

Динаміка сироваткових пепсиногенів на тлі прийому подвійних стандартних доз омепразолу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та функціональні шлункові диспепсії

Автори: Мелашенко С.Г., Чернобровий В.М., Байол Я.О., Кізлова Н.М. - Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Рубрики: Семейная медицина/Терапия, Гастроэнтерология

Разделы: Клинические исследования

Резюме

У літературі повідомлялося, що концентрації сироваткових пепсиногенів нарастають під час прийому інгібіторів протонної помпи (ІПП). Однак величина цих змін остаточно не оцінена. Метою даного дослідження було вивчення змін рівнів пепсиногену I (ПГ-1) і пепсиногену II (ПГ-2) на тлі терапії омепразолом, що приймали перед сніданком у подвійній стандартній дозі (40 мг). Режим призначення ІПП повністю відповідає звичайному ІПП-тесту. Було дві групи хворих: 1-ша (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба) — 10 жінок і 9 чоловіків, середній вік ($52,37 \pm 3,25$) року; 2-га (функціональна диспепсія) — 11 жінок і 8 чоловіків, середній вік ($48,37 \pm 3,56$) року. Було з'ясовано, що в 1-й групі рівень ПГ-1 збільшувався з ($141,90 \pm 7,99$) мкг/л до ($177,61 \pm 7,81$) мкг/л, у 2-й групі — із ($115,02 \pm 10,16$) мкг/л до ($152,37 \pm 12,33$) мкг/л ($p < 0,05$). Рівень ПГ-2 змінювався аналогічно. У 1-й групі рівень ПГ-2 підвищувався з ($21,65 \pm 3,13$) мкг/л до ($32,64 \pm 3,42$) мкг/л, у 2-й групі — із ($14,84 \pm 1,64$) мкг/л до ($23,55 \pm 2,37$) мкг/л ($p < 0,05$). У 6 випадках абсолютне збільшення ПГ-1 (Δ ПГ-1) не сягало порогового значення 7,0 мкг/л, визначеного нами як рівень недостатньої ацидоінгібіції. Двоє з цих пацієнтів мали атрофічний гастрит (ПГ-1 < 50 мкг/л, співвідношення ПГ-I/ПГ-II $< 3,0$), у решти 4 пацієнтів не було атрофічного гастриту, але в половині випадків вони не реагували адекватно на прийом ІПП. Виявлена вірогідна кореляція між підвищенням рівня ПГ-1 і зникненням рефлюксних скарг, оцінених за динамікою RS-кластера опитувальника GSRS.

В литературе сообщалось, что концентрации сывороточных пепсиногенов нарастают во время приема ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако величина этих изменений окончательно не оценена. Целью данного исследования было изучение изменений уровней пепсиногена I (ПГ-1) и пепсиногена II (ПГ-2) на фоне терапии омепразолом, который принимали перед завтраком в двойной стандартной дозе (40 мг). Режим назначения ИПП полностью соответствует обычному ИПП-тесту. Были две группы больных: 1-я (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) — 10 женщин и 9 мужчин, средний возраст ($52,37 \pm 3,25$) года; 2-я (функциональная диспепсия) — 11 женщин и 8 мужчин, средний возраст ($48,37 \pm 3,56$) года. Было установлено, что в 1-й группе уровень ПГ-1 увеличивался с ($141,90 \pm 7,99$) мкг/л до ($177,61 \pm 7,81$) мкг/л, во 2-й группе — с ($115,02 \pm 10,16$) мкг/л до ($152,37 \pm 12,33$) мкг/л ($p < 0,05$). Уровень ПГ-2 изменялся аналогично. В 1-й группе уровень ПГ-2 повышался с ($21,65 \pm 3,13$) мкг/л до ($32,64 \pm 3,42$) мкг/л, во 2-й группе — с ($14,84 \pm 1,64$) мкг/л до ($23,55 \pm 2,37$) мкг/л ($p < 0,05$). В 6 случаях абсолютное увеличение ПГИ (Δ ПГ-2) не достигало порогового значения 7,0 мкг/л, определенного нами как уровень недостаточной ацидоингибиции. Двое из этих пациентов имели атрофический гастрит (ПГ-1 < 50 мкг/л, соотношение ПГ-1/ПГ-2 $< 3,0$), у остальных 4 пациентов атрофического гастрита не было, но в половине случаев они не реагировали адекватно на прием ИПП. Установлена достоверная корреляция между повышением уровня ПГ-1 и исчезновением рефлюксных жалоб, оцененных по динамике RS-кластера опросника GSRS.

In literature it has been reported that concentrations of serum pepsinogens increase during administration of proton pump inhibitors (PPI). However, the magnitude of these changes is still to be assessed. The aim of this study was to evaluate the changes in levels of pepsinogen I (PG-1) and pepsinogen II (PG-2) on the background of therapy with omeprazole which has been administered before breakfast in double standard dose (40 mg). The regimen of PPI administration completely corresponds to conventional PPI-test. There were two groups of patients: 1st one (gastroesophageal reflux disease) — 10 women and 9 men, mean age (52.37 ± 3.25) years; 2nd one (functional dyspepsia) — 11 women and 8 men, mean age (48.37 ± 3.56) years. It was found that in 1st group PGI rises from (141.90 ± 7.99) mcg/l to (177.61 ± 7.81) mcg/l, in 2nd group — from (115.02 ± 10.16) mcg/l to (152.37 ± 12.33) mcg/l ($p < 0.05$). PG-2 level changes in the same. In 1st group PG-2 rises from (21.65 ± 3.13) mcg/l to (32.64 ± 3.42) mcg/l, in 2nd group — from (14.84 ± 1.64) mcg/l to (23.55 ± 2.37) mcg/l ($p < 0.05$). In 6 cases absolute increase of PGI (Δ PG-2) didn't reach threshold of 7.0 mcg/l considered by us as level of insufficient acid inhibition. Two of these patients had atrophic gastritis (PG-1 < 50 mcg/l; ratio PG-/PG-2 < 3.0), rest 4 patients didn't have atrophic gastritis but in half cases they hadn't adequate answer to PPI administration. There was a significant correlation between increase of PG-1 level and disappearance of reflux complaints evaluated by dynamics in RS-cluster of GSRS-questionnaire.

