

## РОЛЬ APUD – СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ

В статье представлены результаты многоцентрового кросс-секционного исследования пациентов с диагнозом функциональной диспепсии (ФД) и группы контроля, которым был проведен ИФА грелина и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в плазме крови. Согласно полученным результатам, очевидна связь между нейрогуморальной регуляцией и клинической симптоматикой ФД, уровнем pH желудочного сока, показателями аккомодационной и эвакуаторной функций желудка, инфекцией *H.pylori*. Не смотря на разнонаправленное физиологическое действие, между грелином и ГПП-1 выявлена положительная корреляционная связь ( $r=0,492$ ,  $p<0,001$ ).

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, грелин, глюкагоноподобный пептид-1, аккомодация, эвакуация желудка.

**Введение.** По данным широкомасштабных исследований функциональная диспепсия (ФД) встречается у 10% - 30% населения в зависимости от популяции [1,2]. Нередко пациенты с ФД «замаскированы» под другими диагнозами, более привычными для клинициста, однако не отвечающими требованиям мирового научного сообщества. Так, терапевт и гастроэнтеролог зачастую некорректно объясняют причины имеющихся у больных диспепсических расстройств, отождествляя морфологический диагноз «хронический гастрит» с клиническим, несмотря на то, что «хронический гастрит» не имеет какого-либо клинического эквивалента и протекает чаще всего бессимптомно [3].

Как любое функциональное нарушение моторики органов пищеварения, ФД представляет собой заболевание, обусловленное нарушением нейрогуморальной регуляции желудка и двенадцатиперстной кишки. В этом аспекте интерес представляют гормоны APUD-системы – глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и грелин.

Грелин – полипептид, который вырабатывается, в основном, «Х/А-подобными» клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка и в гипоталамусе, стимулируя синтез соматотропного гормона. Он влияет на различные физиологические процессы: повышает аппетит, имея анаболическое действие; усиливает продукцию соляной кислоты и двигательной активности желудка. Низкие уровни грелина в плазме ассоциируются с инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и ожирением [4]. ГПП-1 продуцируется в L-клетках дистального отдела кишечника и стимулирует секрецию инсулина. ГПП-1 также способен вызывать несколько дополнительных эффектов – ингибирование секреции глюкагона и эвакуаторной функции желудка [5]. Следовательно, грелин и ГПП-1 оказывают противоположные воздействия на регуляцию аппетита и потребление пищи. Целью данной работы было установить роль гормонов APUD-системы – грелина и ГПП-1 в патогенезе функциональной диспепсии.

**Материалы и методы****Протокол исследования**

Исследование являлось многоцентровым, основной клинической базой было гастроэнтерологическое отделение центральной городской клинической больницы №3 г.Донецка. Протокол исследования был одобрен комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета им.М.Горького и полностью соответствует принципам Хельсинской декларации по правам человека. Дизайн исследования: кросс-секционное. В него были включены 70 пациентов с установленным диагнозом ФД согласно Римским критериям IV и 20 здоровых добровольцев, составивших группу контроля. При сравнении обследуемых не было выявлено статистически значимых отличий распределения по полу, возрасту, индексу массы тела, следовательно, эти группы можно считать идентичными (табл.1).

Таблица 1 - Сравнительная характеристика основных параметров группы контроля и ФД

Параметры	Группа контроля (N=20)	ФД (N=70)	p
Мужчины/женщины	5/15	8/27	0,889
Возраст, годы	37,2±14,8	44,07±15,54	0,497
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,7±4,3	23,8±5,37	0,383

