

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ПРОСТАГЛАНДИНУ E2 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ ІЗ ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ

О.Є. Склярова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра терапії №1 ФПДО (зав. - проф. Є.Я. Скляров)

Реферат

Мета праці. Вивчали рівень простагландину E2 (PGE2) у сироватці крові при пептичній виразці, *H. pylori*-статус та прогнозування ризику рецидиву ерозійно-виразкових уражень гастродуоденальної зони.

Матеріал і методи. Обстежено 62 пацієнти із пептичною виразкою різної локалізації. Методи обстеження включали езофагогастродуоденоскопію, stool-test на *H. pylori*-інфекцію та імуноферментне дослідження у сироватці крові вмісту простагландину E2.

Результати й обговорення. Не виявлено істотних змін у концентрації PGE2 у хворих із пептичною виразкою дванадцятипалої кишки та при поєднаних ураженнях шлунка і дванадцятипалої кишки. Натомість, рівень PGE2 вірогідно відрізнявся у хворих із шлунковою локалізацією виразки та при поєднаних виразках. Відмічено істотне збільшення вмісту PGE2 при загостренні пептичної виразки та зменшення PGE2 при загостренні захворювання. Методом логістичної регресії розраховано ризик розвитку пептичної виразки залежно від віку пацієнта та рівня PGE2.

Висновок. Вміст ендogenous PGE2 у сироватці крові коливається залежно від фази перебігу пептичної виразки. При шлунковій локалізації пептичної виразки рівень PGE2 менший, ніж при поєднаних та дуоденальних виразках. Не знайдено відмінностей у вмісті PGE2 залежно від наявності або відсутності *H. Pylori* інфекції. Ризик розвитку пептичної виразки залежить від віку пацієнта та рівня ендogenous PGE2

Ключові слова: пептична виразка, простагландин E2

Abstract

SERUM PROSTAGLANDIN E2 LEVELS IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DISEASE

O.E. SKLYAROVA

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To investigate prostaglandin E2 (PGE2) levels in patients with peptic ulcer, along with their *H. pylori*-status, and to determine their value in predicting gastroduodenal erosive and ulcerative lesion relapse.

Methods. 62 patients with peptic ulcers at different locations were examined using esophagogastroduodenoscopy, stool tests, and immunological determination of serum prostaglandin E2 levels.

Results. There were no significant differences in the PGE2 levels between patients with duodenal and combined peptic ulcers. However, the PGE2 level was significantly different between patients with gastric and combined ulcers. A significant increase in the PGE2 level was noted with

healing of peptic ulcers, and there was a PGE2 level decrease during disease exacerbations. No differences in the PGE2 level by *H. pylori* status were found. On logistic regression analysis, the risk of peptic ulcer development was found to depend on the patient's age and PGE2 levels.

Conclusions. Risk factors for peptic ulcer development included patient age and PGE2 levels.

Keywords: peptic ulcer, prostaglandin E2

Вступ

Ендогенні простагландини групи E2 відіграють важливу роль у захисті слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) [2].

У механізмах утворення виразки важливе значення надається стану факторів агресії та цитопротекції слизової оболонки (СО). До агресивних чинників відносять вплив *H. pylori*-інфекції, пошкоджуючу дію хлористоводневої кислоти та пепсину, жовчних кислот та лізолецитину, а також порушення моторики та кровопостачання [1].

Захисні механізми СО включають секрецію слизу для зв'язування іонів водню та нейтралізації їх іонами бікарбонату, достатнє кровопостачання слизової шлунка та забезпечення впливу бікарбонату, утримання щільних клітинних контактів між епітелійними клітинами та клітинне оновлення [2]. Загалом, цитопротекційні ефекти опосередковані дією простагландинів [7, 10], а саме, PGE2, який сприяє продукції мукозного глікопротеїну та бікарбонатній секреції, гальмуванню кислоти та пептичної секреції, шлункової перистальтики, пригніченню виходу ферментів із нейтрофілів та посиленню кровоплину [3, 11]. PGE2 захищає від рефлюксу жовчі та підвищує цитопротекцію у відповідь на дію етанолу та індометацину [11].

Доведено, що недостатність продукції PGE2 є важливим етіологічним фактором розвитку пептичної виразки (ПВ), і що при дуоденальній виразці знаходять менші концентрації PGE2 у сироватці крові [6, 9].

