



УДК 612.015.13:615.243.4:(616.329-002+616.33-009+616.34-002.44)

МЕЛАЩЕНКО С.Г., ЧЕРНОБРОВИЙ В.М., БАЙОЛ Я.О., КІЗЛОВА Н.М.  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

## ДИНАМІКА СИРОВАТКОВИХ ПЕПСИНОГЕНІВ НА ТЛІ ПРИЙОМУ ПОДВІЙНИХ СТАНДАРТНИХ ДОЗ ОМЕПРАЗОЛУ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ШЛУНКОВІ ДИСПЕПСІЇ

**Резюме.** У літературі повідомлялося, що концентрації сироваткових пепсиногенів наростають 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 ( $\Delta$ 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.

**Ключові слова:** омепразол, сироватковий пепсиноген I, II, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, функціональна шлункова диспепсія.

### Вступ

Клінічна ефективність інгібіторів протонної помпи (ІПП) напряму залежить від ступеня кислотопригнічення. Але безпосередня оцінка антисекреторної активності цієї групи препаратів є доволі складною логістичною проблемою: необхідний добовий інтрагастральний аспіраційний або рН-моніторинг, 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 магній-водневий дихальний тест, кальцій-карбонатний ( $^{13}\text{C}$ ) дихальний тест, томографічна сцинтиграфія з технецію 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 ранкові години не завжди адекватно відбиває стан кислотопригнічення в цілому. Більш інтегративну оцінку може дати визначення рівнів сироваткового пепсиногену I (ПГ-1) та пепсиногену II (ПГ-2), 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 ПГ-1, -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

© Мелашенко С.Г., Чернобровий В.М., Байол Я.О., Кізлова Н.М., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

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 ПГ-1, -2, а, навпаки, встановлювали їх зниження [4, 5].

Актуальність оцінки ацидоінгібіції зумовлена ще й тим, що при проведенні традиційного ІПП-тесту для діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) негативний результат тесту в більшості випадків не означає недостатнього ступеня кислотопригнічення. 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 ІПП-тесту неодноразово перевірялася використанням як референтного методу інтегративної оцінки результатів рН-моніторингу 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 ІПП-тесту об'єктивним методом оцінки ацидоінгібіції (наприклад, ПГ-1, -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 багатоцентрове 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 (най-

більш 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 ІПП-тесту 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, легенева 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 — кардіалгія.

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 дистрес-синдром, 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®

**Таблиця 1 — Показники сироваткових пепсиногенів на тлі лікування омепразолом 40 мг/добу в різних 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/ПГ-1), %
ГЕРХ	141,90 ± 7,99	21,65 ± 3,13	35,71 ± 7,16	30,81 ± 8,17
ФШД	115,02 ± 10,16	14,84 ± 1,64	37,34 ± 6,65	34,74 ± 7,63
НР+	112,66 ± 11,04	13,86 ± 3,28	38,81 ± 5,62	35,26 ± 5,43
НР-	123,90 ± 9,28	17,41 ± 1,92	42,31 ± 6,29	36,32 ± 6,82

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 ІПП-тесту 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 H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну. Цей термін вважається достатнім для відновлення змін у показниках ПГ, які можуть виникати на тлі прийому ІПП [2].

Як зазначалося, проведення ІПП-тесту 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 ІПП-тесту 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 ІПП-тесту до 95,5 %. Специфічність залишилась на рівні 36,3 %. У нашому дослідженні ми вимірювали інтенсивність симптоматики за візуально-аналоговою шкалою. На 8-й 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 — 1-ше, 4-те запитання), RS (reflux syndrome — 2-ге, 3-тє, 5-тє), CS (constipation syndrome — 10, 13, 15-тє), DS (diarrhea syndrome — 11, 12, 14-тє), IS (indigestion syndrome — 6-тє, 7, 8-ме, 9-тє) 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 7-й день прийому омепразолу проводили визначення рівнів пепсиногену I та пепсиногену II у сироватці крові. Забір відбувався натще, без прийому чергової дози ІПП. Використовували набір реагентів «Пепсиноген 1-ИФА-БЕСТ», «Пепсиноген 2-ИФА-БЕСТ» ЗАТ «Вектор-Бест» (Новосибірськ, Росія) для кількісного визначення ензимів методом твердофазного імуоферментного аналізу. Окрім абсолютних значень ПГ-1 та ПГ-2, визначали відношення ПГ-1 до ПГ-2 (ПГ-1/ПГ-2). Показники ПГ-1 < 50 мкг/л, та відношення ПГ-1/ПГ-2 < 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 t-критерію Стьюдента, коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена.