**Критериями включения** в исследование были пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, в возрасте от 18 до 75 лет, при наличии у них в соответствии с Римскими критериями IV как минимум одного из следующих длящихся не менее 3 последних месяцев и возникших впервые не менее 6 месяцев назад симптомов: чувства переполнения после еды; раннего насыщения; эпигастральной боли; эпигастрального жжения (чаще 1 раза в неделю). При этом обязательно должны были отсутствовать органические, системные или метаболические заболевания, которые могли бы сопровождаться аналогичными симптомами. **Критериями исключения** служили наличие любого симптома, указывающего на злокачественное заболевание; язвенная болезнь желудка в анамнезе; увеличение АСТ, АЛТ, креатинина более 1,5 норм; злоупотребление наркотиками или алкоголем; беременные или кормящие женщины; пациенты с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>; прием препаратов, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта и/или секреторную функцию желудка, а также центральную нервную систему в течение 4 недель до начала исследования.

**Диагностические процедуры**

Всем исследуемым была выполнена эзофагогастроудоденоскопия с уреазным тестом и внутрижелудочной эндоскопической pH-метрией. Для оценки моторики желудка и показателей висцеральной гиперчувствительности был разработан УЗИ тест с питьевой нагрузкой. Исследование аккомодационной и эвакуаторной функций осуществлялось путем измерения площади сечения свода желудка во время питьевой нагрузки и после ее окончания. Во время процедуры фиксировались ощущения дискомфорта или боли, интенсивность которых оценивалась по 5-балльной шкале Likert. Исследование уровня ацил-грелина и ГПП-1 в плазме крови проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе № AC-71AA1169 (США) с использованием тест-систем производства RayBio Human Ghrelin EIA Kit (США) и YK160 GLP-1 EIA Kit (Япония) в соответствии с инструкциями производителя. Учитывая, что по данным литературы [6,7] показатели содержания ацил-грелина и ГПП-1 в крови являются переменными, для оценки результатов анализа крови пациентов с ФД были использованы результаты группы контроля.

**Статистический анализ**

Характер распределения цифровых данных определяли с помощью критериев хи-квадрат ( $\chi^2$ ), Стьюдента и Вилкоксона. Для оценки плотности корреляционной связи между признаками рассчитывали параметрический коэффициент Пирсона. Результаты, полученные при  $p<0,05$ , считались статистически значимыми. Формирование, хранение, анализ электронной базы данных, статистическая обработка и визуализация результатов исследований выполнены в лицензионных пакетах: MedStat v. 4 и NCSS (PASS 11).

**Результаты и обсуждение.**

Результаты проведенного лабораторного исследования (рисунок 1) продемонстрировали достоверное повышение плазменного содержания ГПП-1 -  $3,5 \pm 2,3$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) и снижения уровня грелина  $461,6 \pm 283,4$  пг/мл ( $p = 0,033$ ) в группе ФД (по сравнению со значениями группы контроля -  $2,5 \pm 0,3$  нг/мл и  $528,1 \pm 152,4$  пг/мл).

В качестве возможных предикторных факторов, определяющих выраженность секреторного ответа гастроинтестинальных гормонов, были изучены: гендерная принадлежность пациентов, возраст, ИМТ, показатели УЗИ желудка с пищевой нагрузкой, pH желудочного сока, клинический вариант ФД (эбигастральный болевой синдром (ЭБС), постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС), overlap-вариант - ЭБС+ПДС) и наличие инфекции *H. pylori* (таблица 2).

