в подгруппе А по сравнению с подгруппой С. Образование рубца, по данным эзофагофиброгастродуоденоскопии на 14-й день терапии, произошло в 100 % случаев в исследуемой группе и подгруппах А и В, тогда как в контрольной группе, в подгруппах D и С – в 60, 80 и 40 % случаев соответственно. Заключение: противоязвенная терапия, дополненная мелатонином, улучшала клиническое течение заболевания у обследованных, особенно при назначении в период нарастания и максимальной продолжительности светового дня в регионе.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, мелатонин, север, фотопериодизм

THE USE OF MELATONIN IN THE TREATMENT OF DUODENAL ULCER IN THE EUROPEAN NORTH

N. A. Nikiforova, T. A. Karapetyan, N. V. Dorshakova

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Objective: to study changes in the course of the duodenal ulcer in patients residing in the European North, using melatonin as an addition to standard antiulcer therapy. Materials and methods: the study involved 80 patients with uncomplicated active duodenal ulcer. Patients were divided into 2 groups: Group I (test, 40 patients), received a triple regimen (omeprazole, clarithromycin, amoxicillin) and melatonin as an addition; Group II (control, 40 patients) received only a triple regimen. Taking into account the peculiarities of photoperiodism in the region subgroups A and B were marked in the 1st Group, subgroups C and D - in the 2nd group (A and C- received treatment from March to August; and B and D-from September to February). Results: Before treatment in all groups and subgroups patients complained of epigastric burning, ulcerative pain and sleep disturbance. Complaints disappeared faster in the test group than in the control; in the subgroup A and B compared to subgroups C and D respectively. Study of time limits of patients' physical status recovery did not reveal statistically significant differences between test and control groups, however, faster recovery was observed in subgroup A compared to sub-group C. Cicatrization according EGD on the 14 day of the therapy took place in 100 % cases in the study group and the subgroups A and B, whereas in the control group and in the sub-groups C and D - 60, 80 and 40 %, respectively. Conclusions: antiulcer therapy in combination with melatonin is more effective, especially when administered in a period of growth and maximum day light duration.

Keywords: duodenal ulcer, melatonin, north, photoperiodism

Библиографическая ссылка:

Никифорова Н. А., Карапетян Т. А., Доршакова Н. В. Использование мелатонина в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в условиях Европейского Севера // Экология человека. 2017. № 8. С. 57–64.

Nikiforova N. A., Karapetyan T. A., Dorshakova N. V. The Use of Melatonin in the Treatment of Duodenal Ulcer in the European North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 8, pp. 57-64.

Жизнедеятельность человека в условиях Севера связана с определенными, не имеющими места в средних широтах, циклическими изменениями ряда экологических факторов [7, 11]. Одним из них является необычная светопериодика (полярный день и полярная ночь), из-за которой нарушаются внутри- и межсистемные связи в организме и возникают десинхронозы, лежащие в основе формирования хронопатологии у северян [14]. Доказано, что фактор светопериодич-

ности оказывает существенное влияние на организм человека [5, 16], однако изменение фотопериодизма (наряду с воздействием других специфических экологических факторов Севера, таких как колебания атмосферного давления, факторы электромагнитной природы) практически не блокируется социальными и другими мерами защиты [4].

Проблема десинхроноза чрезвычайно актуальна и сопровождается любым заболеванием, причем степень

его выраженности во многом зависит от тяжести патологии [2]. В то же время десинхроноз сам по себе может явиться причиной возникновения многих болезней у человека, в том числе и заболеваний ЖКТ.

Сегодня, учитывая результаты многолетних исследований использования при состояниях, связанных с рассогласованием биологических ритмов организма мелатонина (М), можно более оптимистично подходить к решению проблемы дезадаптации и патологических состояний, возникающих на ее фоне [14]. Доказано, что М является мессенджером не только основного эндогенного ритма, но и его корректором относительно ритмов окружающей среды [8]. Поэтому любые изменения продукции М, выходящие за пределы физиологических колебаний, могут привести к развитию как внутреннего, так и внешнего десинхроноза — рассогласования биологических ритмов организма человека с ритмами окружающей среды [15, 16]. Это может являться как причиной сезонных обострений различных патологических состояний само по себе, так и сопровождать различные заболевания, что, безусловно, следует учитывать.

Важная роль изменений продукции М при обострениях язвенной болезни (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) доказана Л. А. Вознесенской: продемонстрированы временные нарушения в суточной ритмике и уровне его секреции у больных по сравнению со здоровыми лицами, описано сглаживание разницы между дневной и ночной продукцией М. В стадии ремиссии заболевания по сравнению с обострением суточный ритм продукции сохранялся, но его амплитуда была ниже таковой в контрольной группе [3]. Комаровым Ф. И. с соавторами описано, что изменения продукции М у больных ЯБ ДПК отмечаются во все сезоны года и по ритму, и по количеству, при этом наиболее выраженные нарушения зафиксированы осенью [9].