Ключевые слова

омепразол, сироватковий пепсиноген I, II, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, функціональна шлункова диспепсія.

омепразол, сывороточный пепсиноген I, II, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная желудочная диспепсия.

omeprazole, serum pepsinogen I, II, gastroesophageal reflux disease, functional gastric dyspepsia.



Вступ

Клінічна ефективність інгібіторів протонної помпи (ІПП) напряму залежить від ступеня кислотопрігнічення. Але безпосередня оцінка антисекреторної активності цієї групи препаратів є доволі складною логістичною проблемою: необхідний добовий інтрагастральний аспіраційний або рНмоніторинг, що залишаються дослідницькими методиками, незважаючи на півсторічну історію їх використання. Головна проблема полягає в тому, що вони є обтяжливими для пацієнтів і вимагають застосування доволі дорогої техніки. Більш привабливими могли б бути беззондові методи оцінки кислотоутворюючої функції шлунка. Відомі на сьогодні магнійводневий дихальний тест, кальцій-карбонатний (^{13}C) дихальний тест, томографічна сцинтиграфія з технецієм пертехнетатом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), тест лужного припливу (Alkaline tide) фактично імітують класичний пентагастриновий тест і виконуються вранці натще, упродовж 2 годин [1]. Це не дуже придатне для оцінки активності ІПП, тому що останні відносять до ліків із тривалою фармакодинамікою, а ацидність у ранковій годині не завжди адекватно відбиває стан кислотопрігнічення в цілому. Більш інтегративну оцінку може дати визначення рівнів сироваткового пепсиногену I (ПГ1) та пепсиногену II (ПГ2), тому що вони залишаються відносно стабільними впродовж усієї доби, незважаючи на вплив різних подразників (їжа, напої, супутні ліки) [1, 2]. До речі, це єдиний доступний в Україні метод беззондової оцінки кислотоутворення.

Клінічне використання визначення рівнів сироваткових ПГ1, 2 має давню історію. Дослідження активно проводилися ще в часи, коли не було ІПП. Вони добре зарекомендували себе як метод скринінгу передракових уражень шлунка та атрофічних гастритів. Потім інтерес до них знизився, і тому на сьогодні існує досить обмежена кількість наукових праць, у яких вивчався вплив ІПП на динаміку рівнів пепсиногенів [2, 3, 5, 15, 16]. Більшість дослідників спостерігали суттєве підвищення рівнів обох ПГ на тлі прийому ІПП та антагоністів H_2 рецепторів гістаміну. Хоча зустрічаються публікації, у яких не тільки не відзначали вірогідного підвищення рівнів ПГ1, 2, а, навпаки, встановлювали їх зниження [4, 5].

Актуальність оцінки ацидоінгібіції зумовлена ще й тим, що при проведенні традиційного ІППтесту для діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) негативний результат тесту в більшості випадків не означає недостатнього ступеня кислотопрігнічення. Серед осіб, резистентних до ІПП, при прийомі подвійних стандартних доз препаратів лише 10 % страждають від кислотних рефлюксів. У більшості випадків наявні функціональна печія або гіперсенситивний стравохід, чутливий до слабкокислотних та слабколужних рефлюксів [6].

Діагностична інформативність ІППтесту неодноразово перевірялася використанням як референтного методу інтегративної оцінки результатів рНмоніторингу та спеціалізованих опитувальників. Проведений Numans у 2004 році метааналіз 15 наукових робіт [7] продемонстрував загальну чутливість 78 % (95% довірчий інтервал (ДІ) 66–86 %) та специфічність 54 % (95% ДІ 44–65 %). Варіабельність у цих показниках впливає з відсутності уніфікації в проведенні цього тесту. Зазначені рівні інформативності є доволі скромними. Проблема полягає ще й у тому, що за допомогою суб'єктивної оцінки пацієнтом своїх скарг лікарі намагаються встановити наявність об'єктивного соматичного захворювання. Доповнення ІППтесту об'єктивним методом оцінки ацидоінгібіції (наприклад, ПГ1, 2), могло б покращити його клінічну цінність.

Закономірне питання, що може при цьому виникнути: «Чи є різниця між прийомом подвійної дози ІПП один раз на день і прийомом стандартної дози двічі на день?» Для лікарів більш привабливим

є другий варіант: наявна стабільніша концентрація препарату в крові. Але слід не забувати про складну фармакодинаміку ІПП і відсутність дозозалежного ефекту. Дані, отримані під час дослідження фармакокінетики ІПП на здорових волонтерах, були суперечливими, особливо щодо частоти виникнення нічних «проривів» кислотності при одноразовому прийомі подвійної дози. Більше довіри викликає багаточентрове подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження, проведене на 310 пацієнтах з ерозивними езофагітами, яке оцінювало ефективність прийому рабепразолу 10 мг два рази на день і 20 мг один раз на день та омепразолу 20 мг один раз на день протягом 4–8 тижнів [8]. За кінцевими клінічними точками (виліковування ушкоджень стравоходу, контроль симптомів ГЕРХ) усі три режими лікування виявились еквівалентними. Таким чином, якщо при лікуванні ерозивної ГЕРХ (найбільш вимогливої то терапії) режим одноразового призначення добової дози ІПП виявився не гіршим за традиційний із розділенням, ми вважали коректним застосувати такий режим, тим більше що він зручніший для хворих і існує менша ймовірність пропуску прийому ліків.

Метою дослідження було з'ясування характеру змін рівнів сироваткових пепсиногенів I та II при проведенні ІППтесту з подвійними стандартними дозами омепразолу залежно від динаміки основних скарг у хворих із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та функціональними шлунковими диспепсіями (ФШД).

