

Динамика уровней пепсиногенов у кардиохирургических пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны

Сорокина Е.А.¹, Лоенко В.Б.¹, Морова Н.А.², Копейкин С.А.¹, Сафечук В.В.¹, Левицкая Н.А.¹

The dynamics of pepsinogens plasma levels in cardiosurgical patients with erosive and ulcerous changes of the gastroduodenal area

Sorokina Ye.A., Loyenko V.B., Morova N.A., Kopeikin S.A., Safchuk V.V., Levitskaya N.A.

¹ ГУЗ ОО «Областная клиническая больница», г. Омск

² Омская государственная медицинская академия, г. Омск

© Сорокина Е.А., Лоенко В.Б., Морова Н.А. и др.

Исследован уровень пепсиногенемии как фактора риска атрофии и активности воспаления слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у 20 пациентов с эрозивно-язвенными изменениями этой локализации до и после операции в условиях искусственного кровообращения. Отмечено превышение нормальных значений уровней пепсиногенов-1 ($209,58 \pm 14,41$ мкг/л) и -2 ($30,01 \pm 4,00$ мкг/л) в плазме крови в исследуемой группе. Установлено, что применение омепразола внутривенно с последующим назначением его внутрь у данной категории больных позволяет профилактировать образование острых язв, желудочные кровотечения и ассоциировано с уменьшением плазменных уровней пепсиногенов-1 (в 1,2 раза) и -2 (в 2,1 раза) по сравнению с дооперационными показателями. Несмотря на отсутствие острых язв и желудочно-кишечных кровотечений, у 35% кардиохирургических больных в послеоперационном периоде сохраняется гастропатия с наличием эрозий антрального отдела желудка.

Ключевые слова: пепсиноген, стрессовые язвы, искусственное кровообращение.

The pepsinogenemia level is examined as a risk factor of atrophy and inflammation activity in gastroduodenal region mucous region in 20 patients with erosive and ulcerous changes this localization as before as after operations with cardiopulmonary bypass. It is marked that the values of pepsinogen 1 ($209,58 \pm 14,41$ $\mu\text{g/l}$) and pepsinogen 2 ($30,01 \pm 4,00$ $\mu\text{g/l}$) in plasma are exceeded than normal magnitudes. It is revealed that using omeprazole intravenous and peroral after that can prevent of acute ulcers and gastric bleeding in these patients and associated with decrease of pepsinogen 1 (in 1,2 times) and pepsinogen 2 (in 2,1 times) plasma levels comparing values before operation. In spite of acute ulcers and gastroduodenal bleeding default, gastropaty with erosions in antrum of stomach persists in 35% of cardiosurgical patients.

Key words: pepsinogen, stress ulcers, cardiopulmonary bypass.

УДК 616.12-089:612.321.5:616.33/.34-002.446

Введение

Кардиохирургические пациенты — это категория лиц, у которых эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны встречаются в 1,7—5,4 раза чаще, чем в общей популяции населения [4]. При этом в большинстве случаев у них присутствует одновременно целый комплекс причинных факторов язвообразования: *Helicobacter pylori*, применение нестероидных противовоспалительных препаратов, антиагрегантов и (или) антикоагулянтов, физический и ментальный стресс.

Другая важная составляющая проблемы — деструктивные изменения слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде, в том числе осложненные кровотечениями. Последние возникают с частотой 1—4 случая на 100 пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, и оказывают определенное влияние на ближайший прогноз, поскольку летальность при этих состояниях составляет 20—25,7% [5]. Дополнительные сложности обусловлены также тем, что гастродуоденальное кровотечение ограничивает возможности

патогенетического лечения сердечно-сосудистого заболевания у оперированных пациентов, а именно исключает назначение препаратов, угнетающих агрегацию тромбоцитов при наличии ишемической болезни сердца, и средств, ингибирующих коагуляцию, у больных с искусственными сердечными клапанами.

Предложены различные схемы профилактики этого осложнения. Ранее нами была показана клиническая и экономическая обоснованность применения ингибиторов протонной помпы внутривенно в периоперационном периоде с последующим назначением внутрь у пациентов, оперированных на сердце и магистральных сосудах в условиях искусственного кровообращения [1]. Настоящее исследование посвящено вопросам безопасности применения омепразола, а также разработке дополнительных объективных способов оценки эффективности проводимых профилактических мероприятий у пациентов при отсутствии клинических симптомов желудочного кровотечения.

