

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2023.4.89>*М. Н. Камбалов, В. Б. Богданович, М. С. Бакун*

## СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ МЕЛАТОНИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»*

Обоснована целесообразность использования синтетических аналогов гормона мелатонина в схеме профилактики обострений и рецидивов язвы желудка и двенадцатиперстной кишки после хирургического лечения. Мелатонин применяется как средство для купирования десинхроноза – рассогласования суточных эндогенных биоритмов в периоды повышенного риска возникновения осложнений с учетом индивидуального годового цикла пациента. Впервые для расчета таких периодов использовалась разработанная авторами компьютерная программа.

**Ключевые слова:** меласон, обострение язвенной болезни, противорецидивное лечение, качество жизни.

*M. N. Kambalov, V. B. Bogdanovich, M. S. Bakun*

## SYNTHETIC ANALOGS OF MELATONIN IN THE COMPLEX PREVENTION OF ULCER DISEASE COMPLICATIONS

We substantiated the expediency of using synthetic analogs of the hormone melatonin in the regimen for the prevention of exacerbations and recurrences of gastric and duodenal ulcers after surgical treatment. Melatonin is used as a drug for management of desynchronosis – the mismatch of daily endogenous biorhythms during periods of increased risk of complications taking into account the patient's individual annual cycle. Computer program developed by the authors was used to calculate such periods for the first time.

**Key words:** melason, exacerbation of ulcer disease, anti-relapse treatment, quality of life.

Проблема профилактики, оказания помощи и послеоперационной реабилитации пациентов с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время в целом ряде стран остается одной из основных проблем гастроэнтерологии [9]. Традиционно превентивную противоязвенную терапию рекомендуют проводить в «стандартное» время – весенний и осенний периоды (сезоны) календарного года либо «по требованию», что не всегда эффективно. Несмотря на возросшую эффективность различных схем препаратов для профилактики и лечения, радикально

снизить частоту осложнений не удается. Также нет единого понимания в назначении противорецидивной терапии в отдаленном послеоперационном периоде [1, 6]. Осложнения гастродуоденальных язв (ГЯ) возникают именно во время обострения. Высокая частота обострений ведет за собой рост осложнений и неотложных оперативных вмешательств. При этом снижается качество жизни, растут хирургические риски, и, соответственно, показатели послеоперационной и общей летальности [6, 10].

Присутствие мелатонина обнаружено на всем протяжении желудочно-кишечного

тракта, более того, в некоторых клетках происходит синтез этого гормона. Мелатонин оказывает влияние на моторику органов пищеварительной системы, на микроциркуляцию и пролиферацию клеток слизистой оболочки. У пациентов с ГЯ выявлены грубые нарушения суточного ритма продукции мелатонина [2, 8].

Согласно литературным данным, в ряде стран в схемах консервативного лечения различных заболеваний активно используются препараты-аналоги эндогенного мелатонина – Мелаксен (Юнифарм, Инк., США), Соннован® (ЗАО «Канонфарма продакшн», РФ), Меларена® (ООО «Хемофарм», РФ) Это препараты, которые, по сути, являются средством купирования десинхроноза – рассогласования суточных эндогенных биоритмов [7]. Применение данных препаратов в комплексном лечении пациентов с ГЯ патогенетически обосновано, так как способствует уменьшению интенсивности хронического воспаления слизистой оболочки, восстановлению функционального состояния эндотелия и супрессии *H.pylori*, что существенно сокращает сроки и улучшает результаты лечения [8]. Установлено, что в индивидуальном годовом цикле (ИГЦ) пациента имеются периоды повышенного риска возникновения осложнений ГЯ [1, 11]. Высказано предположение об актуальности использования препаратов мелатонина в схемах противорецидивного лечения с учетом таких периодов [2, 5].

**Цель исследования:** обосновать целесообразность использования синтетических аналогов мелатонина в схеме профилактики обострений и рецидивов язвенной болезни после хирургического лечения.

### Материалы и методы

Проводилось исследование качества жизни пациентов, получавших хирургическое лечение по поводу осложнений ГЯ в ГУЗ «БСМП» (2012–2017 гг.) с применением опросника MOS SF-36 и по шкале

А.Н. Visick в модификации Ю.М. Панцырева и А.А. Гринберга.