Матеріали і методи

Дослідження було виконано на хворих з явищами гастроєзофагеального рефлюксу та шлункової диспепсії, які є типовими для практики сімейного лікаря та лікаря гастроентеролога поліклініки. При формуванні клінічних груп проводилися стандартне обстеження з виконанням ФЕГДС, УЗД черевної порожнини, загальноклінічних аналізів та ідентифікація інфікування *Helicobacter pylori* — НР (швидкий та дихальний уреазні тести, фекальні антигени НР). Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: вік до 20 років або після 75 років, вагітність та лактація. Не включалися пацієнти, які перенесли резекцію шлунка, стравоходу, підшлункової залози, пластику стравоходу, які мали синдром Золлінгера — Еллісона, неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона в активній фазі, хронічну серцеву недостатність вище III функціонального класу за NYHA, хронічні захворювання нирок із швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв, легенеvu недостатність вище II ст., явища печінкової енцефалопатії вище II ст., портальної гіпертензії II–IV ст. за Baveno.

Перша група включала 19 хворих на ГЕРХ, встановлену згідно з визначенням Монреальського консенсусу 2006 р. У групі було 10 жінок та 9 чоловіків, середній вік ($52,37 \pm 3,25$) року, із яких 3 були інфіковані НР. В одного хворого діагностовано стравохід Барретта, у 4 — ерозивний езофагіт, у решти — ендоскопічно негативний варіант ГЕРХ. У чотирьох пацієнтів цієї групи маніфестували позастравохідні прояви захворювання: у 2 — бронхіальна астма, у 2 — кардіалгії.

Друга група була статистично подібною до першої за гендерним розподілом та віком і складалася з 11 жінок та 8 чоловіків, середній вік ($48,37 \pm 3,56$) року, 3 хворі були інфіковані НР. У цій групі 9 осіб мали постпрандіальний дистрессиндром, 4 — епігастральний больовий синдром, 6 — неспецифічний варіант диспепсії. Критерієм встановлення діагнозу ФШД були положення Rome consensus III.

У нашому дослідженні ми вибрали омепразол як золотий стандарт ІПП за показниками фармакодинаміки, які є середніми серед інших представників цієї групи [14]. Застосування препарату Омез® було зумовлено тим, що за 20 років використання українськими лікарями він показав свою високу клінічну ефективність та стабільно високу якість, що було важливим у проведенні дослідження такого роду. Зручним для проведення ІППтесту є Омез® у дозі 40 мг. Усім пацієнтам був призначений омепразол (Омез® компанії Dr. Reddy's) у дозі 40 мг на добу, що приймали один раз на день за 30 хв до сніданку. За 10 днів до початку дослідження хворі не приймали ІПП та антагоністів H₂рецепторів гістаміну. Цей термін вважається достатнім для відновлення змін у показниках ПГ, які можуть виникати на тлі прийому ІПП [2].

Як зазначалося, проведення ІППтесту на сьогодні не є уніфікованим, і тому був обраний найбільш сучасний регламент його проведення, апробований у 2010 році de Leone зі співавторами [9]. Основними вимогами при виконанні цього ІППтесту є: 1) обов'язкова подвійна стандартна доза препарату ІПП; 2) критерій позитивної відповіді — зменшення на 75 % інтенсивності симптомів (зокрема, зменшення споживання антацидів); 3) тривалість тесту — 1 тиждень. Дана новація дозволила покращити чутливість ІППтесту до 95,5 %. Специфічність залишилась на рівні 36,3 %. У нашому дослідженні ми вимірювали інтенсивність симптоматики за візуальноаналоговою шкалою. На 8й день дослідження пацієнту пропонувалось на лінійці показати, як зменшилась інтенсивність скарг порівняно з вихідним рівнем, що визначався максимумом шкали — 10 см. Якщо інтенсивність зменшувалась до 2,5 см (на 3/4 лінійки) і менше, тест вважався позитивним.

Клінічна ефективність лікування оцінювалася за допомогою опитувальника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), валідизованого для російської мови [10], до призначення ІПП та

через тиждень прийому омепразолу. Відповіді на 15 запитань опитувальника групувались у кластери: AP (abdominal pain syndrome — 1ше, 4те запитання), RS (reflux syndrome — 2ге, 3те, 5те), CS (constipation syndrome — 10, 13, 15те), DS (diarrhea syndrome— 11, 12, 14те), IS (indigestion syndrome — 6те, 7, 8ме, 9те) з обчисленням середнього значення балів у кожному кластері.

Хворі на ГЕРХ до початку і на тлі прийому омепразолу додатково заповнювали анкету GERD Impact Scale (GIS) [11], що дає можливість оцінити інтенсивність позастравохідних симптомів і тому є більш специфічною.

Усім хворим до початку лікування та 7й день прийому омепразолу проводили визначення рівнів пепсиногену I та пепсиногену II у сироватці крові. Збір відбувався натще, без прийому чергової дози ІПП. Використовували набір реагентів «Пепсиноген 1ИФАБЕСТ», «Пепсиноген 2ИФАБЕСТ» ЗАТ «ВекторБест» (Новосибірськ, Росія) для кількісного визначення ензимів методом твердофазного імуоферментного аналізу. Окрім абсолютних значень ПГ1 та ПГ2, визначали відношення ПГ1 до ПГ2 (ПГ1/ПГ2). Показники ПГ1 < 50 мкг/л, та відношення ПГ1/ПГ2 < 3 визначали як критерії вираженого атрофічного гастриту тіла шлунка. Динаміку змін ензимів, які вивчалися, обчислювали за показниками абсолютної зміни ΔПГ та відносної порівняно з вихідним рівнем — ΔПГ/ПГвих.

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакета прикладної статистичної програми MedCalc 11.3.3.0 (MedCalc software bvba, Holland) з обчисленням середньої арифметичної, її стандартної похибки та критерію Стьюдента, коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена.

Результати та обговорення

Рівні сироваткових ПГ1 та ПГ2 до призначення омепразолу в усіх обстежених становили (128,46 ± 6,75) мкг/л та (18,24 ± 1,83) мкг/л відповідно, що цілком узгоджується з даними, які отримували інші дослідники на європеоїдній популяції в осіб без атрофічних гастритів. Наприклад, McNicholl (Іспанія) наводить такі показники: для ПГ1 — 120–137,3 мкг/л та для ПГ2 — 19,9–22 мкг/л [12, 13].