Республика Карелия относится к регионам, территории которых формируют Европейский север России. Здесь наблюдается своеобразный световой режим: длинный световой день в весенне-летний период (а с середины мая до середины июля — так называемые «белые ночи») и короткий (всего 4,5 часа) — в осенне-зимнее время. Особое значение это имеет для ЯБ: основываясь на данных о генетической природе биоритмов человеческого организма, а также на сущности феномена дезадаптации, представляющего собой результат рассогласования генетически детерминированных эндогенных ритмов организма и экзогенных ритмов, сегодня существует принципиально новая концепция ее патогенеза [6]. В Республике Карелия сохраняется стабильно высокая общая заболеваемость ЯБ желудка и ДПК всего населения: за период с 2009 по 2015 год она колебалась в пределах 15,8–19,2 ‰, превышая таковую по Российской Федерации и Северо-Западному федеральному округу в 1,4–2 раза. Остается очень высоким и уровень первичной заболеваемости этой патологией (от 1,6

до 2,3 ‰), что выше средних значений по России и Северо-Западному федеральному округу уже в 1,8–2,6 раза [12]. Сложившаяся ситуация требует поиска новых подходов к медикаментозной терапии заболевания с позиций биоритмологии и теории адаптации.

Цель исследования — изучить изменения характера течения ЯБ ДПК у пациентов, проживающих в условиях региона Европейского Севера, при использовании в дополнение к стандартной противоязвенной терапии мелатонина.

Методы

Выполнено одноцентровое открытое контролируемое адаптивное рандомизированное проспективное параллельное исследование, проведение и дизайн которого одобрены Этическим комитетом при Министерстве здравоохранения Республики Карелия.

Обследованы 80 больных неосложненной ЯБ ДПК в стадию обострения заболевания без грубой сопутствующей патологии. В исследовании участвовали пациенты, давшие письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство (приказ Министерства здравоохранения РФ № 1177н от 20.12.12 г.).

Критериями включения в исследование были:

- возраст от 18 до 45 лет;
- длительность проживания на территории Республики Карелия 15 и более лет;
- диагноз заболевания подтвержден эндоскопически;
- возможность назначения трехкомпонентной схемы лечения заболевания (омепразол в суточной дозе 40 мг — по 20 мг утром и вечером; кларитромицин в суточной дозе 1 000 мг — по 500 мг утром и вечером; амоксициллин в суточной дозе 2 000 мг — по 1 000 мг утром и вечером);
- свободное владение устным и письменным русским языком.

Критериями исключения из исследования были:

- пациенты, не понимающие целей исследования;
- больные, перенесшие хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте;
- больные, имеющие тяжелую сопутствующую соматическую патологию (в том числе онкологическую);
- пациенты, тяжесть состояния которых не позволяет провести исследование;
- злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами, наркотиками в настоящее время или в анамнезе;
- беременность и кормление грудью.

В процессе проведения исследования методом адаптивной рандомизации были сформированы две группы. Группа I (исследуемая): 40 больных (мужчин 20, женщин 20), средний возраст ($34,52 \pm 5,5$) года, получали комбинированную терапию блокатором протонной помпы омепразолом в суточной дозе 40 мг (по 20 мг утром и вечером), кларитромицином в суточной дозе 1 000 мг (по 500 мг утром и вечером),

амоксациллином в суточной дозе 2 000 мг (по 1 000 мг утром и вечером) с добавлением мелатонина («Мелаксен», фармацевтическая компания «Юнифарм», США) в суточной дозе 3 мг в вечернее время. Группа II (контрольная): 40 больных (мужчин 20, женщин 20), средний возраст ($33,08 \pm 5,38$) года, находились на терапии блокатором протонной помпы омепразолом в суточной дозе 40 мг (по 20 мг утром и вечером), кларитромицином в суточной дозе 1 000 мг (по 500 мг утром и вечером), амоксициллином в суточной дозе 2 000 мг (по 1 000 мг утром и вечером). В исследовании использовались дженерические препараты российского производства. Общая характеристика обеих групп пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1
Общая характеристика исследуемой и контрольной групп пациентов