## Результати та обговорення

Рівні сироваткових ПГ-1 та ПГ-2 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 європеїдній популяції в осіб без атрофічних гастритів. Наприклад, McNicholl (Іспанія) наводить такі показники: для ПГ-1 — 120–137,3 мкг/л та для ПГ-2 — 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).

Призначення подвійної стандартної дози омепразолу призвело до очікуваного суттєвого зростання рівнів пепсиногенів в обох клінічних групах (рис. 1, табл. 1). Рівень ПГ-1 збільшився на (32,78 ± 5,50) % (до 165,0 мкг/л), ПГ-2 — на (75,76 ± 13,38) % (до 28,1 мкг/л). Тобто зростання ПГ-2 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 ПГ-1 = 19,5 мкг/л, відношення ПГ-1/ПГ-2 = 1,95 та у другого ПГ-1 = 23,0 мкг/л, відношення ПГ-1/ПГ-2 = 1,11. В обох була практично відсутня динаміка в рівнях ПГ-1 та ПГ-2, незважа-



ючи 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 ПГ-1, -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, гастротропний 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 магнітно-резонансної 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, гастротропного 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 ПГ-1, -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 ПГ-1 та його відносного приросту

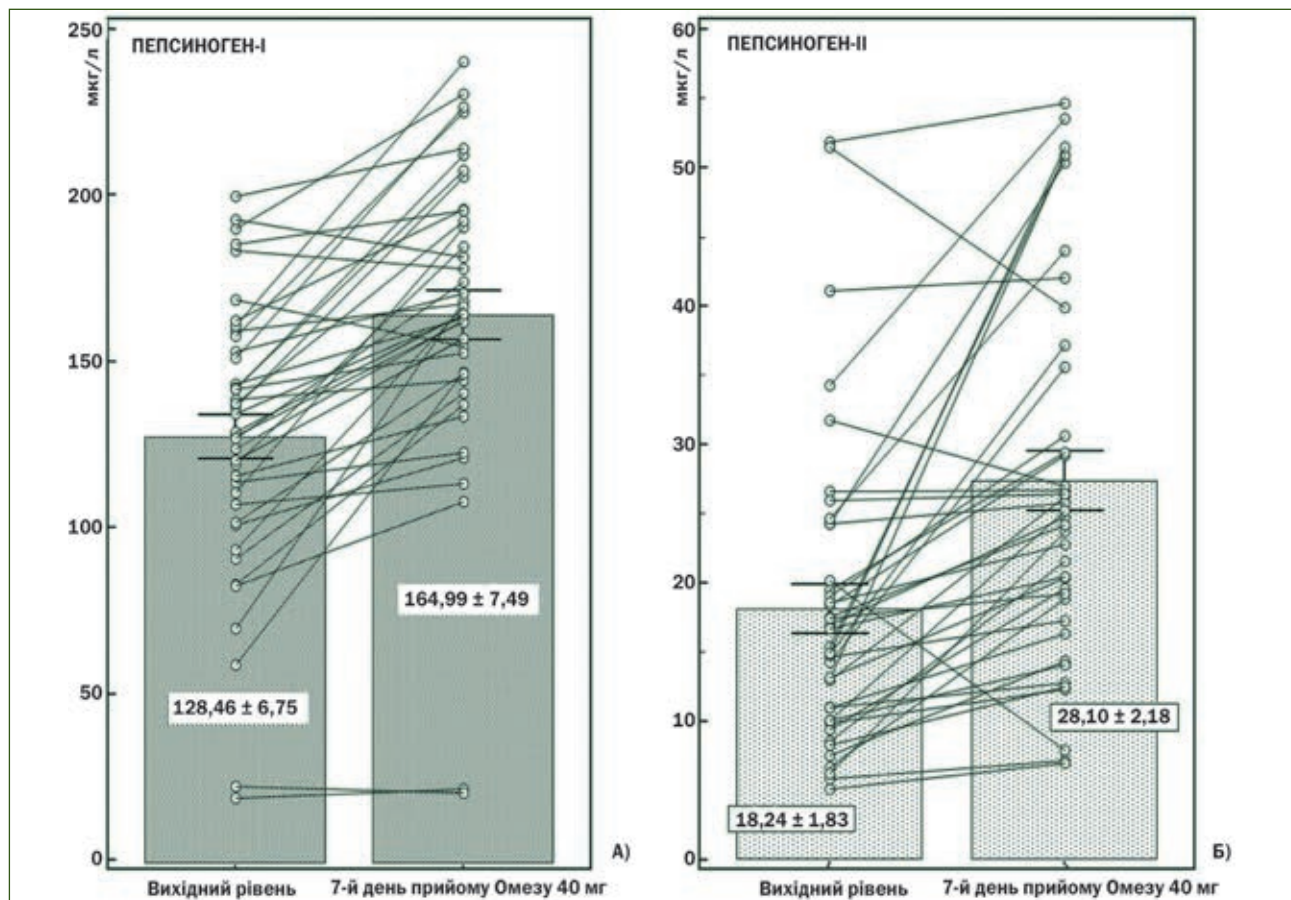
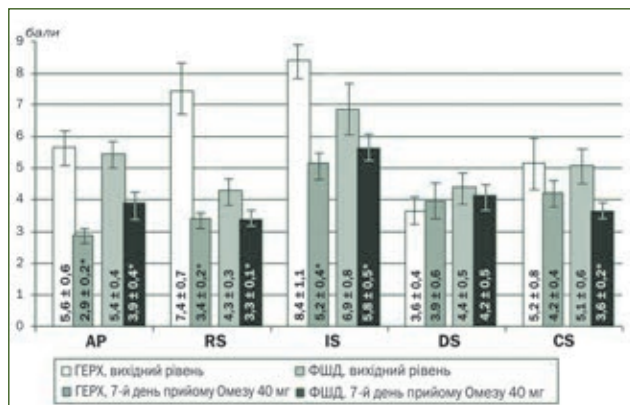


Рисунок 1 — Динаміка рівнів пепсиногену I (А) та пепсиногену II (Б) на тлі прийому омепразолу у хворих обох клінічних груп



**Примітка.** \* — Вірогідні відмінності порівняно з вихідним рівнем у групі ( $p < 0,05$ ).

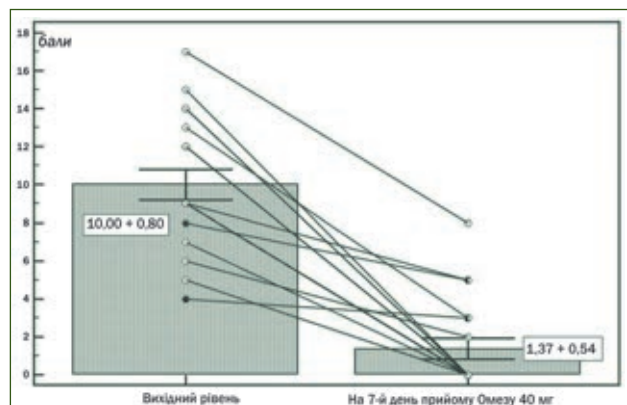
**Рисунок 2** — Динаміка скарг у кластерах GRSR: AP (abdominal pain), RS (reflux syndrome), IS (indigestion syndrome), DS (diarrhea syndrome), CS (constipation syndrome) при прийомі омепразолу. Наведені середні арифметичні зі стандартними похибками

(ΔПГ-1/ПГ-1вих) 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 (ΔПГ-1/ПГ-1вих) залежно від відношення ПГ-1/ПГ-2 —  $r = 0,45$  (95% ДІ  $0,14-0,68$ ) ( $p < 0,01$ ). Відношення ПГ-1/ПГ-2 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 ПГ-1 [17]. Отриманий факт підтверджує положення про більшу активність ІПП у пацієнтів із підвищеною секреторною функцією шлунка.