Работа проводилась в два этапа. Сформирована группа из 65 пациентов, из них мужчин – 60 (92,3%), женщин – 5 (7,7%); средний возраст составил  $39,6 \pm 2,9$  лет. Из этой группы оперированы по поводу перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки (ЯДПК) 46 пациентов, язвы желудка – 3 пациента (3 тип по классификации по Н.Д. Johnson). Объем оперативного вмешательства – иссечение с пилоропластикой по Джадду. По поводу желудочно-кишечного кровотечения, как осложнения ЯДПК лечение получили 16 пациентов, всем выполнялся эндоскопический гемостаз. Исследование проводилось в интервале от года до пяти лет после оперативного лечения.

На первом этапе выделено 2 группы пациентов: группа исследования (И) и контрольная группа (К). Первая группа (И) составила 32 пациента, у которых получено информированное согласие на проведение исследования. Вторую группу (К) составили 33 пациента, отказавшиеся от проведения дальнейшего исследования. Обеим группам проведено первичное анкетирование (индивидуально или с использованием социальных сетей) и статистический анализ полученных данных.

На втором этапе пациентам группы исследования предложено в течение года в «опасный» период ИГЦ, даже вне обострения, в течение 21 суток принимать препарат «Меласон» (ООО «Рубикон», Республика Беларусь) 3 мг/1 раз в сутки за 1 час до сна. «Меласон» был рекомендован к применению дополнительно к уже используемой пациентом схеме противорецидивного лечения (чаще всего, препараты группы ингибиторов протонной помпы).

Через год проведено повторное анкетирование данной группы и статистический анализ данных. Для расчета «опасных» с точки зрения периодов в ИГЦ использовалась разработанная нами компьютерная

программа «Прогнозирование индивидуальных временных периодов повышенного риска обострений язвенной болезни» (зарегистрирована в ГРИС №С-0133-01-2019) [3, 4]. Для статистической обработки использовался пакет прикладных программ «Statistica 12.5.192.5» (Statsoft Inc., США) с применением непараметрических критериев (Уилкоксона (W) и  $\chi^2$ ). Результат считался статистически значимым при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На первом этапе по результатам первичного анкетирования при оценке критерия «Физический компонент здоровья» установлено отсутствие статистически значимых различий у пациентов группы исследования (И) и контрольной группы (К) (И/К –  $48,0 \pm 1,8 / 47,8 \pm 1,8$ ;  $T = 241,0$ ;  $p = 0,66$ ). При исследовании показателей критерия «Психологический компонент здоровья» в этих группах, также не выявила достоверных различий (И/К –  $45,5 \pm 1,5 / 45,2,1 \pm 2,1$ ;  $T = 259,0$ ;  $p = 0,92$ ) (рисунок 1).

Показатели шкалы Visick при сравнении в данных группах так же статистически не различались (И/К –  $8,27 \pm 0,7 / 8,3 \pm 0,6$ ;  $T = 211,0$ ;  $p = 0,89$ ). При этом, хорошие послеоперационные результаты отмечались

в контрольной группе в 18,2%, удовлетворительные в 81,8%; в группе исследования 15,6 и 84,4%, соответственно ( $p \geq 0,05$ ).

На втором этапе анализировались данные анкетирования группы исследования после применения препарата «Меласон».

При оценке критерия «физический компонент здоровья» установлены статистически значимые различия до ( $I_{\text{перв}}$ ,  $47,8 \pm 1,8$ ) и после использования препарата ( $I_{\text{повт}}$ ,  $49,6 \pm 1,06$ ) ( $T = 154,0$ ;  $P = 0,03$ ).

Исследование совокупности показателей, характеризующих критерий «Психологический компонент здоровья», также установило статистически значимые различия у данных групп пациентов ( $I_{\text{перв}} / I_{\text{повт}} - 45,5 \pm 2,1 / 49,21 \pm 1,8$ ;  $T = 108,0$ ;  $p = 0,03$ ) (рисунок 2).

При более детальном рассмотрении установлено, что более существенным выглядят различия показателя «Общее здоровье, GH» ( $T = 79$ ;  $p = 0,04$ ) компонента «Физическое здоровье», а также, показателей составляющих компонент «Психологическое здоровье»: «Социальная активность, SF» ( $T = 50$ ;  $p = 0,02$ ), «Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, RE» ( $T = 45$ ;  $p = 0,004$ ), «Психическое здоровье, MH» ( $T = 106,0$ ;  $p = 0,027$ ).