Вихідний рівень обох пепсиногенів у групі ГЕРХ виявився вірогідно ($p < 0,05$) більшим, ніж у групі ФШД (табл. 1).

Таблиця 1 — Показники сироваткових пепсиногенів на тлі лікування омепразолом 40 мг/добу в клінічних групах

Категорія хворих	Вихідний рівень ПГ-1, мкг/л	Вихідний рівень ПГ-2, мкг/л	Абсолютний приріст ПГ-1 (ΔПГ-1), мкг/л	Відносний приріст ПГ-1 (ΔПГ-1/ПГвих)
ГЕРХ	141,90 ± 7,99	21,65 ± 3,13	35,71 ± 7,16	30,81 ± 8,16
ФШД	115,02 ± 10,16	14,84 ± 1,64	37,34 ± 6,65	34,74 ± 7,16
НР+	112,66 ± 11,04	13,86 ± 3,28	38,81 ± 5,62	35,26 ± 5,62
НР-	123,90 ± 9,28	17,41 ± 1,92	42,31 ± 6,29	36,32 ± 6,29

Призначення подвійної стандартної дози омепразолу призвело до очікуваного суттєвого зростання рівнів пепсиногенів в обох клінічних групах (рис. 1, табл. 1).

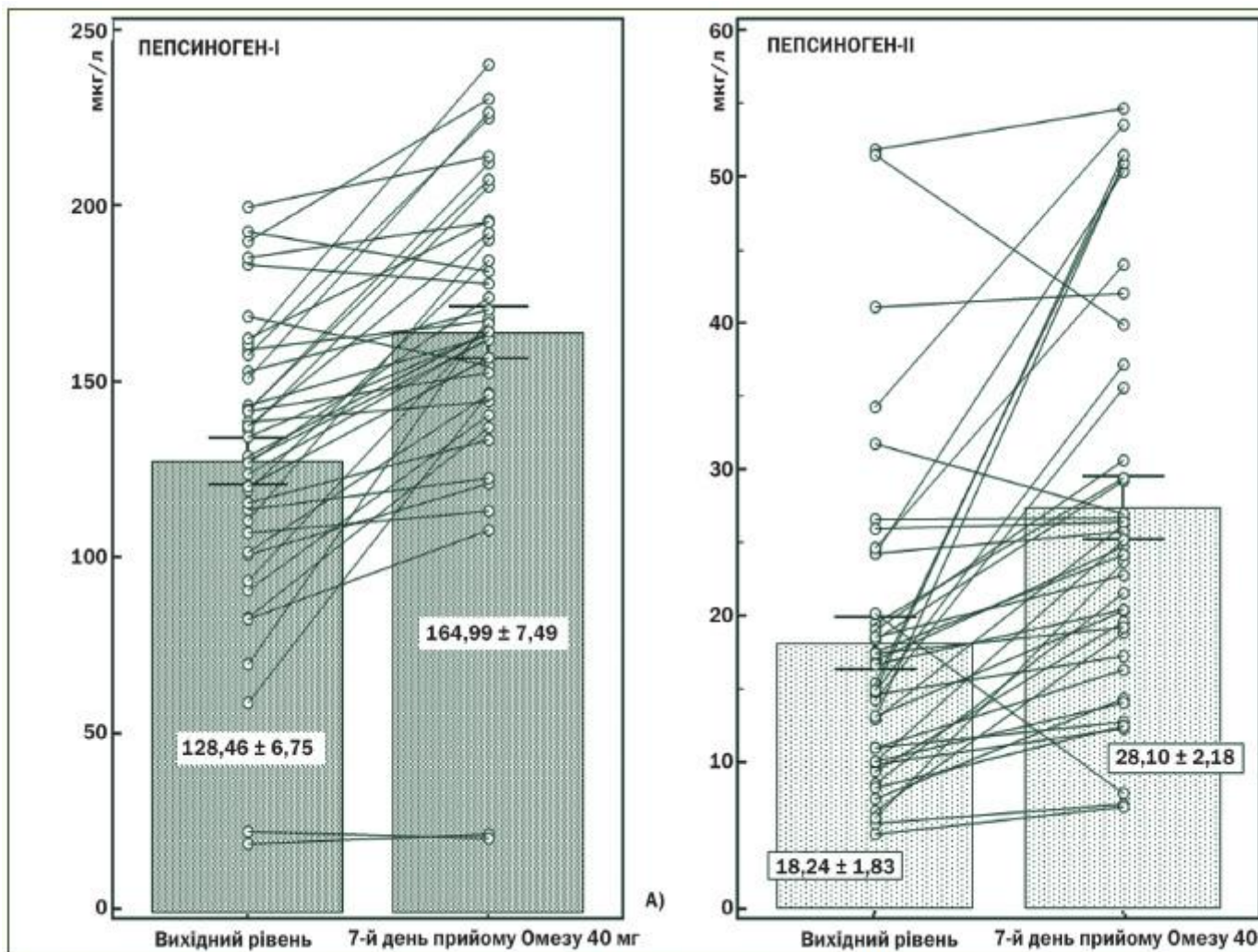


Рисунок 1 – Динаміка рівнів пепсиногену I (А) та пепсиногену II (Б) на тлі прийому омепразолу обох клінічних груп

Рівень ПГ1 збільшився на $(32,78 \pm 5,50) \%$ (до 165,0 мкг/л), ПГ2 — на $(75,76 \pm 13,38) \%$ (до 28,1 мкг/л). Тобто зростання ПГ2 було помітно кращим ($p = 0,004$), але більш варіабельним.