Нас цікавила динаміка ПГ-1, -2 залежно від наявності в шлунку НР. По-перше, ми не зафіксували більших концентрацій ПГ-1 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 ПГ-1, і ПГ-2. В італійському дослідженні Dotto зі співавторами відслідковувалися зміни ПГ-1, -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 спостере-



**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

ження за рівнями ПГ-1, -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 ПГ-1, -2 та змін у клінічній картині захворювань. Як зазначалося, режим призначання препарату відповідав класичному ІПП-тесту. Унаслідок цього спостерігалася виражена позитивна клінічна динаміка в переважній більшості хворих (рис. 2). Це стосувалося синдрому епігастрального болю, симптоматики гастроєзофагеального рефлюксу, деякою мірою симптоматики постпрандіального дистрес-синдрому. У шкалі GRSR вони відображалися в кластерах AP, RS, IS відповідно. При GERD, 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 GERD 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 ІПП-тесту. У 2 хворих із негативним тестом покращення теж спостерігалось, але не досягало регламентованого тестом рівня —  $> 75\%$ . Подібну оцінку зменшення симптоматики

**Таблиця 2 — Розподіл пацієнтів груп дослідження залежно від результатів ІПП-тесту та ступеня зростання сироваткового пепсиногену-1**

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

ми провели і в групі ФШД і отримали виражене покращення у 52,63 % пацієнтів (табл. 2). Це помітно скромніші результати, ніж у групі ГЕРХ. Це пояснюється переважанням у даній групі ФШД, що формально не вважається кислото залежним захворюванням. Але слід враховувати, що близько третини хворих із ФШД мають клінічно прихований патологічний гастроєзофагальний рефлюкс і, відповідно, виражену чутливість до кислотопрігнічувальної терапії [20].

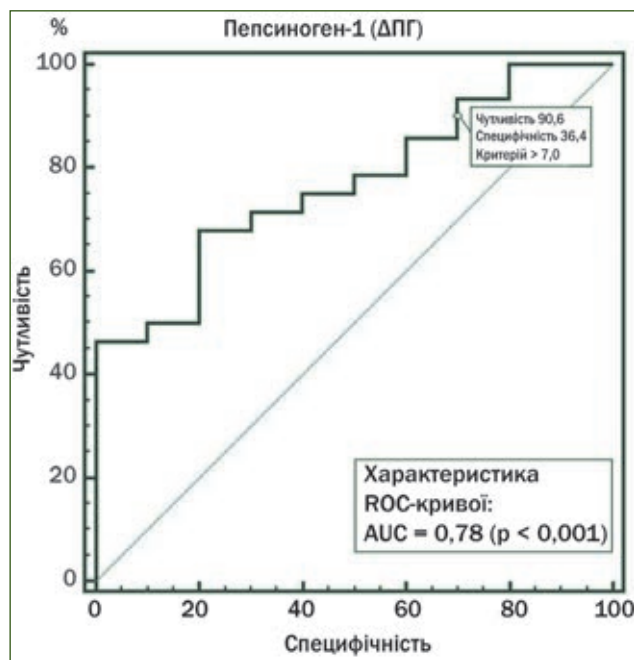
Ми провели статистичний аналіз того, наскільки позитивні зміни в клінічній симптоматиці відповідають змінам рівнів сироваткових ПГ-1, -2. Обраховані коефіцієнти кореляції між окремими кластерами опитувальника GSRС, опитувальника GIS в більшості випадків не довели вірогідних взаємовідношень. Винятком був очікуваний позитивний кореляційний зв'язок між зникненням симптомів гастроєзофагального рефлюксу (кластер RS-GSRС) та абсолютним зростанням ПГ-1 —  $r = 0,30$  ( $p = 0,05$ ). Синхронно з цим ІПП-тест також показав вірогідний зв'язок. Наприклад, між абсолютним зростанням ПГ-1 та ІПП-тестом коефіцієнт