Показатель	Исследуемая группа (I)	Контрольная группа (II)
Общее количество пациентов, п (%)	40 (100,0)	40 (100,0)
Количество мужчин, п (%)	20 (50,0)	20 (50,0)
Количество женщин, п (%)	20 (50,0)	20 (50,0)
Средний возраст пациентов, годы ($M \pm \sigma$)	$34,52 \pm 5,50$ $m=0,83$	$33,08 \pm 5,38$ $m=0,82$
Средний возраст мужчин, годы ($M \pm \sigma$)	$33,98 \pm 6,02$ $m=0,84$	$33,78 \pm 6,12$ $m=0,84$
Средний возраст женщин, годы ($M \pm \sigma$)	$34,54 \pm 5,34$ $m=0,83$	$33,87 \pm 5,76$ $m=0,84$
Средняя длительность обострения до обращения, сутки ($M \pm \sigma$)	$10,27 \pm 5,01$ $m=0,67$	$10,50 \pm 4,79$ $m=0,63$
Средний диаметр язвы, см, ($M \pm \sigma$)	$0,65 \pm 0,22$ $m=0,03$	$0,61 \pm 0,21$ $m=0,03$
Количество язвенных дефектов, п	1	1
Локализация язвы	Луковица ДПК	Луковица ДПК

С учетом того, что на территории Республики Карелия световые периоды убывания и минимальной продолжительности светового дня (DLD) и нарастания и максимальной DLD продолжаются с сентября по февраль и с марта по август соответственно [17], контрольная и исследуемая группы были разделены в зависимости от того, в какой из этих периодов пациенты получали лечение.

В группе I были выделены подгруппы А и В, в группе II — С и D, где подгруппа А — пациенты исследуемой группы и подгруппа С — пациенты контрольной группы, получавшие лечение с марта по август; подгруппа В — пациенты исследуемой группы и подгруппа D — пациенты контрольной группы, получавшие лечение с сентября по февраль. Общая характеристика подгрупп пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня, представлена в табл. 2.

Обследование и лечение больных осуществлялось в амбулаторно-поликлинических условиях. Всем пациентам перед включением их в ту или иную группу проводилось стандартное общеклиническое обследование

Таблица 2
Общая характеристика подгрупп пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа В	Подгруппа С	Подгруппа D
Общее количество пациентов, п (%)	20 (50,0)	20 (50,0)	20 (50,0)	20 (50,0)
Средний возраст пациентов, годы ($M \pm \sigma$)	$34,92 \pm 5,15$ $m=1,04$	$34,08 \pm 6,15$ $m=1,29$	$32,4 \pm 5,8$ $m=1,24$	$33,46 \pm 5,06$ $m=1,07$
Средняя длительность обострения до обращения, сутки ($M \pm \sigma$)	$9,75 \pm 2,77$ $m=0,63$	$9,27 \pm 2,72$ $m=0,61$	$9,67 \pm 2,36$ $m=0,53$	$9,96 \pm 2,44$ $m=0,56$
Средний диаметр язвы, см ($M \pm \sigma$)	$0,62 \pm 0,17$ $m=0,05$	$0,61 \pm 0,20$ $m=0,05$	$0,60 \pm 0,22$ $m=0,05$	$0,60 \pm 0,19$ $m=0,04$
Количество язвенных дефектов, п	1	1	1	1
Локализация язвы	Луковица ДПК	Луковица ДПК	Луковица ДПК	Луковица ДПК

дование по разработанному протоколу: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценка объективного статуса по общепринятой методике с использованием физикальных методов исследования, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ кала на скрытую кровь, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, лицам женского пола проводился тест на беременность (EVITEST ONE, Германия). Так как исследование на Н. pylori входит в стандарт обследования пациентов с ЯБ ДПК, в дизайн исследования был включен уреазный тест (Уреазный тест 13С, Россия). Верификация диагноза и стадии заболевания осуществлялась с помощью эзофаго-фиброгастродуоденоскопии (ЭФГДС). Повторную ЭФГДС проводили на 14-й и 21-й день терапии, далее по мере необходимости каждые 7 дней.

Изменение характера течения ЯБ ДПК при использовании в терапии заболевания лечебной схемы, дополненной мелатонином, оценивали путем сравнения сроков исчезновения связанных с заболеванием жалоб, нормализации объективного статуса (отсутствие болей при пальпации в эпигастрии и околопупочной области и мышечного дефанса) пациента и эндоскопического рубцевания язвенного дефекта у респондентов.

Статистическая обработка результатов выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета программ PSPP, Microsoft Office Excel 2007, SPSS. Анализ данных проводился с помощью стандартных методов вариационной статистики: расчет средних значений (M), ошибки средних значений (m), среднеквадратичного отклонения (σ). Описание и статистическую обработку полученных результатов осуществляли с учетом характера распределения и типа данных. Определение типа распределения изучаемых выборок проводилось по статистическому критерию Шапиро — Уилка. Для описания качественных признаков, таких как жалобы больных, применяли относительную частоту (%). При сравнении сроков нормализации объективного статуса в исследуемой

и контрольной группах, подгруппах пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня, использовался *t*-критерий Стьюдента. Сроки исчезновения жалоб в исследуемой и контрольной группах, подгруппах пациентов, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня, сравнивались с помощью *U*-критерия Манна — Уитни ($U_{\text{Эмп}}$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При оценке результатов ЭФГДС использовали относительные значения, вычисляя долю пациентов из группы (подгруппы), у которых сформировался рубец.