Слід зазначити, що в групі ФШД були два пацієнти з явними ознаками атрофічного гастриту: у першого ПГ1 = 19,5 мкг/л, відношення ПГ1/ПГ2 = 1,95 та у другого ПГ1 = 23,0 мкг/л, відношення ПГ1/ПГ2 = 1,11. В обох була практично відсутня динаміка в рівнях ПГ1 та ПГ2, незважаючи на прийом омепразолу. Завдяки цьому можна припустити, що особи з атрофічним гастритом становлять особливу клінічну підгрупу. У них не тільки немає реакції на призначення ІПП, але й сенс такого призначення зникає. Частка таких пацієнтів серед усіх хворих на диспепсію — 5%. Традиційна оцінка ступеня атрофії фундального відділу за допомогою ФЕГДС не дає можливості відповісти на такі питання: «Чи є у шлункового соку пептичний потенціал? Чи варто, відповідно, призначити ІПП?» Визначення рівнів сироваткових ПГ1, 2 дає чітку відповідь на ці питання. Причому необов'язково відслідковувати динаміку ПГ — вона у них відсутня. Рішення можна прийняти і до початку терапії, і навіть на тлі емпіричної терапії ІПП, коли пацієнт самостійно або за порадою лікаря вже приймає препарати.

Пепсиногени потрапляють у системний кровотік у результаті зворотної дифузії з просвіту шлунка. Стимуляторами секреції пепсиногенів головними клітинами є гастрин, секретин, холецистокінін, простагландин E, гістамін, вазоактивний інтестинальний пептид, гастроінгібуючий пептид. При цьому домінує вплив гастрину. Очевидно, взаємовідношення цих гуморальних факторів і може пояснити більший вихідний рівень ПГ у хворих на ГЕРХ, ніж у пацієнтів із ФШД, хоча відомо, що при оцінці кислотопродукції шлунком ці групи не повинні суттєво відрізнятися одна від одної.

Закономірне зростання концентрації гастрину у відповідь на блокування шлункової секреції ІПП розглядалося як основний механізм зростання концентрації пепсиногенів. У той же час існує низка доказів того, що основним механізмом такого підвищення є зростання концентрації ферментів у шлунковому соку внаслідок суттєвого зменшення об'єму секреції на тлі прийому ІПП [15, 16]. Останні дані, отримані за допомогою магнітнорезонансної томографії, переконливо довели, що як

натще, так і після прийому їжі об'єм рідини в шлунку скорочується на 15–20 % [19]. Під впливом ІПП секреція холецистокініну, секретину, вазоактивного інтестинального пептиду, гастроінгібуючого пептиду, на відміну від гастрину, зменшується. Відповідно, можна очікувати зменшення секреції ПГ, але вплив цих гуморальних факторів не є настільки значущим, як попередніх.

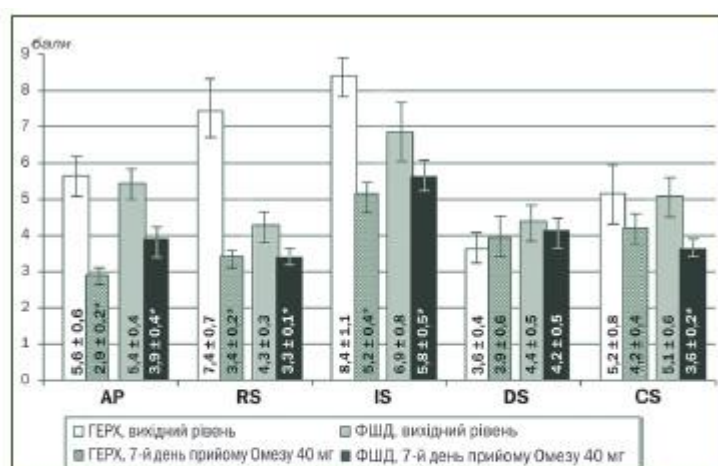
Кореляційний аналіз, який ми виконали для з'ясування загальних тенденцій змін сироваткових ПГ1, 2 під впливом прийому ІПП, виявив цікаві закономірності. Чим вищим був вихідний рівень пепсиногенів, тим меншим було їх наростання на тлі лікування омепразолом. Виняток становили особи з вираженими атрофічними змінами, у яких наростання взагалі не було, про що було сказано вище. Ми виключили їх із цього статистичного аналізу. Для ПГ1 та його відносного приросту (Δ ПГ1/ПГ1вих) коефіцієнт рангової кореляції Спірмена становив $r = -0,60$ (95% ДІ $-0,78... -0,34$) ($p < 0,001$). Тобто цей зв'язок був доволі вираженим і несподіваним, тому що відома більша активність ІПП у хворих із гіперацидними станами [14].

У той же час ми отримали протилежний висновок при кореляційному аналізі відносного приросту (Δ ПГ1/ПГ1вих) залежно від відношення ПГ1/ПГ2 — $r = 0,45$ (95% ДІ $0,14-0,68$) ($p < 0,01$). Відношення ПГ1/ПГ2 є важливим показником, що доволі чітко відбиває стан фундальних залоз шлунка. Серед осіб монголоїдної раси його значення вважають навіть більш інформативним в оцінці функціонального стану шлунка, ніж показник абсолютної кількості ПГ1 [17]. Отриманий факт підтверджує положення про більшу активність ІПП у пацієнтів із підвищеною секреторною функцією шлунка.

Нас цікавила динаміка ПГ1, 2 залежно від наявності в шлунку НР. Поперше, ми не зафіксували більших концентрацій ПГ1 серед осіб, які інфіковані НР (табл. 1). У більшості випадків наявність інфекції супроводжується підвищеним рівнем внутрішньошлункової кислотності. У нас, навпаки, мала місце тенденція до менших концентрацій і ПГ1, і ПГ2. В італійському дослідженні Dotto зі співавторами відслідковувалися зміни ПГ1, 2 через 2 місяці після ерадикаційної терапії НР, було зафіксоване вірогідне зменшення їх активності [18]. Можливо, така різниця була пов'язана з тим, що хворі в нашому дослідженні були у фазі загострення захворювань із підвищеним викидом гастроінтестинальних гормонів, у той же час в італійському дослідженні пацієнти були у фазі ремісії.