рангової кореляції Спірмена становив  $r = 0,44$  (95% ДІ 0,14–0,67) ( $p = 0,006$ ), а між ПГ-2 —  $r = 0,53$  (95% ДІ 0,26–0,73) ( $p = 0,0006$ ). Тобто при інтенсивнішому зменшенні скарг більше наростають рівні ПГ-1, -2. Незважаючи на меншу амплітуду змін, у подальшому аналізі ми використовували динаміку ПГ-1, бо вона краще відображає стан головних клітин, а обчислення рівня ПГ-2 та відношення ПГ-1/ПГ-2 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 ПГ-1 і отримання від'ємного показника абсолютної зміни (ΔПГ) свідчить про негативну динаміку ензиму. Але слід враховувати і варіабельність вимірювань рівнів ПГ. Для більшості комерційних наборів твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) між- та внутрішньозразковий коефіцієнт варіабельності (Inter and Intra-Assay coefficients of variability) сягає 5–6,5 %. Повторне обчислення на абсолютну динаміку при середній концентрації ПГ-1 120 мкг/л дає  $\approx 7$  мкг/л. Тому ми визначили результат ΔПГ-1 від 0 до 7,0 мкг/л як сумнівний, тобто такий, що не виключає відсутності реакції на омепразол. Дане порогове значення ми перевірили на ROC-кривій передбачення позитивного ІПП-тесту за результатами динаміки ПГ-1 (рис. 3). Для точки відсікання (cut-off point) 7,0 мкг/л ми отримали специфічність 30,0 % та чутливість 90,8 %, що цілком відповідає інформативності самого ІПП-тесту [12].

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

Із двох хворих на ГЕРХ та з негативним ІПП-тестом в одного дійсно була негативна динаміка рівнів сироваткових ПГ-1, -2, а в іншого спостерігалось адекватне підвищення обох ензимів, тобто передбачалась адекватна відповідь на прийом ІПП. Їм був проведений 24-годинний мультиканальний інтралумінальний імпеданс-рН-моніторинг стравоходу на тлі прийому омепразолу в подвійній дозі (40 мг/добу). За його результатами наше припущення підтвердилось: 1-й 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; 2-й 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 ПГ-1, -2 під час ІПП-тесту дає важливу додаткову інформацію. Стає зрозумілим, чи відбулась надійна ацидоінгібіція. Якщо нема клінічної відповіді на ІПП, але ПГ-1 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 ІПП-тесту в таких випадках недостатньо. Відчутне покращення може настати навіть через пару місяців. Тому при підозрі на ларингофарингеальний рефлюкс відсутність позитивної клінічної динаміки при підвищенні ПГ-1 означає, що необхідно продовжити пробне лікування ІПП, а не ставити питання про погану чутливість до препаратів. До того ж, як уже зазначалось, визначення рівнів ПГ-1, -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 ІПП-тесту 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 НР-інфекції.

2. Інтенсивність наростання концентрації пепсиногену I корелює з елімінацією кислотозалежної симптоматики, що оцінюється RS-кластером 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 кислотопригнічуючий ефект ІПП, що є доволі нечастим явищем (до 16 % усіх випадків).

Отже, проведення досліджень змін концентрації ПГ-1, -2 на тлі прийому ІПП є перспективним напрямком практичної гастроентерології. Визначення більш точних критеріїв адекватного кислотопригнічення за рівнями ПГ-1, -2 повинно бути пов'язане не тільки з оцінкою клінічної симптоматики, але й об'єктивним з'ясуванням фармакодинаміки за допомогою техніки інтрагастрального рН-моніторингу. Попередньо визначений критерій задовільної відповіді на омепразол  $\Delta$ ПГ-1 > 7,0 мкг/л потребує підтвердження при проведенні подібних досліджень з іншими ІПП — рабепразолом, пантопразолом тощо.