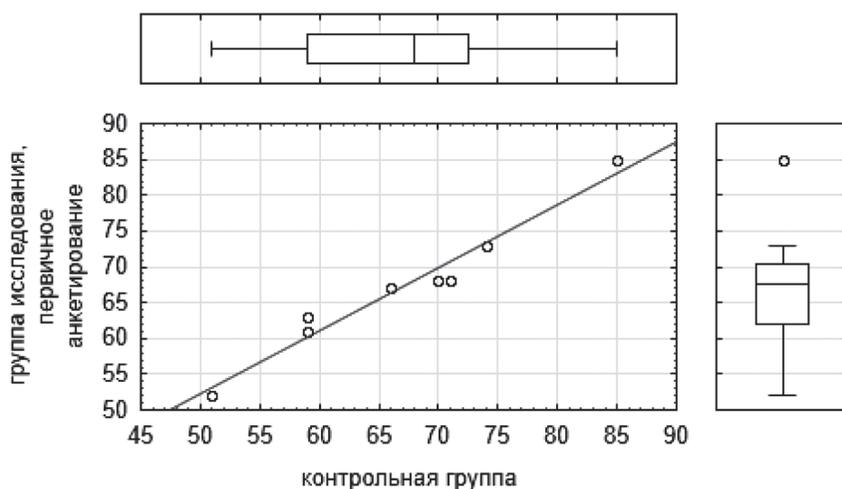


Рисунок 1. Средние значения показателей контрольной группы и группы исследования при первичном анкетировании с применением опросника MOS SF-36



Таблица 1. Средние значения показателей анкетирования ( MOS SF-36)

Показатель	Контрольная группа	Группа исследования, первичное анкетирование	Группа исследования, повторное анкетирование
Физическая работоспособность, RF	85	85	88
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, RP	59	63	67
Болевой синдром, BP	74	73	76
Общее здоровье, GH	51	52	56
Жизненная активность, VT	66	67	68
Социальная активность, SF	70	68	75
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, RE	59	61	81
Психическое здоровье, MH	71	68	73
Показатель шкалы VISICK	8	8	5
Wilcoxon Matched Pairs Test	<b>T = 12,5; Z = 0,253; P = 0,79</b>		
		<b>T = 0,00; Z = 2,520; P = 0,011</b>	

Отмечен рост показателя, характеризующего активизацию профилактического приема противоязвенных препаратов ( $K/I_{перв}/I_{повт} = 0/18,8/28,1; \chi^2 = 26,3, p = 0,00002$ ) (рисунок 4).

Уменьшилась необходимость проведения инструментальных осмотров ( $K/I_{перв}/I_{повт} = 0/93,7/53,1; \chi^2 = 90,4, p = 0,00001$ ), отмечен рост показателя уровня трудоспособности ( $K/I_{перв}/I_{повт} = 12,5/31,2/42,4; \chi^2 = 15,9, p = 0,0003$ ).

Снизилась частота нуждаемости в стационарном лечении у лиц группы  $I_{повт}$  и оперативных вмешательствах (по поводу рубцовых стенозов) ( $K/I_{перв}/I_{повт} = 9,09/3,1/0; \chi^2 = 26,3, p = 0,00002$ ). Также уменьшилось значение показателей количества

случаев выраженных диспепсических расстройств ( $K/I_{перв}/I_{повт} = 42,4/31,2/12,5; \chi^2 = 15,9, p = 0,0003$ ) (рисунок 5).

В целом, рост массы тела ( $K/I_{перв}/I_{повт} = 18,2/15,6/84,3; \chi^2 = 77,3, p = 0,00001$ ) и улучшение общего состояния отмечают 81,2% в группе  $I_{повт}$  по сравнению с  $K$  (39,9%) и  $I_{перв}$  (31,2%) ( $\chi^2 = 28,04, p = 0,00001$ ) (рисунок 6).

По остальным показателям упомянутой шкалы (редко возникающий болевой синдром, особенно при погрешностях в диете, периодически изжога, отрыжка и др.) статистически достоверных результатов не выявлено.

