

Оценка функциональной активности слизистой оболочки желудка на фоне приема стимулятора репарации Регастим Гастро

© Н.В. БАРЫШНИКОВА^{1–3}, Ю.П. УСПЕНСКИЙ^{1,2}, Ю.А. ФОМИНЫХ^{1,2}, А.А. КРАСНОВ⁴,
С.В. ПЕТЛЕНКО⁵, В.А. АПРЯТИНА⁶

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить влияние стимулятора репарации альфа-глутамил-триптофана (Регастим Гастро) на функциональную активность слизистой оболочки желудка и серологические маркеры атрофии у пациентов с хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*.

Материал и методы. В многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включено 116 пациентов с диагнозом «Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*». Пациенты рандомизированы в две группы в зависимости от получаемой терапии: группа исследования (58 больных) — пациенты получали Регастим Гастро 2 раза в день 28 дней; группа сравнения (58 больных) — пациенты получали плацебо по той же схеме. Для оценки функциональной активности слизистой оболочки желудка и серологических маркеров атрофии был использован комплекс лабораторных анализов Гастропанель, который выполняли дважды: в период скрининга и после окончания приема альфа-глутамил-триптофана или плацебо.

Результаты. В процессе приема как Регастим Гастро, так и плацебо не отмечены статистически значимые различия в уровнях пепсиногена I и пепсиногена II. В процессе приема Регастим Гастро отмечены статистически значимые изменения: снижение уровня гастрин-17 ($p=0,0054$) и увеличение значения соотношения концентраций пепсиноген I/пепсиноген II ($p=0,0031$) по сравнению с исходными значениями. Статистически значимых изменений по этим параметрам у пациентов группы плацебо не было.

Заключение. На фоне приема стимулятора репарации Регастим Гастро наблюдалось повышение соотношения концентраций пепсиноген I/пепсиноген II и снижение уровня гастрин-17, что может быть следствием восстановления функциональной активности слизистой оболочки желудка. Следует отметить, что препараты, способные стабилизировать или повысить соотношение концентраций пепсиноген I/пепсиноген II при атрофическом гастрите, можно рассматривать как потенциальные онкопротекторные средства. На основании полученных данных можно рекомендовать Регастим Гастро к включению в схемы лечения хронического атрофического гастрита различной этиологии.

Ключевые слова: альфа-глутамил-триптофан, *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, пепсиноген, гастрин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Барышникова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7429-0336>

Успенский Ю.П. — <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Фоминных Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Краснов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8732-6390>

Петленко С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2752-4598>

Апратина В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9819-6835>

Автор, ответственный за переписку: Барышникова Н.В. — e-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Фоминных Ю.А., Краснов А.А., Петленко С.В., Апратина В.А. Оценка функциональной активности слизистой оболочки желудка на фоне приема стимулятора репарации Регастим Гастро. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(2):55–60. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231202155>

Assessment of the gastric mucosa functional activity after taking the reparation stimulator Regastim Gastro

© N.V. BARYSHNIKOVA^{1–3}, YU.P. USPENSKY^{1,2}, YU.A. FOMINYKH^{1,2}, A.A. KRASNOV⁴, S.V. PETLENKO⁵, V.A. APRYATINA⁶

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

³Science research institute, St. Petersburg, Russia;

⁴The Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia;

⁵Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russia;

⁶Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Objective. To study the effect of alpha-glutamyl-tryptophan (Regastim Gastro) on the gastric mucosa functional activity and atrophy serological markers in patients with atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori*.

Materials and methods. A multicenter, double-blind, randomized, and placebo-controlled trial included 116 patients with verified atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. According to the type of treatment they received, the patients were randomly divided into two groups: the study group (58 patients) received Regastim Gastro twice daily for 28 days, and the comparison group (58 patients) received a placebo using the same protocol. During the screening period and after taking Regastim Gastro or a placebo, a battery of laboratory tests known as the «Gastropanel» was employed to measure the functional activity of the gastric mucosa and serological indicators of atrophy.

Results. During the administration of both Regastim Gastro and a placebo, there were no statistically significant differences in the levels of pepsinogen I (PG I) and pepsinogen II (PG II). While taking Regastim Gastro, there were statistically significant changes: a decrease in the gastrin-17 levels ($p=0.0054$) and an increase in the PGI/PGII ratio ($p=0.0031$) in comparison with the initial values. There were no statistically significant changes in these parameters in the placebo group.