## Список літератури

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. 768-781.
2. Biemond I., Klinkenberg-Knol E.C., Lamers C.B., Meuwissen S.G. Serum pepsinogens after interruption of long-term maintenance therapy with omeprazole in patients with reflux esophagitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — V. 38, № 5. — P. 932-936.
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. 497-501.
4. Сорокина Е.А., Лоенко В.Б., Морова Н.А. Динамика уровней пепсиногенов у кардиохирургических пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2012. — № 6. — С. 82-87.
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. 223-228.
6. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors // *Gut.* — 2012. — V. 61. — P. 1340-1354.
7. Numans M.E., Lau J., de Wit N.J. and Bonis P.A. Short-Term Treatment with Proton-Pump Inhibitors as a Test for Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis of Diagnostic Test Characteristics // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — V. 140. — P. 518-527.
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. 1245-1250.
9. De Leone A., Tonini M., Dominici P., Grossi E., Pace F. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: Optimal cut-off value and duration // *Dig. Liver. Dis.* — 2010. — V. 42, № 11. — P. 785-790.
10. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Издание 2-е / Под ред. акад ПАМН 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. 3-8.
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 proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2009. — V. 65(1). — P. 19-31.
15. Meijer J.L., Jansen J.B., Biemond I., Lamers C.B. Effect of short-term administration of omeprazole on serum gastrin and pepsinogens in antrectomized patients // *Digestion.* — 1993. — V. 54, № 3. — P. 139-142.

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. 173-176.

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. 133-141.

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. 777-786.

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. 863-870.

20. Мелашенко С.Г., Чернобровий В.М. Ефективність терапії інгібіторами протонної помпи у хворих на функціональну шлункову диспепсію з патологічним гастроєзофагеальним рефлюксом, констатованим за допомогою багатогодинного мультіканального інтралюмінального імпеданс-рН-моніторингу стравоходу // *Гастроентерологія (міжвідомчий збірник)*. — 2012. — Вип. 46. — С. 367-372.

Отримано 29.08.13 □

Мелашенко С.Г., Чернобровий В.М., Байол Я.А., Кизлова Н.М. Винницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова

Melashchenko S.G., Chernobrovyy V.M., Bayol Ya.O., Kizlova N.M. Vinnytsya National Medical University named after M.I. Pyrogov, Vinnytsya, Ukraine

### ДИНАМИКА СЫВОРОТОЧНЫХ ПЕПСИНОГЕНОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА ДВОЙНЫХ СТАНДАРТНЫХ ДОЗ ОМЕПРАЗОЛА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЖЕЛУДОЧНЫМИ ДИСПЕПСИЯМИ

### DYNAMICS OF SERUM PEPSINOGENS ON THE BACKGROUND OF DOUBLE STANDARD DOSES OF OMEPRAZOLE IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND FUNCTIONAL GASTRIC DYSPEPSIA

**Резюме.** 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 ± 3,25) года; 2-я (функциональная диспепсия) — 11 женщин и 8 мужчин, средний возраст (48,37 ± 3,56) года. Было установлено, что в 1-й группе уровень ПГ-1 увеличивался с (141,90 ± 7,99) мкг/л до (177,61 ± 7,81) мкг/л, во 2-й группе — с (115,02 ± 10,16) мкг/л до (152,37 ± 12,33) мкг/л (p < 0,05). Уровень ПГ-2 изменялся аналогично. В 1-й группе уровень ПГ-2 повышался с (21,65 ± 3,13) мкг/л до (32,64 ± 3,42) мкг/л, во 2-й группе — с (14,84 ± 1,64) мкг/л до (23,55 ± 2,37) мкг/л (p < 0,05). В 6 случаях абсолютное увеличение ПГИ (ΔПГ-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.

**Summary.** 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 (ΔPG-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.

**Key words:** omeprazole, serum pepsinogen I, II, gastroesophageal reflux disease, functional gastric dyspepsia.

**Ключевые слова:** омепразол, сывороточный пепсиноген I, II, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная желудочная диспепсия.