В качестве кандидата для биохимического скрининга атрофии и выраженности повреждения слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны определены пепсиногены — неактивные белковые предшественники пепсина, аутокаталитически превращающиеся в него в присутствии соляной кислоты желудочного сока. В отличие от гастрина уровень данных веществ в плазме крови существенно не зависит от кислотной продукции СО желудка и приема ингибиторов протонной помпы.

В организме человека синтезируются два фермента: пепсиноген-1 (PG1) и пепсиноген-2 (PG2), отличающиеся строением молекул и иммунологическими свойствами. Пепсиноген-1 вырабатывается главными клетками желез дна и тела желудка, а пепсиноген-2 — муцинообразующими клетками желез всех отделов желудка и бруннеровыми железами в проксимальной части двенадцатиперстной кишки. При этом в норме PG1 образуется в три раза больше, чем PG2. Чувствительность и специфичность этого метода в отношении риска атрофии и деструкции СО гастродуоденальной зоны составляют более 90% [6].

Необходимость оценки риска атрофии СО желудка у пациентов, которым показано длительное применение омепразола для профилактики НПВП-гастропатии, позиционируется положениями Маастрихтско-

го соглашения и предполагает наличие абсолютных показаний к эрадикационной терапии в случае выявления *Helicobacter pylori*. Наличие атрофии СО желудка подтверждается низкими значениями плазменных уровней пепсиногенов.

Высокие значения пепсиногенов, напротив, могут свидетельствовать об активности воспаления и деструкции СО гастродуоденальной зоны.

Цель исследования — оценить уровень пепсиногенемии как фактора риска атрофии и активности воспаления СО гастродуоденальной зоны у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями гастродуоденальной зоны до и после операции в условиях искусственного кровообращения.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 пациентов (14 мужчин и 6 женщин) в возрасте ($56,6 \pm 3,09$) года ($M \pm \sigma$), которым были выполнены операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. Критерием включения в исследование служило выявление на этапе подготовки к операции на сердце эрозий или язв гастродуоденальной зоны при эндоскопическом исследовании верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Исследование выполнялось в несколько этапов.

1-й этап. Эзофагогастродуоденоскопия не позднее чем за 2 мес до операции, при которой выявлены эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны. При этом все пациенты были обследованы на *Helicobacter pylori* методом биопсии СО тела и антрального отдела желудка (уреазный тест, дополненный морфологическим исследованием с окраской по Романовскому—Гимзе). Одновременно проводился забор крови для определения в плазме крови уровней пепсиногена-1 и пепсиногена-2, а также соотношения пепсиногена-1 и пепсиногена-2 методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Количественная оценка полученных данных проводилась с учетом рекомендаций, предлагаемых производителем вышеуказанных наборов для ИФА-диагностики (табл. 1) [3, 7].

Таблица 1

| Интерпретация результатов комплексного исследования пепсиногенов | | | Комментарии |
|--|------------|---------|------------------------------------|
| Результаты определения | | | |
| PG1, мкг/л | PG2, мкг/л | PG1/PG2 | |
| 30—130 | 4—22 | 3—20 | Слизистая оболочка желудка в норме |

| | | | |
|----------------|---------------|--------------|--|
| <30 | <4 или норма | <3 | Наличие атрофических изменений в теле желудка |
| <30 | <4 | >3 | Наличие атрофических изменений в теле желудка и антральном отделе |
| Норма или >130 | Норма или >22 | Норма или <3 | Наличие воспаления с локализацией в желудке и (или) двенадцатиперстной кишке |
| Норма | >22 | Норма или <3 | Наличие воспаления с локализацией в желудке |

После проведения медикаментозной терапии, включающей омепразол 20 мг 2 раза в сутки, а также эрадикационную терапию первой линии (амоксциллин 500 мг 4 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки) проводилось повторное эндоскопическое исследование через 2—4 нед. Обязательным условием являлась полная эпителизация эрозий и язв гастродуоденальной зоны при контрольной фиброгастродуоденоскопии до операции на сердце.

