

## РІВЕНЬ ГРЕЛІНУ ТА ГАСТРИНУ ПРИ ФУНКЦІОНАЛЬНІЙ ДИСПЕПСІЇ

**Т.Л. Можина**

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

**Ключові слова:** спорожнювання шлунка, функціональна диспепсія, ідіопатичний гастропарез, гастрин-17, грелін, моторика шлунка, мосаприд.

Найчастіше у клінічній картині гастроентерологічних хвороб спостерігають диспепсичні розлади. Поширення шлункової диспепсії дуже високе: у різних країнах коливається від 20 до 40% [7]. Під час гастроскопії у пацієнтів з виявами шлункової диспепсії приблизно в 50% випадків не виявляють ознак органічної патології. Згідно з міжнародною Класифікацією хвороб X перегляду таких осіб кваліфікують як хворих на функціональну диспепсію (ФД), яку нині виділено в окрему нозологічну форму під шифром — К30.

У 2006 р. представлено результати роботи Rome III Symposium щодо критеріїв функціональних хвороб шлунково-кишкового тракту. Згідно з критеріями Rome III Symposium під ФД розуміють симптоми, що стосуються гастроінтестинальної ділянки (надчеревний біль, печіння, постпрандіальне переповнення, швидке насичення), без будь-яких органічних, системних або метаболічних порушень, що могли б зумовити ці скарги [7]. У структурі ФД є дві підгрупи: постпрандіальний дистрес-синдром та надчеревний больовий синдром. Майже в усіх пацієнтів з постпрандіальним дистрес-синдромом та переважною кількістю тих, хто потерпає від надчеревного больового синдрому, порушена моторика шлунка — уповільнення його спорожнення як від рідкої, так і твердої їжі (так званий ідіопатичний гастропарез). У хворих з ФД виявлено різноманітні патологічні зміни моторики верхнього відділу травного каналу: зменшення частоти інтрадегістивної міграції моторного комплексу (A. Wilmer, 1998), шлункові дизритмії у ранній постпрандіальний період (J. Westbrook, 2002), надмірне скорочення фундального відділу шлунка після їди (M. Simren, 2003), постпрандіальна антральна гіпомоторика (J. Task, 2004). Але досі не вивчено стан гастроінтестинальних гормонів, що відповідають за прискорення або за пригнічення перистальтики шлунка у хворих на ФД. Тому міжнародна група експертів Rome III Symposium вважає за потрібне провести дослідження гастроінтестинальних гормонів у цих хворих [7].

Виходячи з позицій доказової медицини, із усього розмаїття засобів та методів, які застосовують при ФД, у клінічній практиці бажано використовувати лікарські засоби з доведеною ефективністю. На цей час у терапії осіб з функціональною патологією шлунка та дванадцятипалої кишки доведено ефективність ерадикації гелікобактерної інфекції за умови інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) та призначення ін-

гібіторів протонної помпи у разі відсутності інфікування *H. pylori*. Також міжнародна робоча група Rome III Symposium визнає, що призначати прокінетичні засоби значно ефективніше, ніж плацебо [7], але зауважує, що їхнє використання обмежене значною кількістю побічних дій, та вважає за потрібне досліджувати нові прокінетики, які мають високий профіль безпеки та значну ефективність.

З урахуванням наведених вище даних у нашій роботі для корекції сповільненого спорожнення шлунка ми використовували новий гастропрокінетик мосаприд. Згідно з фармакологічними властивостями це селективний агоніст 5-гідрокситриптамінових рецепторів 3-ї групи, активізація яких зумовлює прискорення перистальтичної активності антрального відділу шлунка.

Мета роботи — вивчення рівня гастроінтестинальних гормонів, що прискорюють спорожнення шлунка, а саме гастрину-17 (G-17) та греліну (Ghr), в сироватці крові хворих на ФД залежно від наявності антитіл до *H. pylori*; дослідження динаміки рівнів G-17 та Ghr у хворих зі сповільненим спорожненням шлунка на тлі ФД під час прийому нового селективного агоніста 5-НТ<sub>4</sub> рецепторів мосаприда.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 33 хворих на ФД (23 жінки й 10 чоловіків) віком від 20 до 47 років (28,7 року  $\pm$  5,5 року), котрі амбулаторно лікувалися в Інституті терапії імені Л.Т. Малої АМН України.