Гастрит тіла шлунка асоціюється із більшим рівнем PGE2, тоді як у людей похилого віку

відмічають менший рівень шлункового та дуоденального PGE2 [4]. Водночас, у хворих із ПВ шлунка рівень PGE2 знижується як у сироватці крові, так й у СО шлунка [8]. Не останню роль у продукції PGE2 відіграє *H.pylori*-інфекція, у присутності якої шлункові фіброласти продукують простагландини [12].

При пептичній виразці шлунка мукозний рівень PGE2 специфічно нижчий, ніж у практично здорових людей [5]. Доведено, що у хворих із локалізацією виразкового дефекту дванадцятипалої кишки бікарбонатна секреція знижена, причому не аби яку роль у цьому процесі відіграє *H.pylori* інфекція [3].

Клінічні дані і рівні ендогенного PGE2 при ПВ не завжди корелюють, що ймовірно, обумовлено широким спектром тканин, що продукують PGE2.

Завданням цього дослідження було вивчення рівнів простагландину E2 у сироватці крові при пептичній виразці різної локалізації, *H.pylori*-статус та прогнозування ризику рецидиву ерозійно-виразкових уражень гастродуоденальної зони.

Матеріал і методи

Обстежено 62 особи із ерозійно-виразковими ураженнями шлунка і ДПК, серед них 53 (85,5%) чоловіки та 9 (14,5%) жінок. Вік обстежених був у межах від 18 до 73 років (середній вік $41,93 \pm 1,72$ років).

Серед факторів ризику у хворих на пептичну виразку переважала *H.pylori*-інфекція - 76,2%, тютюнопаління відмічено у 34,8% випадків, вживання алкоголю - у 21,2%.

Діагноз пептичної виразки встановлювали за результатами клінічного обстеження, яке включало анамнез захворювання, ендоскопічне обстеження - фіброгастродуоденоскопію (ФГДС) із прицільною біопсією слизової оболонки шлунка і наступним гістологічним дослідженням біоптатів. Верифікацію *H.pylori*-інфекції проводили за допомогою методу Stool-test. Вміст ендогенного простагландину E2 у сироватці крові визначали імуноферментним методом (PGE2 Immunoassay виробництва R&D Systems).

Для побудови прогностичної моделі розвитку загострень пептичної виразки використовували метод логістичної регресії. Адекватність

та вірогідність прогностичної моделі досліджували із використанням критеріїв Вальда та ксі-квадрату.

Результати й обговорення

За даними ФГДС, 36 (58,1%) осіб мали ерозійно-виразкові ураження ДПК, 11 (17,7%) хворих - із поєднаними виразками та 15 (24,2%) пацієнтів - із шлунковою локалізацією виразки.

Результати дослідження показали, що у стадії загоєння пептичної виразки рівень ендогенного PGE2 істотно зменшувався ($p < 0,01$) порівняно із концентрацією PGE2 у пацієнтів у стадії стійкої ремісії. Епітелізація ерозійно-виразкових дефектів супроводжувалась вірогідним зростанням вмісту PGE2 у сироватці крові ($p < 0,01$). У пацієнтів із ерозіями ДПК, які приймали інгібітори протонної помпи 4-6 місяців тому, вміст PGE2 не відрізнявся від значень норми ($p > 0,05$), однак у порівнянні з величинами PGE2 після лікування був значно нижчим.

Не виявлено вірогідної різниці вмісту PGE2 у хворих із пептичною виразкою ДПК та при поєднаних ураженнях шлунка і ДПК ($p > 0,05$). Натомість рівень PGE2 суттєво знижувався у хворих із шлунковою локалізацією виразки, ніж при поєднаних виразках ($p < 0,001$). Наявність або відсутність *H.pylori*-інфекції не впливала на вміст ендогенного PGE2 ($p > 0,05$).

Відмічено збільшення випадків загострення ПВ при зменшенні вмісту PGE2 та зростанні віку хворих.

Із метою профілактики рецидивів запропонований спосіб індивідуального прогнозування розвитку загострень пептичної виразки залежно від концентрації простагландину та віку пацієнтів.