2-й этап. Начиная со дня операции в течение 5 сут пациенты получали омепразол внутривенно 40 мг 2 раза в сутки в течение 4 сут, затем омепразол внутрь 20 мг 2 раза в день. Поскольку в качестве основного способа профилактики повреждения СО верхнего отдела желудочно-кишечного тракта использовались антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы), оценка кислотопродуцирующей функции желудка в периоперационном периоде позволит получить более полное представление по изучаемому вопросу. Как известно, наиболее информативным тестом, отражающим подавление кислотной продукции, является определение суточного рН с целевым его значением более 4,0 в 80—100% времени в течение суток для профилактики образования эрозий и язв гастродуоденальной зоны в условиях гипоксии, более 6,0 в 100% времени в течение суток для профилактики кровотечения из имеющейся язвы или рецидива желудочно-кишечного кровотечения после гемостаза [2]. Учитывая специфику и тяжесть контингента пациентов, включенных в исследование, оценивали рН желудочного содержимого максимально простым способом с применением индикаторных полосок по аналоговой методике изменения цвета индикатора и сопоставлением полученных результатов с контрольной шкалой, что позволяло получить данные в отношении суммарной рН желудочного содержимого в диапазоне от 1,0 до 9,0 с точностью $\pm 1,0$.

В течение 26 ч с момента первого введения 40 мг омепразола внутривенно проводилось определение рН желудочного содержимого, которое эвакуировалось через назогастральный зонд. Определение проводилось по аналоговой шкале от 1,0 до 9,0 с точностью $\pm 1,0$.

3-й этап. Контрольная фиброгастродуоденоскопия выполнялась на 7—10-е сут после операции. В этот же день проводилось повторное определение в плазме

крови уровней пепсиногена-1 и пепсиногена-2, соотношения пепсиногена-1 и пепсиногена-2.

В результате проведенного исследования планировалось получить следующие сведения:

— как часто выявляется у пациентов перед операцией на сердце низкий уровень пепсиногенов, свидетельствующий об атрофии СО желудка и двенадцатиперстной кишки;

— как часто выявляется у пациентов перед операцией на сердце высокий уровень пепсиногенов, свидетельствующий об активности воспаления и цитолизе СО желудка и двенадцатиперстной кишки;

— является ли эффективной профилактика образования эрозий и язв гастродуоденальной зоны в послеоперационном периоде с применением предложенной схемы на основе омепразола по следующим критериям: отсутствие кровотечений в послеоперационном периоде, отсутствие эрозий и язв гастродуоденальной зоны при эзофагогастродуоденоскопии, а также снижение или отсутствие динамики уровня пепсиногенов от исходных значений на 7—10-е сут после операции на сердце.

Результаты

В группе пациентов, включенных в исследование (20 человек), эзофагогастродуоденоскопия проводилась рутинно не позднее чем за 2 мес перед запланированным оперативным вмешательством на сердце в условиях искусственного кровообращения. Выявленные эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной зоны при этом были в большинстве случаев (14 пациентов, 70%) асимптомными, только 3 пациента (15%) отмечали появление боли в подложечной области через 1,5—2 ч после еды, 4 пациентов (20%) периодически беспокоила изжога.

При фиброгастродуоденоскопии были получены следующие данные:

— у всех пациентов отмечено наличие признаков воспаления (гиперемия и отек) СО желудка (у 25% в антральном отделе и у 75% — в антральном отделе и теле желудка), в 90% случаев имело место также воспаление СО двенадцатиперстной кишки (в том числе у 1 пациента с вовлечением постбульбарных отделов);

— наличие слизи в желудке выявлено у 80% больных, у 5% пациентов в просвете желудка находились слизь и желчь;

— в 15% случаев отмечено замедление перистальтики желудка, снижение высоты складок;

— у всех больных обнаружены деструктивные изменения СО гастродуоденальной зоны: язвы (30% случаев) размером от 8 мм до 2 см (хронические — 20%, острые — 10%) с локализацией в антральном отделе желудка (15%) и (или) (20%) луковице двенадцатиперстной кишки (15%), эрозии (80% случаев) от точечных до 5 мм (хронические 40% и острые 40%) с локализацией в теле желудка (15%), антральном отделе (75%) и (или) луковице двенадцатиперстной кишки (20% случаев);

— наложения фибрина в области деструктивных изменений СО отмечены у 25% больных, гематина — у 15%, в 1 случае (5%) отмечено наличие фиксированного тромба в области язвенного дефекта;

— рубцовые изменения антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки отмечены у 25% пациентов;

— в 45% случаев выявлено наличие гастроэзофагеального рефлюкса (из них 25% с эзофагитом).