Результаты

При анализе жалоб пациентов исследуемой и контрольной групп, предъявляемых при первичном обращении, было выявлено, что ведущими в клинике заболевания являются изжога, «язвенные» боли (под которыми подразумевались боли типичной для ЯБ ДПК локализации и ритмики) и нарушение сна, которые отмечались у 34 (85,0 %), 32 (80,0 %), 32 (80,0 %) респондентов в исследуемой группе и у 35 (87,5 %), 34 (85,0 %), 33 (82,5 %) больных в контрольной группе соответственно. Изменение стула было у 14 (35,0 %) пациентов группы I и 16 (40,0 %) пациентов группы II, наличие отрыжки — у 7 (17,5 %) и 9 (22,5 %) больных групп I и II соответственно; практически отсутствовали рвота, тошнота и другие симптомы. Далее мы проанализировали длительность сохранения предъявленных при первичном обращении жалоб в обеих группах (табл. 3). Оказалось, что улучшение самочувствия и исчезновение жалоб происходило раньше у пациентов исследуемой группы по сравнению с контрольной, при этом значимо быстрее купировались изжога — ($5,11 \pm 2,72$) против ($7,66 \pm 3,69$) суток; $U_{\text{Эмп}} = 340$; $p < 0,001$; боли — ($4,65 \pm 2,69$) против ($7,77 \pm 4,07$) суток; $U_{\text{Эмп}} = 295,5$; $p < 0,001$; нарушение сна — ($3,59 \pm 2,42$) против ($7,55 \pm 3,97$) суток; $U_{\text{Эмп}} = 292$; $p < 0,001$.

Проведенный нами анализ жалоб пациентов подгрупп А, В, С, D до начала лечения продемонстрировал, что у всех обследованных также преобладали изжога, «язвенные» боли и нарушение сна, на что жаловались в подгруппе А — 17 (85,0 %), 16 (80,0 %) и 15 (75,0 %); в подгруппе В — 17 (85,0 %), 16 (80,0 %) и 17 (85,0 %); в подгруппе С — 17 (85,0 %), 17 (85,0 %) и 16 (80,0 %); в подгруппе D — 18 (90,0 %), 17 (85,0 %) и 17 (85,0 %) больных соответственно. Значительно меньше были выражены жалобы на изменение стула: в подгруппах А, В, С и D их отмечали 7 (35,0 %), 7 (35,0 %), 8 (40,0 %), 8 (40,0 %) больных, и отрыжку, которая в подгруппах А, В, С и D была у 1 (5,0 %), 6 (30,0 %), 4 (20,0 %), 5 (25,0 %) пациентов соответственно; практически не встречались рвота, тошнота и другие симптомы. Анализ сроков купирования жалоб в подгруппах пациентов продемонстрировал статистически значимо более длительное сохранение болевого синдрома, изжоги и нарушения сна у респондентов

подгруппы С по сравнению с таковыми из подгруппы А — соответственно ($8,54 \pm 4,36$) против ($4,54 \pm 3,27$) суток, $U_{\text{Эмп}} = 73$, $p < 0,001$; ($7,68 \pm 3,87$) против ($5,41 \pm 3,07$) суток, $U_{\text{Эмп}} = 103$, $p < 0,001$; ($8,36 \pm 4,37$) против ($3,66 \pm 2,49$) суток, $U_{\text{Эмп}} = 65,5$, $p < 0,001$, тогда как по другим жалобам таких различий не выявлено (см. табл. 3). Аналогичная ситуация наблюдалась и при сравнении больных подгрупп D и В. При изучении динамики жалоб у респондентов подгрупп А и В, С и D статистически значимых различий выявить не удалось.

Кроме жалоб пациентов нами была оценена динамика данных объективного обследования и результатов ЭФГДС как в группах исследования (I) и контроля (II), так и в подгруппах А, В, С и D.

При оценке сроков нормализации объективного статуса при физикальном исследовании статистически значимые различия выявлены только при сравнении подгрупп А и С: ($8,08 \pm 2,92$) против ($13,67 \pm 2,42$) суток ($t = 2,05$; $p < 0,001$) соответственно (табл. 4).

Рубцевание язвенного дефекта, по данным ЭФГДС, на 14-й день лечения в группе I произошло у всех больных, тогда как в группе II — только у 60 % пациентов; при сравнении результатов эндоскопии в подгруппах А, В, С, D оказалось, что образование рубца на 14-е сутки терапии в подгруппах А и В произошло в 100 % случаев, в подгруппе D — в 80 %, а в подгруппе С — всего в 40 % случаев. Выполненная на 21-е сутки терапии ЭФГДС выявила рубцевание язвенного дефекта у всех оставшихся пациентов контрольной группы, подгрупп С и D.