При этом, хорошие послеоперационные результаты отмечались в группе исследования



Рисунок 4. Средние значения показателей анкетирования с использованием шкалы Visick по указанным критериям (1)



Рисунок 5. Средние значения показателей анкетирования с использованием шкалы Visick по указанным критериям (2)



Рисунок 6. Средние значения показателей анкетирования с использованием шкалы Visick по указанным критериям (3)

после первичного анкетирования у 15,6% (при 84,4% удовлетворительных), соответственно, после повторного – 78,1 и 21,9% (в сравнении в контрольной группой – 18,2 и 81,8%) ( $\chi^2 = 23,6, p = 0,00007$ ).

Таким образом, исследование данных анкет MOS SF-36 доказывает эффективность выбранной схемы противорецидивной терапии. Улучшилось общее самочувствие, возросла и социальная активность, уменьшилась степень выраженности психической и эмоциональной нагрузки. Вместе с тем, установлено, что имеют место физические проблемы, влияющие на жизненную активность.

Данные анкетирования по шкале Visick указывают на рост хороших послеопе-

рационных результатов, выражающихся в уменьшении тяжести течения обострений и их количества, роста массы тела и улучшение общего самочувствия, что говорит об эффективности проводимого противорецидивного лечения с применением меласона. Кроме этого, увеличилась степень приверженности пациентов к профилактике обострений заболевания.

Однако, редко возникающая, но сохраняющаяся симптоматика, отражающая иные соматические показатели, состояние при приеме пищи «вне диеты» (изжога, отрыжка) и болевой синдром косвенно обосновывают необходимость использования в последующем более активной тактики. В настоящее время оказание хирургиче-

ческой помощи при перфоративной язве ограничивается паллиативным вмешательством и эмпирической консервативной терапией при отсутствии долгосрочного клинического эффекта.

Таким образом, установлено, что применение препаратов мелатонина в схеме противорецидивной терапии повышает качество жизни пациентов, снижая частоту рецидивов и интенсивность клинических проявлений обострений и возможных осложнений. Также имеет значение рациональное назначение противорецидивной терапии в «опасный» период ИГЦ пациента.

### Выводы

1. Применение меласона в комплексном профилактическом лечении язвенной болезни в данном исследовании привело к уменьшению необходимости проведения инструментальных осмотров ( $p = 0,00001$ ), повышению трудоспособности ( $p = 0,0003$ ), активизации профилактического приема противоязвенных препаратов ( $p = 0,00002$ ), снижению частоты нуждаемости в стационарном лечении ( $p = 0,00002$ ) и количества случаев диспепсических расстройств ( $p = 0,0003$ ); установлен рост показателей массы тела ( $p = 0,00001$ ) и улучшение общего состояния ( $p = 0,00001$ ). Так же отмечено, что характеристика послеоперационных результатов, отмеченных как «хорошие» увеличилось ( $p = 0,00007$ ).

2. При снижении количества случаев рецидивов, требующих госпитализации и оперативного лечения повысилась приверженность профилактике, что видится нам даже более важным, чем уменьшение кратности обострений.

### Литература

1. Камбалов, М.Н. Риски перфоративных язв в индивидуальном годовом цикле пациентов с язвенной болезнью / М.Н. Камбалов // Воен. медицина. – 2017. – № 1 (42). – С. 32–36.

2. Камбалов, М.Н. Мелатонин и сезонная динамика частоты перфоративных / М.Н. Камбалов [и др.] // Воен. медицина. – 2019. – № 3. – С. 53–57.

3. Камбалов, М.Н. Результаты применения системы прогнозирования в организации профилактики осложнений гастродуоденальных язв / М.Н. Камбалов, В.Б. Богданович, Д.А. Ключко // Воен. медицина. – 2021. – № 3. – С. 32–37.

4. Камбалов, М.Н. Использование информационных технологий в прогнозировании и профилактике осложнений гастродуоденальных язв / М.Н. Камбалов [и др.] // Вопр. орг. и информ. здравоохран. – 2019. – № 4. – С. 66–73.

5. Камбалов, М.Н. Применение информации о «зонах риска» индивидуального годового цикла человека в клинической медицине / М.Н. Камбалов // Воен. медицина. – 2020. – № 4. – С. 100–108.

6. Лобанков, В.М. Медико-социальные аспекты хирургии язвенной болезни в Беларуси / В.М. Лобанков. Германия: Lambert. – 2012. – 260 с.