Наведені вище дані, у тому числі несподівані результати, показують, що сироваткові ПГ все ж таки опосередковано відбивають стан шлункової секреції. На думку більшості експертів, вони добре визначають стани атрофічного гастриту, хоча не можуть чітко розмежувати ситуації нормо та гіперацидності [1]. Запропонований нами варіант динамічного спостереження за рівнями ПГ1, 2 на тлі терапії омепразолом нівелює складні взаємовідношення гуморальних факторів регуляції секреції і, звичайно, може дати реальне уявлення про ступінь змін кислотності під впливом фармакотерапії.

Ми провели зіставлення змін у концентрації ПГ1, 2 та змін у клінічній картині захворювань. Як зазначалося, режим призначання препарату відповідав класичному ІППтесту. Унаслідок цього спостерігалася виражена позитивна клінічна динаміка в переважній більшості хворих (рис. 2).



Примітка. * — Вірогідні відмінності порівняно з вихідним рівнем у групі ($p < 0,05$).
Рисунок 2 — Динаміка скарг у кластерах GSRS: AP (abdominal pain), RS (reflux syndrome), IS (indigestion syndrome), DS (diarrhea syndrome), CS (constipation syndrome) при прийомі омепразолу. Наведені середні арифметичні зі стандартними похибками

Це стосувалося синдрому епігастрального болю, симптоматики гастроезофагеального рефлюксу, деякою мірою симптоматики постпрандіального дистресссиндрому. У шкалі GSRS вони відображалися в кластерах AP, RS, IS відповідно. При GERX, як захворюванні кислотозалежному, закономірно більш вираженими, ніж у групі ФШД, були зміни в кластері RS, а також кращою була динаміка, що стосувалась і епігастрального болю, і дисмоторних скарг. Цікавим є факт, що прийом омепразолу призводив до зменшення інтенсивності констипаційного синдрому, а в групі ФШД ці зміни були вірогідними ($p < 0,05$). При цьому вірогідного наростання в кластері DS не спостерігалось. Лише у двох пацієнтів були виражені епізоди поносів тривалістю 2–3 дні, що ми пов'язували не стільки з побічними ефектами ІПП, скільки з природним зростанням ризику кишкових токсикоінфекцій при «вимкненні» кислотного антимікробного бар'єра омепразолом. Хворим при призначенні подвійних стандартних доз ІПП потрібно пояснити зростання ризику таких заражень і необхідність посилення гігієнічних заходів.

У групі GERX оцінка за шкалою GIS зафіксувала вірогідне зменшення інтенсивності симптомів із $(10,0 \pm 0,8)$ бала до $(1,4 \pm 0,5)$ бала ($p < 0,01$), що довело потужні терапевтичні властивості омепразолу. Це позначилося і на результатах проведеного ІППтесту. У 2 хворих із негативним тестом покращення теж спостерігалось, але не досягало регламентованого тестом рівня — $> 75\%$. Подібну оцінку зменшення симптоматики ми провели і в групі ФШД і отримали виражене покращення у $52,63\%$ пацієнтів (табл. 2). Це помітно скромніші результати, ніж у групі GERX. Це пояснюється переважанням у даній групі ФШД, що формально не вважається кислотозалежним захворюванням. Але слід враховувати, що близько третини хворих із ФШД мають клінічно прихований патологічний гастроезофагеальний рефлюкс і, відповідно, виражену чутливість до кислотопрігнічувальної терапії [20].

Ми провели статистичний аналіз того, наскільки позитивні зміни в клінічній симптоматиці відповідають змінам рівнів сироваткових ПГ1, 2. Обраховані коефіцієнти кореляції між окремими кластерами опитувальника GSRS, опитувальника GIS в більшості випадків не довели вірогідних взаємовідношень. Винятком був очікуваний позитивний кореляційний зв'язок між зникненням симптомів гастроезофагеального рефлюксу (кластер RSGSRS) та абсолютним зростанням ПГ1 — $r = 0,30$ ($p = 0,05$). Синхронно з цим ІППтест також показав вірогідний зв'язок. Наприклад, між абсолютним зростанням ПГ1 та ІППтестом коефіцієнт рангової кореляції Спірмена становив $r = 0,44$ (95% ДІ $0,14-0,67$) ($p = 0,006$), а між ПГ2 — $r = 0,53$ (95% ДІ $0,26-0,73$) ($p = 0,0006$). Тобто при інтенсивнішому зменшенні скарг більше наростають рівні ПГ1, 2. Незважаючи на меншу амплітуду змін, у подальшому аналізі ми використовували динаміку ПГ1, бо вона краще відображає стан головних клітин, а обчислення рівня ПГ2 та відношення ПГ1/ПГ2 не дає додаткових переваг.

Важливим питанням, що стояло перед нами, було з'ясування порогового рівня підвищення ПГ у відповідь на прийом омепразолу, що свідчило про адекватне кислотопрігнічення. Зрозуміло, що зменшення концентрації ПГ1 і отримання від'ємного показника абсолютної зміни (ДПГ) свідчить про негативну динаміку ензиму. Але слід враховувати і варіабельність вимірювань рівнів ПГ. Для більшості комерційних наборів твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) між внутрішньозразковий коефіцієнт варіабельності (Inter and IntraAssay coefficients of variability) сягає 5–6,5%. Повторне обчислення на абсолютну динаміку при середній концентрації ПГ1 120 мкг/л дає ≈ 7 мкг/л. Тому ми визначили результат ДПГ1 від 0 до 7,0 мкг/л як сумнівний, тобто такий, що не виключає відсутності реакції на омепразол. Дане порогове значення ми перевірили на ROCкривій передбачення позитивного ІППтесту за результатами динаміки ПГ1 (рис. 3).