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты свидетельствуют о преобладании изжоги, болевого синдрома и нарушения сна у пациентов как исследуемой, так и контрольной группы до начала терапии, что характерно для клинической картины ЯБ ДПК.

Анализ времени исчезновения жалоб у пациентов продемонстрировал статистически значимо более длительное преобладание болевого синдрома, изжоги и нарушения сна у респондентов контрольной группы по сравнению с респондентами исследуемой группы, что свидетельствует об улучшении клинического течения заболевания у пациентов, получавших противоязвенную терапию с включением в нее препарата мелатонина, по сравнению с получавшими стандартную трехкомпонентную схему лечения. Возможным объяснением этого является то, что мелатонин обладает антиульцерозным эффектом, который связан с его антиоксидантным действием, стимуляцией синтеза простагландина E2 слизистой желудка и улучшением микроциркуляции [17]. При сравнении сроков исчезновения жалоб у больных подгрупп А и В, С и D, А и С, В и D отмечено статистически значимо более длительное сохранение изжоги, болевого синдрома и нарушения сна у респондентов подгрупп С и D по сравнению с пациентами подгрупп А и В

Таблица 3
Длительность сохранения жалоб в исследуемой и контрольной группах пациентов и в подгруппах, разделенных в зависимости от продолжительности светового дня, сутки

Жалобы пациентов	Группы I и II		Подгруппы А и В			Подгруппы С и D			Подгруппы А и С			Подгруппы В и D		
	Сутки купирования жалоб (M±σ)		Сутки купирования жалоб (M±σ)		U _{Эмп}	Сутки купирования жалоб (M±σ)		U _{Эмп}	Сутки купирования жалоб (M±σ)		U _{Эмп}	Сутки купирования жалоб (M±σ)		U _{Эмп}
	I	II	A	B		C	D		A	C		B	D	
Боли	4,65 ± 2,69 m = 0,39	7,77 ± 4,07* m = 0,63	4,54 ± 3,27 m = 0,68	4,7 ± 1,93 m = 0,4	177,5 p < 0,001	8,54 ± 4,36 m = 0,96	7,13 ± 3,87 m = 0,82	144 p = 0,225	4,54 ± 3,27 m = 0,68	8,54 ± 4,36** m = 0,96	73 p = 0,002	4,7 ± 1,93 m = 0,4	7,13 ± 3,87** m = 0,82	73,5 p = 0,016
Изжога	5,11 ± 2,72 m = 0,4	7,66 ± 3,69* m = 0,56	5,41 ± 3,07 m = 0,63	4,67 ± 2,25 m = 0,49	163,5 p = 0,435	7,68 ± 3,87 m = 0,85	7,63 ± 3,66 m = 0,76	191 p = 0,969	5,41 ± 3,07 m = 0,63	7,68 ± 3,87** m = 0,85	103 p = 0,048	4,67 ± 2,25 m = 0,49	7,63 ± 3,66** m = 0,76	64,5 p = 0,005
Отрыжка	0,91 ± 1,92 m = 0,30	1,73 ± 3,54 m = 0,53	0,41 ± 1,38 m = 0,25	1,4 ± 2,27 m = 0,52	150 p < 0,001	1,58 ± 3,68 m = 0,74	2 ± 3,54 m = 0,77	181,5 p = 0,581	0,41 ± 1,38 m = 0,25	1,58 ± 3,68 m = 0,74	168,5 p = 0,27	1,4 ± 2,27 m = 0,52	2 ± 3,54 m = 0,77	195 p = 0,691
Тошнота	0	0,32 ± 1,46 m = 0,18	0	0	200 p = 0,01	0,58 ± 1,93 m = 0,35	0	190 p = 0,33	0	0,58 ± 1,93 m = 0,35	190 p = 0,33	0	0	190
Рвота	0,05 ± 0,2 m = 0,03	0	0,08 ± 0,27 m = 0,05	0	190 p = 0,33	0	0	200	0,08 ± 0,27 m = 0,05	0	190 p = 0,33	0	0	200
Изменение стула	0,55 ± 1,16 m = 0,18	0,92 ± 1,86 m = 0,29	0,25 ± 0,83 m = 0,15	0,88 ± 1,36 m = 0,32	150 p = 0,33	0,92 ± 1,82 m = 0,39	1 ± 1,96 m = 0,44	197,5 p = 0,881	0,25 ± 0,83 m = 0,15	0,92 ± 1,82 m = 0,39	168,5 p = 0,13	0,88 ± 1,36 m = 0,32	1 ± 1,96 m = 0,44	192 p = 0,929
Нарушение сна	3,59 ± 2,42 m = 0,38	7,55 ± 3,97* m = 0,61	3,66 ± 2,49 m = 0,56	3,46 ± 2,4 m = 0,54	195,5 p < 0,001	8,36 ± 4,37 m = 0,96	6,79 ± 3,5 m = 0,76	142 p = 0,185	3,66 ± 2,49 m = 0,56	8,36 ± 4,37** m = 0,96	65,5 p < 0,001	3,46 ± 2,4 m = 0,54	6,79 ± 3,5** m = 0,76	82,5 p = 0,04
Другое	0,32 ± 1,46 m = 0,18	0	0	0,58 ± 1,93 m = 0,35	190 p = 0,33	0	0	200	0	0	200	0,58 ± 1,93 m = 0,35	0	190 p = 0,33