Діагноз ФД встановлювали на підставі критеріїв Rome III Symposium. З метою заперечення органічної патології проведено відеоезофагогастродуоденоскопічне та ультразвукове дослідження. Його призначали тільки тим хворим на ФД, у яких переважало порушення моторики шлунка, тобто особам з постпрандіальним дистрес-синдромом.

Критеріями вилучення пацієнта з дослідження вважали наявність у анамнезі життя даних щодо порушення функції щитоподібної залози (гіпо- або гіперфункцію), анорексії неврогенного генезу або оперативного втручання на органах шлунково-кишкового тракту (за винятком апендектомії), зловживання спиртними або прийому прокінетичних препаратів. Також критерієм вилучення із дослідження була надлишкова маса тіла, а саме ожиріння (індекс маси тіла понад 29,9 кг/м<sup>2</sup>). Це пов'язано з тим, що ультразвукова візуалізація шлунка значно ускладнюється за надмірного шару підшкірної основи.

Для контролю обстежено 30 практично здорових волонтерів (23 жінки і 7 чоловіків) віком від 23 до 30 років (25,3 року  $\pm$  2,2 року).

Сповільнення спорожнення шлунка діагностували за допомогою ультразвукового методу на апараті Logiq5 (General Electric, США). Оцінювали спорожнювання шлунка на підставі описаної нами методики [1].

Рівень гастроінтестинальних гормонів визначали за допомогою стандартного набору реагентів: для G-17 — Gastrin-17 Advanced Elisa (Biohit Plc, Фінляндія), для Ghr — Total Ghrelin Elisa (DSL, США). Сироваткову концентрацію гормонів досліджували за допомогою твердофазового імуноферментного методу на апараті Humareader (США).

Гелікобактерну інфекцію виявляли за рекомендацією Rome III Symposium з використанням скринінгового методу — серологічного дослідження. Визначали антитіла до *H. pylori* за допомогою швидкого однокрокового імунохроматографічного методу з використанням одноразових тест-касєт Cito test *H. pylori* виробництва фірми AmeriTek (США). Пацієнта вважали інфікованим *H. pylori*, якщо на тест-касєті було дві пурпурні смуги в зонах Т (тест) та С (контроль), відсутність гелікобактерної інфекції зауважували за умови однієї пурпурної смуги в зоні С.

Усім хворим на ФД призначали стандартну медикamentозну терапію згідно з рекомендаціями Rome III Symposium: інгібітор протонної помпи (рабепразол або «Контролок»), прокінетик (мосаприд). У разі потреби проводили ерадикацію гелікобактерної інфекції на підставі рекомендацій Maastricht-3 2005 Consensus: призначали амоксицилін, кларитроміцин у стандартній дозі, інгібітор протонної помпи у подвійній дозі протягом 7 діб. Мосаприд призначали до їди по 7,5 мг тричі на добу. Критерієм ефективності терапії вважали досягнення показників швидкості спорожнювання шлунка (ШСШ) контрольної групи.

Через місяць лікування мосапридом проводили контрольне обстеження з визначенням рівнів G-17 та Ghr у сироватці крові, а також повторним дослідженням моторної функції шлунка.

Отримані дані обробляли за допомогою пакета програми SPSS 13.0 [2]. Для статистичного аналізу використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні (U-критерій). Ступінь зв'язку між досліджуваними параметрами оцінювали за допомогою рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Усі результати представлено  $M \pm m$ , де  $M$  — середнє значення,  $m$  — стандартне відхилення.

Комітет з біоетики Інституту терапії імені Л.Т. Малої схвалив проведення цього дослідження. Усім хворим було надано письмову інформацію стосовно мети та суті дослідження. Пацієнти підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

#### Результати та їхнє обговорення

З обстежених нами хворих на ФД тільки у 9 (27,3%) виявлено антитіла до *H. pylori*. У контрольній групі інфікування було дещо вище — 30,4% (7 осіб). Відносно невелику кількість інфікованих ми пояснюємо дуже молодим контингентом пацієнтів. Відомо, що відсоток інфікування *H. pylori* підвищується з віком [3], у нашому дослідженні брали участь пацієнти віком (27,8  $\pm$  5,0) року.