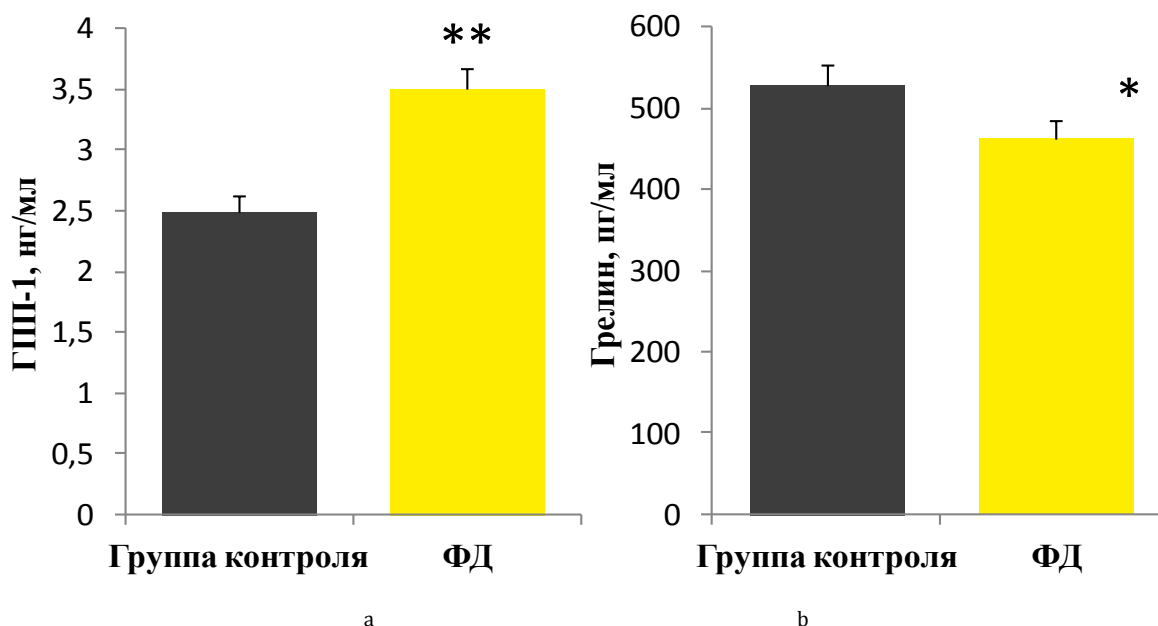


Рисунок 1 - Уровень ГПП-1 (а) и грелина (б) в плазме у пациентов с ФД и группы контроля.  $** p < 0,01$ ,  $* p = 0,033$ , в сравнении с группой контроля

Таблица 2 - Уровень грелина и ГПП-1 у пациентов с ФД и группы контроля

Фактор	Всего	ФД		Контроль	
		ГПП-1	Грелин	ГПП-1	Грелин
Пол	Мужчины Женщины	$3,1 \pm 2,3^{*}$ $4,7 \pm 2,5^{*}$	$742,7 \pm 292,2 \ddagger$ $378,3 \pm 287,2 \ddagger$	$1,8 \pm 0,2$ $2,6 \pm 0,1$	$623,7 \pm 222,4$ $441,6 \pm 112,3$
Возраст	< 45 лет ≥ 45 лет	$4,1 \pm 2,3^{*}$ $2,9 \pm 2,4$	$574,4 \pm 283,4 \bullet$ $354,9 \pm 216,8 \ddagger$	$2,7 \pm 0,2$ $2,1 \pm 0,1$	$604,9 \pm 119,5$ $490,2 \pm 188,7$
ИМТ	< 25 (88%) 25-30 (12%)	$3,6 \pm 2,1^{*}$ $3,2 \pm 2,4$	$489,7 \pm 283,4 \bullet$ $243,9 \pm 291,5 \ddagger$		
Показатели УЗИ с пит.нагрузкой	↓аккомодации ↓эвакуации ↑чувствительн.	$3,1 \pm 2,2$ $3,8 \pm 2,1^{*}$ $3,0 \pm 2,3$	$452,7 \pm 287,6^{**}$ $399,8 \pm 287,6^{**}$ $477,4 \pm 287,6$		
Уровень pH желудочного сока	↓pH Норма ↑pH	$2,6 \pm 1,4 \bullet$ $3,3 \pm 2,3$ $4,4 \pm 2,7^{*}$	$500,2 \pm 287,6 \bullet$ $452,5 \pm 277,5^{**}$ $402,9 \pm 296,4 \ddagger$		
Клинический вариант ФД	ФД-ПДС ФД-ЭБС ЭБС+ПДС	$3,5 \pm 1,5^{*}$ $3,3 \pm 2,4^{*}$ $3,6 \pm 3,1^{*}$	$413,6 \pm 265,6^{**}$ $600,9 \pm 414,4 \ddagger$ $444,2 \pm 205,8$		
<i>H. pylori</i>	Да Нет	$3,9 \pm 2,4^{*}$ $2,8 \pm 2,1 \bullet$	$411,6 \pm 295,8 \ddagger$ $477,9 \pm 290,2 \bullet$		