Примечание. * – статистически значимое различие в группах, U_{Эмп} ≤ 628 (p < 0,05). Критическое значение U-критерия Манна – Уитни при заданной численности (равной 40) сравниваемых групп составляет 628; ** – статистически значимое различие между подгруппами, U_{Эмп} ≤ 138 (p < 0,05). Критическое значение U-критерия Манна – Уитни при заданной численности (равной 20) сравниваемых групп составляет 138.

Таблица 4

Сравнительная оценка сроков нормализации объективного статуса, сутки

Показатель	Сравнение групп I и II		Сравнение подгрупп А и В		Сравнение подгрупп С и D		Сравнение подгрупп А и С		Сравнение подгрупп В и D	
	I	II	A	B	C	D	A	C	B	D
Сроки нормализации объективного статуса, сутки ($M \pm \sigma$)	8,07 $\pm$ 2,44 $m = 0,63$	9,42 $\pm$ 2,7 $m = 0,42$	8,08 $\pm$ 2,92 $m = 0,51$	7,83 $\pm$ 1,97 $m = 0,8$	13,67 $\pm$ 2,42 $m = 0,63$	8,4 $\pm$ 4,37 $m = 0,63$	8,08 $\pm$ 2,92 $m = 0,51$	13,67 $\pm$ 2,42* $m = 0,63$	7,83 $\pm$ 1,97 $m = 0,8$	8,4 $\pm$ 4,37 $m = 0,63$
95 % ДИ разности средних, нижняя граница	-0,95534		1,05964		0,29375		0,83372		0,00722	
95 % ДИ разности средних, верхняя граница	0,00534		2,05964		3,50625		3,96628		2,00722	
Значение t-критерия Стьюдента	1,9 $p = 0,06$		0,6 $p = 0,51$		2,01 $p = 0,02$		3,2 $p = 0,005$		1,2 $p = 0,052$	

Примечание. * — статистически значимое различие между группами, больше или равное критическому значению. Критическое значение t-критерия Стьюдента при $n = 80$ составляет 1,991 ($p > 0,05$); критическое значение t-критерия Стьюдента при $n = 40$ составляет 2,024 ($p > 0,05$).

соответственно, что свидетельствует об улучшении клинического течения заболевания при дополнении к противоязвенной терапии мелатонина как в сезонный период с марта по август — во время увеличения и максимальной продолжительности светового дня, так и в период с сентября по февраль — убывания и минимальной продолжительности светового дня. Интересно отметить, что все жалобы в целом также быстрее регрессировали у больных подгрупп А и В по сравнению с пациентами подгрупп С и D соответственно, хотя без достоверных различий.

При анализе сроков нормализации объективного статуса (исчезновение определяемых пальпаторно болей в эпигастрии и околопупочной области, а также мышечного дефанса) пациентов статистически значимые различия выявлены только при сравнении подгрупп А и С, что дает основания полагать, что назначение противоязвенной терапии, дополненной мелатонином, более эффективно в период с марта по август, когда происходит нарушение естественных циркадных хроноритмов продукции этого гормона вследствие особенностей фотопериодизма в регионе. Известно, что синтез мелатонина в организме происходит в темное время суток, тогда как воздействие на человека света в ночное время вызывает подавление функции пинеальной железы и продукции ею этого гормона [1].

«Золотым стандартом» в диагностике язвенной болезни, ее обострения и ремиссии является ЭФГДС. В нашем исследовании процесс рубцевания происходил быстрее у пациентов исследуемой группы по сравнению с пациентами контрольной, что также может служить подтверждением эффективности дополнения к стандартной противоязвенной терапии мелатонина, а тот факт, что в подгруппе С к 14-му дню лечения рубцевание язвенного дефекта произошло в наименьшем количестве случаев, дает основание считать целесообразным дополнение терапии заболевания мелатонином в период увеличения и максимальной продолжительности светового дня в регионе.

Мелатонин уже нашел применение в гастроэнтерологии в терапии различной патологии желудка и кишечника, что оправдано его участием в регуляции нормальной и патологически измененной деятельности пищеварительного тракта [10, 18]. Об успешном опыте применения мелатонина при ЯБ ДПК сообщается в работах Осадчука А. М. с соавторами (2010) [13]: введение в схему эрадикационной терапии препарата «Мелаксен» значимо увеличивало долю элиминации *H. pylori*, сокращало сроки рубцевания язв двенадцатиперстной кишки; при дополнении в схему противорецидивного лечения ЯБ омепразола препаратом мелатонина показатели клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка восстанавливались в значительно большей степени, чем при изолированном применении омепразола.