В группе обследованных больных 75% были инфицированы *Helicobacter pylori*, им проведена эрадикационная терапия первой линии (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки) с последующим пролонгированным назначением омепразола 20 мг 2 раза в сутки. У 15% пациентов при повторной фиброгастродуоденоскопии, которая проводилась через 14—21 сут от начала лечения, сохранялись эрозии гастродуоденальной зоны, в связи с чем далее было продолжено лечение комбинацией препаратов (омепразол 20 мг 2 раза в сутки, де-нол 1 таблетка 4 раза в сутки). В этой подгруппе проведение повторного эндоскопического исследования после второго этапа лечения также подтвердило эпителизацию эрозивно-язвенных изменений.

Исследование уровней пепсиногена-1 и -2, а также их соотношений в плазме крови в динамике до и после операции представлено в табл. 2.

Согласно полученным данным, средние значения уровня в плазме пепсиногена-1 были выше нормальных значений до и после операции, что свидетельствовало об активности воспаления и цитолиза в области дна и тела желудка. Вследствие проводимых мероприятий, направленных на защиту СО до и после операции, про-

изошло снижение среднего показателя в 1,2 раза. Первичное определение пепсиногена-1 выявило нормальные значения его в плазме только у 1 пациента, во всех других случаях он был повышен. После операции в пределах нормальных значений этот показатель был у трех больных, однако во всех случаях в динамике отмечалось снижение пепсиногена-1 после операции, несмотря на высокий риск деструкции СО в условиях системной гипоксии, гиперкатехоламинемии и стресса.

Средние значения пепсиногена-2 в плазме до операции также были выше нормы, однако в динамике этот показатель снижался до нормальных значений (в 2,1 раза). Пепсиноген 2 был более 22 мкг/л до операции у 50% больных, после операции — только у одного пациента. Таким образом, отмечена положительная тенденция в отношении протективных эффектов антисекреторной терапии в отношении СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

В исследуемой группе не было ни одного случая, когда выявлялся уровень пепсиногена-1 менее 130 мкг/л и уровень пепсиногена-2 менее 4 мкг/л, что позволило отметить отсутствие признаков атрофии СО гастродуоденальной зоны у пациентов с эрозивно-язвенными изменениями. Это подтверждает также нормальный показатель соотношения пепсиногенов до и после оперативного вмешательства с тенденцией к его увеличению на фоне антисекреторной терапии. Тем не менее не исключается возможность наличия атрофии СО желудка у пациентов на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству, в связи с чем скрининговое исследование показателей пепсиногенов может быть полезными у данной категории пациентов для ранней диагностики как воспаления, так и атрофии слизистой.

Определение рН желудочного содержимого, которое эвакуировалось через назогастральный зонд в течение 26 ч с момента первого введения 40 мг омепразола внутривенно, выявило у всех 20 пациентов стабильное увеличение рН более 6,0 по аналоговой шкале при проведении всех измерений.

Контрольное эндоскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта выявило наличие единичных эрозий в антральном отделе желудка у 7 из 20 обследованных пациентов. В других отделах желудка, луковице двенадцатиперстной кишки деструктивных изменений СО не обнаружено. Сливных эрозий, острых язв, угрозы кровотечения ни в одном случае не отмечено.