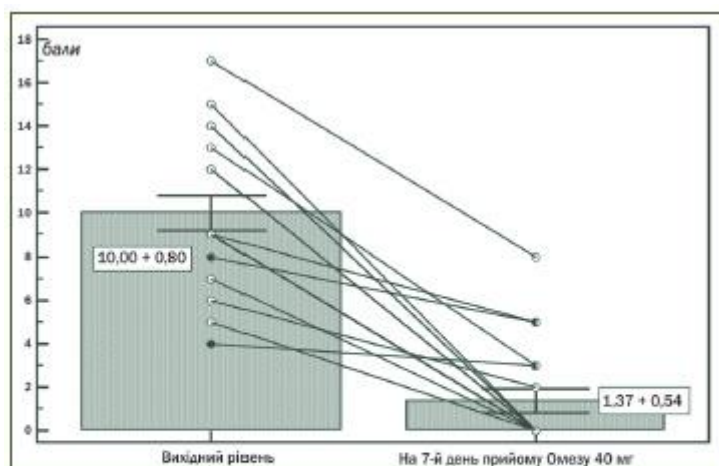


Рисунок 3 – Динаміка скарг за опитувальником GIS при прийомі омепразолу (Омез® 40 мг). Наведені середні арифметичні зі стандартними похибками. Чорними кружечками помічені спостереження з негативними результатами ІПП-тесту

Для точки відсікання (cutoff point) 7,0 мкг/л ми отримали специфічність 30,0 % та чутливість 90,8 %, що цілком відповідає інформативності самого ІППтесту [12].

У нашому дослідженні у 3 пацієнтів була негативна динаміка ПГ1, а ще у 3 — сумнівна ($0 < \Delta\text{ПГ-1} < 7,0$ мкг/л) (табл. 2).

Таблиця 2 – Розподіл пацієнтів груп дослідження залежно від результатів ІПП-тесту та ступеня зриву сироваткового пепсиногену-1

Динаміка ПГ-1	Група 1 (ГЕРХ)		Група 2 (ФШД)	
	ІПП-тест			
	Позитивний	Негативний	Позитивний	Негативний
Позитивна ($\Delta\text{ПГ} > 7,0$ мкг/л)	15	1	11	5
Негативна або сумнівна	2	1	0	3
Усього	17	2	11	8

Із двох хворих на ГЕРХ та з негативним ІППтестом в одного дійсно була негативна динаміка рівнів сироваткових ПГ1, 2, а в іншого спостерігалось адекватне підвищення обох ензимів, тобто передбачалась адекватна відповідь на прийом ІПП. Їм був проведений 24годинний мультиканальний інтралумінальний імпедансмоніторинг стравоходу на тлі прийому омепразолу в подвійній дозі (40 мг/добу). За його результатами наше припущення підтвердилось: 1й пацієнт мав часті епізоди кислотних рефлюксів (32 за день), із фракцією часу за добу з рН менше ніж 4 од. 6,2 %, асоційовані з епізодами печії; 2й пацієнт мав винятково некислотні рефлюкси, не асоційовані з печією. Фактично це дало підстави відкинути діагноз ГЕРХ на користь функціональної печії.

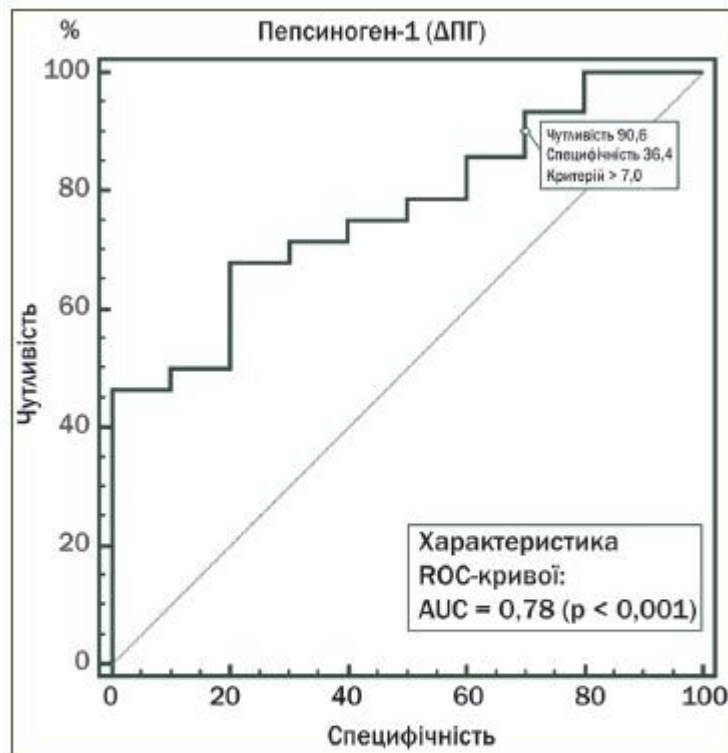


Рисунок 4 – ROC-крива передбачення позитивного ІПП-тесту за результатами динаміки ПГ-1 (ΔПГ) на тлі прийому 40 мг омепразолу. На графіку позначена точка відсікання (cut-off point) 7,0 мкг/л та її інформативність

Таким чином, відслідковування динаміки ПГ1, 2 під час ІППтесту дає важливу додаткову інформацію. Стає зрозумілим, чи відбулась надійна ацидоінгібіція. Якщо нема клінічної відповіді на ІПП, але ПГ1 підвищився, це означає, що препарат спрацював успішно, а симптоматика виникла через інші причини, тобто це не ГЕРХ, а функціональна печія, еозинофільний езофагіт, гіперсенситивний стравохід тощо. Подібна ситуація може виникнути при деяких позастравохідних проявах ГЕРХ (ларингіти, фарингіти, хронічний кашель). Зазвичай одного тижня ІППтесту в таких випадках недостатньо. Відчутне покращення може настати навіть через пару місяців. Тому при підозрі на ларингофарингеальний рефлюкс відсутність позитивної клінічної динаміки при підвищенні ПГ1 означає, що необхідно продовжити пробне лікування ІПП, а не ставити питання про погану чутливість до препаратів. До того ж, як уже зазначалось, визначення рівнів ПГ1, 2 дозволить уникнути невиправданого призначення ІПП особам з гіпоацидністю. Причому зробити це можна навіть під час терапії омепразолом завдяки відсутності закономірного наростання цих ензимів.