Порівняльну характеристику показників моторної функції шлунка та сироваткової концентрації гастроінтестинальних гормонів залежно від інфікування *H. pylori* наведено в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, у хворих на ФД, які були інфіковані *H. pylori*, спостерігалось вірогідне ( $P < 0,05$ ) сповільнення спорожнення шлунка порівняно зі здоровими волонтерами, у яких також були антитіла до *H. pylori*. Концентрації гастроінтестинальних гормонів у сироватці крові *H. pylori*-позитивних хворих на ФД вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи. Під час проведення кореляційного аналізу в цієї когорти пацієнтів не виявлено вірогідного зв'язку між ШСШ, з одного боку, та рівнем G-17 та Ghr — з другого боку.

У *H. pylori*-негативних хворих з ФД діагностовано вірогідне сповільнення спорожнення шлунка, що супроводжувалося зниженням рівнів G-17 та Ghr. Під час розрахунку коефіцієнта кореляції Спірмена нами виявлено сильний зв'язок між ШСШ та концентрацією G-17 ( $r_s = 0,6$ ;  $P = 0,004$ ), а також між ШСШ та рівнем Ghr ( $r_s = 0,5$ ;  $P = 0,01$ ).

Під час порівняння даних у хворих на ФД залежно від наявності антитіл до *H. pylori* нами помічено вірогідну різницю між досліджуваними групами пацієнтів тільки стосовно концентрації G-17. Підвищення рівня G-17 у *H. pylori*-позитивних пацієнтів ми пояснюємо, ймовірно, незначним строком інфікування *H. pylori* та компенсаторним підвищенням рівня гастрину на тлі сповільнення шлункової моторики.

На тлі лікування мосапридом вірогідно змінилися тільки показники моторної функції шлунка: швидкість спорожнення шлунка зростала як у *H. pylori*-позитивних, так і *H. pylori*-негативних хворих на ФД (табл. 2).

Таблиця 1. ШСШ та концентрації G-17 й Ghr у сироватці крові

Показник	Хворі на ФД		Контрольна група	
	Інфіковані (n = 9)	Неінфіковані (n = 24)	Інфіковані (n = 7)	Неінфіковані (n = 23)
ШСШ, %	39,2 $\pm$ 2,4*	38,4 $\pm$ 2,4*	50,5 $\pm$ 4,1	50,7 $\pm$ 6,7
Ghr, пг/мл	163,6 $\pm$ 55,8	163,3 $\pm$ 83,9*	168,7 $\pm$ 133,1	260,6 $\pm$ 135,2
G-17, пмоль/л	16,2 $\pm$ 3,9	11,5 $\pm$ 1,6**/**	17,2 $\pm$ 3,4	16,4 $\pm$ 5,2

Примітка. \* Статистично вірогідні дані відносно відповідної підгрупи контрольної групи ( $P < 0,05$ ).

\*\* Статистично вірогідна різниця при порівнянні з *H. pylori*-позитивними хворими на ФД ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 2. Динаміка змін досліджуваних показників на тлі лікування мосапридом хворих на ФД

Показник	До лікування		Після лікування	
	Інфіковані (n = 9)	Неінфіковані (n = 24)	Інфіковані (n = 9)	Неінфіковані (n = 24)
ШСШ, %	39,2 ± 2,4	38,4 ± 2,4	55,2 ± 10,6*	57,9 ± 7,1*
Ghr, пг/мл	163,6 ± 55,8	163,3 ± 83,9	163,0 ± 51,5	187,5 ± 119,3
G-17, пмоль/л	16,2 ± 3,9	11,5 ± 1,6	13,5 ± 6,5	12,0 ± 1,6

Примітка. \* Статистично вірогідні дані відносно початку лікування ( $P < 0,05$ ).

Призначення мосаприду хворим на ФД сприяло відновленню швидкості спорожнювання шлунка як у *H. pylori*-позитивних, так і *H. pylori*-негативних пацієнтів, але нормалізація моторно-евакуаторної функції відбувалася не за рахунок збільшення рівня Ghr або G-17. Можна припустити, що прискорення ШСШ у цьому разі зумовлене зростанням концентрації мотиліну або одночасною стимуляцією мосапридом 5-гідрокситриптамінових рецепторів. Часткове підтвердження нашого припущення ми знайшли у роботі Hiroki Itoh та співавторів [4]. Так, одноразове призначення 15 мг мосаприду здоровим волонтерам призводило до стійкого підвищення рівня мотиліну протягом 300 хв після прийому препарату. Грунтуючись на результатах дослідження Hiroki Itoh, можна було очікувати зростання рівня Ghr через високу гомологію рецепторів мотиліну та Ghr [6], але отримані нами дані не підтверджують це припущення.