**Примечание:**  $*$  -  $p < 0,01$ ,  $**$  -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля,  
 $\ddagger$  -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля и показателями внутри группы,  
 $\bullet$  -  $p < 0,01$ ,  $\bullet$  -  $p < 0,05$  в сравнении с показателями внутри группы

В группе ФД у женщин был незначительно повышен уровень ГПП-1 и снижен уровень грелина, что по-видимому связано с гендерными различиями клинических вариантов заболевания ( $p = 0,004$ ).

Содержание ГПП-1 в плазме крови больных ФД было незначительно выше в группе моложе 45 лет, чем у лиц старшего возраста ( $p = 0,113$ ), однако было значимо выше показателей группы контроля ≥ 45 лет ( $p = 0,006$ ). Некоторое снижение секреции ГПП-1 (ключевого гормона инкретинового ряда), может быть одной из причин увеличения распространенности СД 2 типа среди пожилых лиц. Уровень грелина у пациентов с ФД моложе 45 лет был выше, чем у лиц старшего возраста ( $p = 0,029$ ). При этом содержание плазменного грелина в группе ФД ≥ 45 лет было значимо ниже нормы ( $p = 0,038$ ). Учитывая, что грелин стимулирует секрецию соматотропина, можно предположить участие этого желудочного гормона в регуляции роста и развитии организма. У лиц с повышенной массой тела отмечались сниженные показатели ГПП-1 и грелина ( $p = 0,038$ ), выявлено наличие отрицательной

связи между ИМТ и уровнем ГПП-1 ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,015$ ) и грелина ( $r = -0,650$ ,  $p = 0,03$ ). Несмотря на то, что в данной работе нельзя было оценить причинно-следственную связь между низким уровнем ГПП-1, грелина и наличием у пациента ИМТ 25-30 кг/м<sup>2</sup>, можно утверждать, что грелин и ГПП-1 участвуют в регуляции жирового обмена [8-10].

С возрастом концентрация обоих гормонов снижалась, однако влияние на секреторную и моторную активность желудка было противоположным: при повышении уровня ГПП-1 отмечалось снижение скорости опорожнения ( $p = 0,007$ ) и повышение pH желудочного сока, а при уменьшении содержания грелина было выявлено снижение способности желудка к растяжению и эвакуации ( $p < 0,05$ ). В группе с гиперацидностью определялось повышенное содержание грелина ( $p < 0,05$ ). Содержание ГПП-1 в плазме крови больных с ФД было повышено, в сравнении с группой контроля, независимо от клинического варианта. Понижение концентрации грелина было зафиксировано у пациентов с ПДС и сочетанным вариантом ФД, в сравнении с ЭБС ( $p < 0,01$ ). Также уровень грелина был статистически значимо ниже в группе ПДС, в сравнении со здоровыми добровольцами ( $p = 0,041$ ). Учитывая функции грелина, его роль больше выражена в патофизиологии ПДС, чем ЭБС. При изучении уровня ГПП-1 в группе Н. pylori-позитивных пациентов были получены значимо высокие результаты, в сравнении с нормой ( $p = 0,007$ ) и Н. pylori-негативными пациентами ( $p < 0,05$ ). У Н. pylori-позитивных пациентов уровень грелина был значительно ниже, чем у Н. pylori-негативных и группы контроля ( $p < 0,05$ ). Можно сделать заключение о том, что снижение уровня грелина имеет обусловленную инфекцией Н. pylori связь с осью модуляции соматостатин — гастрин — кислота.