В кінці дослідження можна зробити основні висновки:

1. Омепразол, що призначається в режимі класичного ІППтесту з подвійними дозами (40 мг/добу) впродовж тижня, у хворих із ГЕРХ та шлунковими диспепсіями призводить до суттєвого зростання в крові концентрацій пепсиногену I та пепсиногену II. Ступінь наростання пепсиногену I та II не відрізняється в підгрупах ГЕРХ, ФШД і не залежить від наявності НРінфекції.
2. Інтенсивність наростання концентрації пепсиногену I корелює з елімінацією кислотозалежної симптоматики, що оцінюється RSkластером опитувальника GSRS та результатом класичного ІПП-тесту, який у 90 % хворих на ГЕРХ та 52,6 % хворих із шлунковими диспепсіями є позитивним.
3. Ступінь наростання концентрації пепсиногену I опосередковано пов'язаний із потужністю антисекреторної дії омепразолу, абсолютний приріст сироваткового ензиму менше 7,0 мкг/л через тиждень прийому 40 мг/добу омепразолу слід розглядати як підозрілий на недостатній кислотопрігнічуючий ефект ІПП, що є доволі нечастим явищем (до 16 % усіх випадків).

Отже, проведення досліджень змін концентрації ПГ1, 2 на тлі прийому ІПП є перспективним напрямком практичної гастроентерології. Визначення більш точних критеріїв адекватного кислотопрігнічення за рівнями ПГ1, 2 повинно бути пов'язане не тільки з оцінкою клінічної симптоматики, але й об'єктивним з'ясуванням фармакодинаміки за допомогою техніки інтрагастрального рНмоніторингу. Попередньо визначений критерій задовільної відповіді на

омепразол ДПГ1 > 7,0 мкг/л потребує підтвердження при проведенні подібних досліджень з іншими ІПП — рабепразолом, пантопразолом тощо.

Список литературы

1. Ghosh T., Lewis D.I., Axon A.T.R., Everett S.M. Review article: methods of measuring gastric acid secretion // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — V. 33, № 7. — P. 768781.
2. Biemond I., KlinkenbergKnol E.C., Lamers C.B., Meuwissen S.G. Serum pepsinogens after interruption of longterm maintenance therapy with omeprazole in patients with reflux esophagitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — V. 38, № 5. — P. 932936.
3. Di Mario F., Ingegnoli A., Altavilla N. et al. Influence of antisecretory treatment with proton pump inhibitors on serum pepsinogen I levels // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2005. — V. 19, № 4. — P. 497501.
4. Сорокина Е.А., Лоенко В.Б., Морова Н.А. Динамика уровней пепсиногенов у кардиохирургических пациентов с эрозивноязвенными изменениями гастродуоденальной зоны // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2012. — № 6. — С. 8287.
5. Di Mario F., Dotto P., Vianello F. et al. Effects of H2 blockers and omeprazole on peptic secretion: a prospective, randomized study in duodenal ulcer subjects // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 1993. — V. 56, № 2. — P. 223228.
6. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors // *Gut.* — 2012. — V. 61. — P. 13401354.
7. Numans M.E., Lau J., de Wit N.J. and Bonis P.A. ShortTerm Treatment with ProtonPump Inhibitors as a Test for Gastroesophageal Reflux Disease: A MetaAnalysis of Diagnostic Test Characteristics // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — V. 140. — P. 518527.
8. Delchier J.C., Cohen G., Humphries T.J. Rabeprazole 20 mg once daily or 10 mg twice daily, is equivalent to omeprazole, 20 mg once daily, in the healing of erosive gastroesophageal reflux disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — V. 35. — P. 12451250.
9. De Leone A., Tonini M., Dominici P., Grossi E., Pace F. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: Optimal cutoff value and duration // *Dig. Liver. Dis.* — 2010. — V. 42, № 11. — P. 785790.
10. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Издание 2е / Под ред. акад РАМН Ю.Л. Шевченко — М.: ОЛМА медиа групп, 2007. — 320 с.
11. Louis E.E., Tack J.J., Vandenhoven G.G. Evaluation of the GERD Impact Scale, an international, validated patient questionnaire, in daily practice. Results of the ALEGRIA study // *Acta. Gastroenterol. Belg.* — 2009. — V. 72, № 1. — P. 38.
12. McNicholl A.G., Forné M., Barrio J. et al. Accuracy of GastroPanel for non invasive diagnosis of atrophic gastritis // *Helicobacter.* — 2008. — V. 13, № 5. — P. 453.
13. McNicholl A.G., Gisbert J.P. Accuracy of GastroPanel for non invasive diagnosis of atrophic gastritis // *DDW.* — 2009. — Abstract; M1055.
14. Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al. Relative potency of protonpump inhibitorscomparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2009. — V. 65(1). — P. 1931.
15. Meijer J.L., Jansen J.B., Biemond I., Lamers C.B. Effect of shortterm administration of omeprazole on serum gastrin and pepsinogens in antrectomized patients // *Digestion.* — 1993. —V. 54, № 3. — P. 139142.
16. Ten Kate R.W., Tuynman H.A., Festen H.P., Pals G., Meuwissen S.G. Effect of high dose omeprazole on gastric pepsin secretion and serum pepsinogen levels in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1988. — V. 35, № 2. — P. 1731766.
17. Miki K., Ichinose M., Shimizu A. et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis // *Gastroenterol. Jpn.* — 1987. — V. 22. — P. 133141.
18. Dotto P., Vianello F., Plebani M. et al. Serum pepsinogens as markers of Helicobacter pylori eradication // *Current Therap. Research.* — 1995. — V. 56, № 8. — P. 777786.
19. Babaei A., Bhargava V., Aalam S. et al. Effect of proton pump inhibition on the gastric volume: assessed by magnetic resonance imaging // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — V. 29, № 8. — P. 863870.
20. Мелашенко С.Г., Чернобровий В.М. Ефективність терапії інгібіторами протонної помпи у хворих на функціональну шлункову диспепсію з патологічним гастроезофагеальним рефлюксом, констатованим за

допомогою багатогодинного мультиканального інтралюмінального імпедансмоніторингу стравоходу // Гастроентерологія (міжвідомчий збірник). — 2012. — Вип. 46. — С. 367372.