Для побудови прогностичної моделі розвитку загострень був застосований метод логістичної регресії (табл. 1). Цей метод дозволив виявити залежність досліджуваної ознаки, зокрема загострення ПВ, від інших ознак, в тому числі від рівня ендогенного PGE2 та віку пацієнтів і здійснювати прогноз стосовно зміни заданих величин, включених у регресійну модель ознак.

Імовірність розвитку загострень ПВ R залежно від вибраних нами факторів обчислено за формулою 1.1:

$$R = e^z / (1 + e^z) \quad (1.1)$$

Таблиця 1

Результати оцінки досліджень за методом логістичної регресії

Фактори	Коефіцієнти регресії (β _i)	Вірогідність коефіцієнтів регресії (p)
Константа β ₀	23,641	0,001
Простагландин, пг/мл	-0,010	0,0004
Вік, роки	0,103	0,002

де $e=2,72...$ - основа натуральних логарифмів, Z - величина, обчислена за формулою 1.2:

$$Z=K+\beta_1x_1+\beta_2x_2+\dots+\beta_nx_n, \tag{1.2}$$

де K - константа β_0 , β_i - коефіцієнти при кожному факторі, x_i - значення факторів.

Теоретично R може приймати значення від 0 (неможлива подія) до 1 (подія відбувається завжди). Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можемо отримувати значення Z для прогнозу розвитку загострень ПВ (формула 1.3):

$$Z=23,641-0,010*\text{вміст простагландину} +0,103*\text{вік пацієнта} \tag{1.3}$$

Адекватність та вірогідність запропонованої моделі досліджена із використанням критеріїв Вальда та ксі-квадрату. Отримані результати вказують, що використана модель є вірогідною із помилкою менше 1% ($p=0,0002$). Водночас, перевірка цього рівняння щодо бази даних вказала, що у 84,8% випадків відбувалося коректне прогнозування загострення.

Отож, встановлено, що у розвитку загострення ПВ суттєву роль відіграє вміст PGE2 (ризик загострення зростає при зменшенні вмісту простагландину) та вік пацієнта (ризик зростає при збіль-

шенні віку хворих), про що відображено на рис. 1.

У практичній діяльності гастроентеролога важливим є визначення відносного ризику розвитку ПВ залежно від рівня ендogenous PGE2 та віку пацієнта. Якщо прийняти до уваги середній вміст $PGE2=(2625,00\pm 46,20)$ пг/мл у стадії стійкої ремісії, то у віці 20 років відносний ризик виникнення ПВ становитиме 21,8%, у віці 30 років - 43,9%, у 40 років - 68,8%, у 50 років - 86,1%, у 60 - 94,6%.

Із іншого боку, у стадії загострення ПВ ДПК при середньому вмісті $PGE2=(2135,80\pm 80,90)$ пг/мл, у віці від 20 до 60 років відносний ризик розвитку ПВ є у межах від 94,7 до 99,9%.

Зовсім інше співвідношення ризику розвитку утворення ПВ спостерігали при високих значеннях вмісту PGE2 у сироватці крові. Якщо у віці 20-40 рр. цей ризик був у межах від 0,4% до 3,3%, то у 50 років він становить 8,9%, а в 60 - 21,5%.

Отож, вміст ендogenous PGE2 у сироватці крові коливається залежно від фази перебігу ПВ. Тому, визначення відносного ризику розвитку ПВ залежно від віку та рівня ендogenous PGE2 у сироватці крові набуває прогностичного значення у зв'язку із можливістю своєчасного призначення гастроцитопротекторних препаратів.

Висновки

1. Вміст ендogenous PGE2 у сироватці крові коливається залежно від фази перебігу ПВ.
2. При шлунковій локалізації ПВ рівень PGE2 менший, ніж при поєднаних та дуоденальних виразках.
3. Не знайдено відмінностей у вмісті PGE2 залежно від наявності або відсутності *H. Pylori* інфекції.
4. Ризик розвитку ПВ залежить від віку пацієнта та рівня ендogenous PGE2.