Також у цьому дослідженні [4] дослідники зазначили незначне збільшення концентрації гастрину через 60 хв після прийому мосаприду з подальшим прогресивним зниженням до початкового рівня. Отримані дані вчені пояснили можливим короточасним стиму-

люванням G-клітин під впливом мосаприду. У нашому дослідженні пацієнти отримували мосаприд протягом 1 міс, але триваліший прийом цього препарату не супроводжувався статистично вірогідною зміною рівня G-17.

### Висновки

1. Хворим на ФД із супутнім сповільненням спорожнення шлунка властиві низькі початкові рівні гастроінтестинальних гормонів, які активізують моторику шлунка, а саме G-17 та Ghr.

2. Інфікування *H. pylori* не впливає істотно на концентрацію G-17 та Ghr у сироватці крові хворих на ФД з порушеннями спорожнення шлунка у вигляді сповільнення.

3. Призначення мосаприду хворим на ФД зі сповільненим спорожненням шлунка сприяє відновленню ШСШ без супровідних змін концентрації G-17 та Ghr у сироватці крові.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямі полягають у вивченні концентрації Ghr у сироватці крові хворих на ФД залежно від харчового статусу.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Можина Т.Л., Крахмалова О.О. Динамічне дослідження моторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет 2 типу // Укр. тер. журн.— 2007.— № 1.— С. 35—39.
2. Наследов А. SPSS — компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках.— СПб: Питер, 2007.— 416 с.
3. Brown L.M. *H. pylori*: Epidemiology and routes of transmission // Epidemiol. Reviews.— 2000.— Vol. 22, N 2.— P. 283—297.
4. Hiroki Itoh, Toshiaki Nagano, Masaharu Takeyama. Effects of mosapride citrate on human plasma levels of motilin, gastrin,

somatostatin, and secretin // Biol. Pharm. Bull.— 2001.— Vol. 24, N 9.— P. 1072—1075.

5. Skold A.C., Danielsson C., Linder B., Danielsson B.R. Teratogenicity of the I(Kr)-blocker cisapride: relation to embryonic cardiac arrhythmia // Reprod. Toxicol.— 2002.— № 16 (4)— P. 333—342.

6. Tack J., Depoortere I., Bisschops R. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. // Gut.— 2006.— № 55.— P. 327—333.

7. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. Functional gastroduodenal disorders // Gastroenterology.— 2006.— Vol. 130.— P. 1466—1479.

## УРОВЕНЬ ГРЕЛИНА И ГАСТРИНА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

Т.Л. Можина

Цель исследования — изучить динамику концентрации гастрин-17 и грелина в сыворотке крови и моторной функции желудка у 33 больных функциональной диспепсией в зависимости от инфицирования *Helicobacter pylori*, а также до и через 1 мес лечения новым гастропрокинетиическим препаратом — мосапридом. 30 практически здоровых пациентов обследованы в качестве контрольной группы. Волонтеры не имели вредных привычек. Пациенты получали мосаприд в дозе 2,5 мг трижды в течение суток. На основании результатов, полученных в ходе лечения, нами сделан вывод об улучшении гастроинтестинальной моторики на фоне приема мосаприда, что не сопровождалось статистически достоверным повышением уровней гастрин-17 и грелина в сыворотке крови.

## **GHRELIN AND GASTRIN-17 LEVELS IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA**

**T.L. Mojina**

The aim of the study was to evaluate the dynamics of blood serum levels of gastrin-17 and ghrelin gastric motor function in 33 patients with functional dyspepsia depending on *Helicobacter pylori* infection, before and after 1 month of treatment with a novel gastroprokinetic agent — mosapride. 30 practically healthy subjects were observed as a control group. The patients received mosapride in a dose of 2.5 mg orally three times a day. Based on the results of this study it has been concluded that mosapride improved gastrointestinal motility without significant increase of serum gastrin-17 and ghrelin levels.