Таблица 2

Динамика уровней пепсиногенов и их соотношения до и после операции на сердце ($M \pm \sigma$)

| Показатель | До операции | После операции | Непараметрический критерий Вилкоксона для зависимых переменных и его уровень значимости p |
|---|----------------|----------------|---|
| Пепсиноген-1, мкг/л | 209,58 ± 14,41 | 174,49 ± 12,56 | 148 ($p < 0,02$) |
| Пепсиноген-2, мкг/л | 30,01 ± 4,00 | 14,46 ± 1,50 | 198 ($p < 0,02$) |
| Соотношение пепсиногена-1 и пепсиногена-2 | 8,32 ± 0,63 | 13,43 ± 1,26 | -143 ($p < 0,02$) |

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение двухэтапной схемы, включающей внутривенное назначение омепразола с последующим приемом его внутрь позволяет защитить пациента в послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства от жизнеугрожающего осложнения — желудочных кровотечений и перфораций, формирования острых язв, а также способствует уменьшению активного воспаления в СО желудка и двенадцатиперстной кишке, что иллюстрирует снижение уровня пепсиногенов-1 и -2. Тем не менее наличие единичных эрозий антрального отдела желудка у 35% больных свидетельствует о том, что влияние факторов агрессии было реализовано в минимальном объеме — пусть не фатальным осложнением, но локальной деструкцией слизистой оболочки. Вероятно, этот факт требует дальнейшего изучения, апробации с эндоскопическим контролем других ингибиторов протонной помпы, а также их комбинаций с другими способами защиты слизистой оболочки гастроудоденальной зоны. Немаловажное значение в этом вопросе принадлежит лечебному питанию, реализующему буферные свойства пищи при минимальном раздражающем ее воздействии.

Выводы

1. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и эрозивно-язвенными изменениями гастроудоденальной зоны на этапе подготовки к кардиохирургическому вмешательству имеет место повышение уровня пепсиногенов-1 и -2 в плазме крови.

2. После кардиохирургического вмешательства у пациентов, которым назначается омепразол, уровни плазменных пепсиногенов-1 и -2 снижаются по сравнению с дооперационными показателями, при этом пепсиноген-1 чаще остается повышенным, а пепсино-

ген-2 снижается до нормальных значений у большинства больных.

3. Применение омепразола внутривенно с последующим назначением его внутрь у данной категории больных позволяет профилактировать образование острых язв, желудочные кровотечения.

4. Внутривенное введение омепразола в дозе 80 мг в сутки обеспечивает круглосуточно целевые значения рН более 6,0 у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения.

Литература

1. Сорокина Е.А., Морова Н.А., Цеханович В.Н. и др. Стресс-зависимые поражения слизистой гастроудоденальной зоны при операциях в условиях искусственного кровообращения // Клинич. медицина. 2007. № 2. С. 51—55.
2. Fennerty M.B. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patients: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression // Crit. Care Med. 2002. V. 30. Suppl. 6. P. S351—S355.
3. Kokkola A., Sipponen P., Rautelin H. et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. V. 16. P. 515—520.
4. Konermann M., Grotz J., Sorge-Hadicke B., Sanner B. Frequency of pathological changes of the upper gastrointestinal tract in patients awaiting heart surgery // Klin. Wochenschr. 1990. V. 68, № 21. P. 1059—1065.
5. Musleh G.S., Patel N.C., Grayson A.D. et al. Off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003. V. 23, №2. P. 170—174.
6. Sipponen P., Ranta P., Kaariainen I. et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study // Scand. J. Gastroenterol. 2002. V. 37. P. 785—791.
7. Zeribib F., Lenk C., Sawan B. et al. Long-term effects of Helicobacter pylori eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients // Eur. Gastroenterol. Hepatol. 2000. V. 12. P. 719—725.

Поступила в редакцию 26.04.2012 г.

Утверждена к печати 09.10.2012 г.

Сведения об авторах

Е.А. Сорокина — канд. мед. наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ ОО «Областная клиническая больница» (г. Омск).

Экспериментальные и клинические исследования

В.Б. Лоенко — канд. мед. наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ ОО «Областная клиническая больница» (г. Омск).

Н.А. Морова — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ОГМА (г. Омск).

С.А. Копейкин — врач отделения эндоскопии БУЗ ОО «Областная клиническая больница» (г. Омск).

В.В. Сафечук — врач отделения эндоскопии БУЗ ОО «Областная клиническая больница» (г. Омск).

Н.А. Левицкая — зав. иммунологической лабораторией БУЗ ОО «Областная клиническая больница» (г. Омск).

Для корреспонденции

Лоенко Виталий Борисович, e-mail: loenkovb@mail.ru