С помощью корреляционного анализа была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем грелина и ГПП-1 в плазме больных ФД ( $r = 0,492$  на уровне значимости  $p < 0,001$ ), однако конечно он не учитывал влияние какого-либо еще фактора извне, поэтому на вопрос - является ли резкое повышение ГПП-1 компенсаторным в ответ на гипергрелинемию или наоборот - однозначного ответа пока нет.

#### **Заключение.**

Отсутствие морфологического субстрата делает весьма актуальной задачу поиска лабораторных и инструментальных маркеров функциональных заболеваний. Грелин и ГПП-1 влияют на уровень секреторной и двигательной активности желудка, что указывает на их роль в патогенезе различных клинических вариантов ФД. Однако важно отметить, что проведенное исследование имело ряд ограничений. Дизайн кросс-секционного (одномоментного) исследования не позволяет проследить ход изменений секреции ГПП-1 и грелина у больных с ФД под воздействием терапии. Определение плазменной концентрации изучаемых гормонов в качестве потенциальных биомаркеров риска развития ФД возможно, но изучаемая выборка больных ( $n = 70$ ) не является достаточно репрезентативной для оценки точности результатов грелина и ГПП-1 в качестве диагностического критерия ФД. Следует учесть, что и полученные показатели уровней гастроинтестинальных гормонов в группе здоровых добровольцев могут быть приняты только за относительную норму, так небольшой размер выборки ( $n = 20$ ) не позволяет утверждать, что они являются средние популяционными параметрами.

Результаты исследования определили потенциальные конечные точки для будущих клинических испытаний. В дальнейшем необходимо нейрофизиологическое изучение взаимного влияния грелина и ГПП-1, так как, не смотря на разнонаправленное действие двух ключевых гастроинтестинальных гормонов, между ними выявлена положительная корреляционная связь. Повышение ГПП-1 в ответ на повышение грелина и наоборот может означать выполнение ими контррегуляторной работы в поддержании равновесного состояния ЖКТ.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Drossman D, Hasler W.L. Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterology*. – 2016. - №150 (6). – P. 1257-1261.
- 2 Tack J. Functional dyspepsia—symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat. Rev // Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. - №10. – P.134–141.
- 3 Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. - М.: 2016. – 43 с.
- 4 Korbonits M. Ghrelin – a hormone with multiple functions // *Front Neuroendocrinol.* – 2004. - №25. – P. 27-68.
- 5 Steinert Robert E. The role of the stomach in the control of appetite and the secretion of satiation peptides // *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism.* – 2012. - №302(6). – P. 666-673.
- 6 Date Y. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans // *Endocrinology.* – 2000. - №141. – P: 4255-4261.
- 7 Takakazu Y. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review) // *International journal of molecular medicine.* – 2013. - №32. – P. 523-531.
- 8 Akamizu T. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite // *Eur J Endocrinol.* – 2008. - №158. – P. 491–498.
- 9 Horvath T.L. Minireview: Ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective // *Endocrinology.* – 2001. - №142. – P. 4163-4169.
- 10 Schwartz M.W. Central nervous system control of food intake // *Nature.* – 2000. - №404. – P. 661-671.

**T.E. Kugler**

#### **THE ROLE OF THE APUD SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA**

**Resume:** Functional dyspepsia patients and control group of healthy volunteers were included in this cross-sectional study. Blood samples were taken for acyl ghrelin and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) by ELISA method. We found the connection between neurohumoral regulation and clinical symptoms of functional dyspepsia, acid secretion, accommodation and gastric emptying, *Helicobacter Pylori*. Despite the multidirectional physiological effect, a positive correlation was found between ghrelin and GLP-1 ( $r = 0.492$ ,  $p < 0.001$ ).

**Keywords:** functional dyspepsia, ghrelin, glucagon-like peptide-1, accommodation, gastric emptying