Таким образом, данные проведенного нами исследования демонстрируют улучшение течения ЯБ ДПК при использовании противоязвенной терапии, дополненной препаратом мелатонина, в период с марта по август (нарастания и максимальной продолжительности светового дня), что позволяет полагать, что на территории республики такая терапия в данный период более эффективна по сравнению со стандартной трехкомпонентной схемой лечения заболевания. Возможным объяснением этого служит то, что неотъемлемым условием проживания на территориях севера в период с марта по август является нарушение естественных циркадных хроноритмов продукции мелатонина вследствие имеющихся нарушений фотопериодизма. Полученные результаты открывают перспективу для дальнейших исследований ЯБ ДПК с позиций хронопатологии и хрономедицины, учитывая тот факт, что Российская Федерация имеет большую площадь территорий, относящихся к районам Крайнего Севера с еще более выраженным естественным фотопериодизмом. Сокращение времени предъявления жалоб, сроков нормализации объективного статуса и рубцевания язвенного дефекта по данным ЭФГДС может служить оптимальным критерием в выборе лечебной тактики при ЯБ ДПК.

Выводы:

1. В клинической картине ЯБ ДПК обследованных пациентов, постоянно проживающих на территории Европейского Севера, преобладали изжога, болевой синдром, а также нарушения сна.

2. У пациентов, получавших противоязвенную терапию, дополненную мелатонином, отмечалось сокращение сроков купирования ведущих жалоб по сравнению с больными, находящимися на стандартной трехкомпонентной схеме лечения заболевания, причем вне зависимости от длины светового дня.

3. Значимое сокращение сроков нормализации объективного статуса у пациентов подгруппы А по сравнению с пациентами подгруппы С и рубцевание язвенного дефекта на 14-й день терапии у 100 % пациентов подгруппы А и лишь у 40 % в подгруппе С позволяет считать более эффективной противоязвенную терапию, дополненную мелатонином, в условиях региона с марта по август.

Список литературы

1. Анисимов В. Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. СПб.: Система, 2007. 40 с.
2. Борисенков М. Ф. Хронотип человека на севере // Физиология человека. 2010. Т. 36, № 3. С. 117–122.
3. Вознесенская Л. А. Продукция мелатонина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1998. 27 с.
4. Гудков А. Б., Щербина Ю. Ф., Попова О. Н. Изменение легочных объемов у жителей Крайнего Севера в периоды полярного дня и полярной ночи // Экология человека. 2013. № 4. С. 3–7.
5. Джос Ю. С. Влияние фотопериодизма на спектральные характеристики электроэнцефалограммы школьников-северян 13–14 лет // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2015. № 4. С. 41–53.
6. Жернакова Н. И. Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 187 с.
7. Казначеев В. П. Клинические аспекты полярной медицины. М., 1986. 208 с.
8. Колесников Д. Б., Вознесенская Л. А., Рапопорт С. И. Роль мелатонина в развитии психосоматических заболеваний // Клиническая медицина. 2010. № 1. С. 5–9.
9. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И., Малиновская Н. К., Вознесенская Л. А., Веттерберг Л. Мелатонин: язвенная болезнь и сезоны // Клиническая медицина. 2003. Т. 81, № 9. С. 17–21.
10. Малиновская Н. К., Рапопорт С. И. Роль мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта // Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика, 2004. С. 102–113.
11. Никитин Ю. П., Хаснулин В. И., Гудков А. Б. Современные проблемы северной медицины и усилия ученых по их решению // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2014. № 3. С. 63–72.
12. Никифорова Н. А., Карапетян Т. А., Доршакова Н. В. Оценка заболеваемости язвенной болезнью населения Европейского Севера России // Экология человека. 2015. № 12. С. 53–58.

13. Осадчук А. М., Комаров Ф. И., Осадчук М. А. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни // Клиническая медицина. 2010. Т. 88, № 2. С. 50–53.

14. Панин Л. Е., Соколов В. П. Психосоматические взаимоотношения при хроническом эмоциональном напряжении. Новосибирск: Наука, 1981. 177 с.

15. Рапопорт С. И. Биологические ритмы, мелатонин и его биологическая роль в клинике внутренних болезней // Хронобиология и хрономедицина / под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Фролова, Л. Г. Хетагуровой. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 480 с.

16. Рапопорт С. И. Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно // Клиническая медицина. 2012. Т. 90, № 8. С. 73–75.

17. Трешников А. В. Атлас Арктики. М.: ГУ Геодезии и картографии при Совете Министров СССР, 1985. 203 с.