Література

1. Shcherbinina M.B. Peptic ulcer: a modern view on the pathogenesis /MB Shcherbinina //Treatment and diagnosis. - 2005. - № 2-3. - S. 26 - 34. Russian: (Щербинина М.Б. Язвенная болезнь: современный взгляд на вопросы патогенеза /М.Б. Щербинина // Лікування та діагностика. - 2005. - № 2-3. - С. 26 - 34).
2. Peptic ulcer and gastritis / R. Lowe, M. Wolfe // General practice / ed. J. Nobel. - М.: Practice, 2005. - Pr. 3. - S. 882 - 891. Russian: (Язвенная болезнь и гастрит / Р. Лоу, М. Вольфе // Общая врачебная практика / под ред. Дж. Нобеля. - М.: Практика, 2005. - Кн. 3. - С. 882 - 891).
3. Decreased gastric prostaglandin E2 synthesis in patients

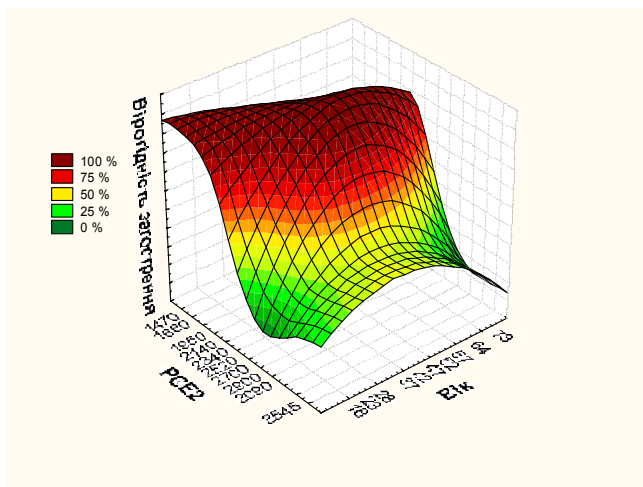


Рис. 1
Взаємозв'язок поміж вмістом PGE2, віком та розвитком загострень ПВ

- with gastric ulcers and in smokers / B. Baumeister, C. Schmidt, B. Schiermeyer-Dunkhase [et al.] // *Hepatogastroenterol.* - 1995. - V. 42, № 6. - P. 851 - 855.
4. Gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in gastric or duodenal ulcer disease: relationships with demographics, environmental, and histological factors, including *Helicobacter pylori* / B. Cryer, T.W. Faust, M. Goldschmiedt [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 1992. - V. 87, № 12. - P. 1747 - 1754.
 5. Gastric mucosal levels of prostaglandins and leukotrienes in patients with gastric ulcer after treatment with rabeprazole in comparison to treatment with ranitidine / M. Okazaki, I. Shimizu, M. Ishikawa [et al.] // *J. Med. Invest.* - 2007. - V. 54, № 1-2. - P. 83 - 90.
 6. Hinsdale J.G. Prostaglandin E in peptic ulcer disease / J.G. Hinsdale, J.J. Engel, D.E. Wilson // *Prostaglandins.* - 1974. - V. 6. - P. 459 - 500.
 7. Prostaglandin E2 protects gastric mucosal cells from apoptosis via EP2 and EP4 receptor activation / T. Hochino, S. Tsutsumi, W. Tomisato [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2003. - V. 278, № 15. - P. 12752 - 12758.
 8. Prostaglandin/cyclooxygenase pathway in ghrelin-induced gastroprotection against ischemia-reperfusion injury / T. Brzozowski, P.C. Konturek, Z. Sliwowski [et al.], // *Pharmacol. Exp. Ther.* - 2006. - V. 19. - P. 477 - 478.
 9. Robert A. The role of prostaglandins in the etiology and treatment of gastrointestinal diseases / A. Robert // *Proceedings of the Sixth International Congress of Pharmacology.* - New York, 1976. - P. 161-173.
 10. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation / T. Brzozowski, P.C. Konturek, S.J. Konturek [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* - 2005. - V. 56. - P. 33 - 55.
 11. Takeuchi K. Prostaglandin EP receptors and their roles in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract / K. Takeuchi // *Adv. Clin. Chem.* - 2010. - V. 51. - P. 121 - 144.
 12. The effect of NSAIDs and a COX-2 specific inhibitor on *Helicobacter pylori*-induced PGE2 and HGF in human gastric fibroblasts / M. Takahashi, Y. Katayama, H. Takada [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2000. - V. 14. - P. 44 - 49.