7. Максвитис, Р.Й. Фармацевтическая композиция для лечения язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки / Р.Й. Максвитис [и др.] // Патентный поиск в РФ. [Электронный ресурс]. Дата доступа: 09.12.2021. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2448702>.

8. Свистунов, А.А. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, А.М. Осадчук // Рос журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. – № 26 (5). – С. 6–12.

9. Современное состояние проблемы лечения перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / В.А. Трухалев., Г.И. Гомозов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – 2. [Электронный ресурс]. Дата доступа: 09.12.2021. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12380>.

10. Stewart, B. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery / B. Stewart [et al.] // British Journal of Surgery. – 2014. – 101 (1). – P. 9–22.

11. Shaposhnikova, V.I. The temporary genetic program of the endogenous annual cycle of individual development of the person and the phenomenon of its quantization in the course of ontogenesis / V.I. Shaposhnikova, V.A. Taymazov, R.P. Narsissov // Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta. – 2014. – № 8 (114). – P. 89–201. [Electronic resource]. Дата доступа: 19.10.2021. Режим доступа: DOI: 10.5930/issn.1994-4683.2014.08.114.

### References

1. Kambalov, M.N. Riski perforativnyh yazv v individual'nom godichnom cikle pacientov s yazvennoy boleznyu / M.N. Kambalov // Voen. medicina. – 2017. – № 1 (42). – S. 32–36.

2. Kambalov, M.N. Melatonin i sezonnaya dinamika chastoty perforativnyh / M.N. Kambalov [i dr.] // Voen. medicina. – 2019. – № 3. – S. 53–57.

3. Kambalov, M.N. Rezul'taty primeneniya sistemy prognozirovaniya v organizacii profilaktiki oslozhenij gastroduodenal'nyh yazv / M.N. Kambalov, V.B. Bogdanovich, D.A. Klyujko // *Voen. medicina.* – 2021. – № 3. – S. 32–37.

4. Kambalov, M.N. Ispol'zovanie informacionnyh tekhnologij v prognozirovanii i profilaktike oslozhenij gastroduodenal'nyh yazv / M.N. Kambalov [i dr.] // *Vopr. org. i inform. zdravoochr.* – 2019. – № 4. – S. 66–73.

5. Kambalov, M.N. Primenenie informacii o «zonah riska» individual'nogo godichnogo cikla cheloveka v klinicheskoy medicine / M.N. Kambalov // *Voen. medicina.* – 2020. – № 4. – S. 100–108.

6. Lobankov, V.M. Mediko-social'nye aspekty hirurgii yazvennoj bolezni v Belarusi / V.M. Lobankov. Germaniya: Lambert. – 2012. – 260 s.

7. Maksvitis, R.J. Farmaceuticheskaya kompoziciya dlya lecheniya yazvennoj bolezni zheludka i/ili 12-perstnoj kishki / R.J. Maksvitis [i dr.] // *Patentnyj poisk v RF.* [Elektronnyj resurs]. Data dostupa: 09.12.2021. Rezhim dostupa: <https://www.freepatent.ru/patents/2448702>.

8. Svistunov, A.A. Melatonin i perspektivy primeneniya preparatov melatonina v gastroenterologii / A.A. Svistunov, M.A. Osadchuk, A.M. Osadchuk // *Ros zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* – 2016. – № 26 (5). – S. 6–12.

9. *Sovremennoe sostoyanie problemy lecheniya perforativnoj yazvy zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki* / V.A. Truhalev., G.I. Gomofov // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* – 2014. – 2. [Elektronnyj resurs]. Data dostupa: 09.12.2021. Rezhim dostupa: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12380>.

10. Stewart, B. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery / B.Stewart [et all.] // *British Journal of Surgery.* – 2014. – 101 (1). – R. 9–22.

11. Shaposhnikova, V.I. The temporary genetic program of the endogenous annual cycle of individual development of the person and the phenomenon of its quantization in the course of ontogenesis / V.I. Shaposhnikova, V.A.Taymazov, R.P.Narsissov // *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta.* – 2014. – № 8 (114). – R. 89–201. [Electronic resource]. Data dostupa: 19.10.2021. Rezhim dostupa: DOI: 10.5930/issn.1994-4683.2014.08.114.

Поступила 28.08.2023 г.