18. Konturek S. J., Konturek P. C., Brzozowska I. et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract // J. Physiol. Pharmacol. 2007. Vol. 381–405.

References

1. Anisimov V. N. *Melatonin: rol' v organizme, primeneniye v klinike* [Melatonin: role in the body, the use in the clinic]. Saint Petersburg, System Publ, 2007, 40 p.
2. Borisenkov M. F. Chronotype man in northern. *Fiziologiya cheloveka* [Human Physiology]. 2010, 36 (3), pp. 117-122. [in Russian]
3. Voznesenskaya L. A. *Produktsiya melatonina u bol'nykh yazvennoi bolezniyu dvenadtsatiperstnoi kishki. Avtoref. kand. diss.* [Production of melatonin in patients with duodenal ulcer. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 1998, 27 p.
4. Gudkov A. B., Shcherbina Yu. F., Popova O. N. Changes in lung volumes inhabitants of the Far North during the polar day and polar night. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2013, 4, pp. 3-7. [in Russian]
5. Dzhos Yu. S. Effect of photoperiodism on the spectral characteristics of the electroencephalogram school - northerners 13-14. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki* [Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Med.-biol. science.]. 2015, 4, pp. 41-53. [in Russian]
6. Zhernakova N. I. *Klinicheskaya neiromunoendokrinologiya yazvennoi bolezni u lyudei pozhilogo vozrasta. Avtoref. dokt. diss.* [Clinical neyroimmunoendokrinologiya ulcer disease in the elderly. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Saint Petersburg, 2010, 187 p.
7. Kaznacheev V. P. *Klinicheskie aspekty polyarnoi meditsiny* [Clinical aspects of polar medicine]. Moscow, 1986, 208 p.
8. Kolesnikov D. B., Voznesenskaya L. A., Rapoport S. I. The role of melatonin in the development of diseases psihosamoticheskikh. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2010, 1, pp. 5-9. [in Russian]
9. Komarov F. I., Rapoport S. I., Malinovskaya N. K., Voznesenskaya L. A., Vetterberg L. Melatonin: peptic ulcer and seasons. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2003, 81 (9), pp. 17-21. [in Russian]
10. Malinovskaya N. K., Rapoport S. I. Rol' melatonina v regulyatsii funktsii zheludochno-kishechnogo trakta [The role of melatonin in the regulation of gastrointestinal functions]. In: *Melatonin v norme i patologii* [Proc.: melatonin in health and disease]. Moscow, Medpraktika Publ., 2004, pp. 102-113.

11. Nikitin Yu. P., Khasnulin V. I., Gudkov A. B. Current problems in the north of Medicine and the efforts of scientists for their solution. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki* [Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Series: Med.-biol. science]. 2014, 3, pp. 63-72. [in Russian]
12. Nikiforova N. A., Karapetyan T. A., Dorshakova N. V. Evaluation of disease ulcer population of the European North of Russia. *Ekologiya cheloveka* [Ecology Human]. 2015, 12, pp. 53-58. [in Russian]
13. Osadchuk A. M., Komarov F. I., Osadchuk M. A. Dynamics of cellular epitheliocyte cell renewal in the gastric mucosa under the influence of various schemes of anti-relapse treatment of peptic ulcer. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine] 2010, 88 (2), pp. 50-53. [in Russian]
14. Panin L. E., Sokolov V. P. *Psichosomaticheskie vzaimootnosheniya pri khronicheskom emotsional'nom napryazhenii* [Psychosomatic relations in chronic emotional stress]. Novosibirsk, Nauka Publ., 1981, 177 p.
15. Rapoport S. I. Biologicheskie ritmy, melatonin i ego biologicheskaya rol' v klinike vnutrennikh boleznei [Biological rhythms, melatonin and its biological role in internal diseases clinic]. In: *Khronobiologiya i khronomeditsina* [Proc.: Chronobiology and chronomedicine]. Eds. S. I. Rapoport, V. A. Frolova, L. G. Khetagurova. Moscow, Medical News Agency, 2012, 480 p.
16. Rapoport S. I. Chronomedicine, tsirkadiadnye rhythms. Who needs it. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine]. 2012, 90 (8), pp. 73-75. [in Russian]
17. Treshnikov A. V. *Atlas Arktiki* [Atlas of the Arctic]. Moscow, State University of Geodesy and Cartography under the Council of Ministers of the USSR, 1985, 203 p.
18. Konturek S. J., Konturek P. C., Brzozowska I. et al. Localization and biological activities of melatonin in intact and diseased gastrointestinal tract. *J. Physiol. Pharmacol.* 2007, 58, pp. 381-405.

Контактная информация:

Никифорова Надежда Александровна — аспирант кафедры семейной медицины, общественного здоровья, организации здравоохранения, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»

Адрес: 185910, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

E-mail: nadusha_nikifor@mail.ru