Conclusion. There was an increase in the PGI/PG II ratio, and a decrease in the gastrin-17 level in the study group, which may be a consequence of the gastric mucosa functional activity restoration. It should also be noted that drugs that can stabilize or increase the PGI/PG II ratio concentrations in atrophic gastritis can be considered potential oncoprotective agents. As a result of the restoration of gastric mucosa functional activity, there was an increase in the level of pepsinogens in the study group—primarily pepsinogen I and the PGI/PG II ratio — and a decrease in the level of gastrin-17. Also, to be mentioned is the possibility of oncoprotective medications, which can increase or stabilize the PGI/PG II ratio concentrations in atrophic gastritis. It enables us to suggest Regastim Gastro as part of treatment plans for atrophic gastritis of various etiologies.

Keywords: *alpha-glutamyl-tryptophan, Helicobacter pylori, atrophic gastritis, pepsinogen, gastrin.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Baryshnikova N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7429-0336>

Uspenskiy Yu.P. — <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Fominykh Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584>

Krasnov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8732-6390>

Petlenko S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2752-4598>

Apryatina V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9819-6835>

Corresponding author: Baryshnikova N.V. — e-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Baryshnikova NV, Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, Krasnov AA, Petlenko SV, Apryatina VA. Assessment of the gastric mucosa functional activity after taking the reparation stimulator Regastim Gastro. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2023;12(2):55–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro20231202155>

Введение

«Золотым стандартом» в установлении диагноза «атрофический гастрит» является гистологическое исследование, которое, к сожалению, не всегда доступно в рутинной клинической практике. Дополнительным методом диагностики атрофии слизистой оболочки желудка является комплекс анализов Гастропанель, также известный как неинвазивная «серологическая диагностика» атрофии (иммуноферментный анализ) [1–3]. При проведении серологической диагностики проводится определение следующих параметров [2, 3]:

1) пепсиноген I (PGI) — индикатор структуры и функционирования слизистой оболочки тела желудка, маркер желудочной секреции (кислотопродукции);

2) пепсиноген II (PGII) — индикатор структуры и функционирования слизистой оболочки желудка в целом, маркер воспаления и атрофии;

3) соотношение концентраций пепсиноген I/пепсиноген II (PGI/PGII) — маркер атрофии тела желудка, уровень снижается при атрофии тела желудка;

4) гастрин-17 (базальный) — индикатор структуры и функционирования антрального отдела желудка, маркер повышенной кислотности;

5) гастрин-17 (стимулированный) — маркер атрофии антрального отдела желудка;

б) антитела к *Helicobacter pylori* — маркер наличия инфекции *H. pylori*.

PGI продуцируется главными клетками желез дна и тела желудка, PGII — клетками шеечного эпителия фундального, кардиального, антрального отделов желудка, дуоденальными железами проксимальной части двенадцатиперстной кишки. Оба вида пепсиногена можно выявить в желудочном соке и крови человека; в моче в норме определяется только пепсиноген I [1]. Исследования показали, что содержание пепсиногенов в сыворотке крови отражает морфологию и функцию слизистой оболочки желудка, а также различные патологические состояния [4–7].

Гастрин-17 представляет собой пептидный гормон, продуцируемый слизистыми G-клетками желудка. Биологический эффект гастрина-17 связан с его амидированными изоформами и необходим для пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток желудка, которые выделяют соляную кислоту. Повышение гастрина-17 выше 10 пмоль/л обычно свидетельствует об анацидном желудке (вследствие приема ингибиторов протонной помпы или атрофии слизистой оболочки тела желудка). По мере повышения кислотности содержимого желудка уровень гастрина-17 в крови снижается. Уровень гастрина-17 также уменьшается при атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка, поскольку G-клетки исчезают [3]. При заболеваниях слизистой оболочки желудка, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, уровень гастрина-17 имеет склонность к повышению. Кроме того, некоторые заболевания (рак желудка, атрофический гастрит с явлениями метаплазии, язвенная болезнь, стресс) могут и сами вызывать изменение концентрации этого гормона.

Анализ концентраций PGI и PGII позволяет не только оценить наличие атрофического гастрита и уточнить локализацию процесса, но и рассчитать их отношение PGI/PGII, которое является важным прогностическим признаком в плане риска развития злокачественных новообразований желудка. Величина соотношения концентраций PGI/PGII коррелирует со степенью выраженности воспалительного процесса — чем ниже значение, тем больше активность хронического воспалительного процесса. Кроме того, в ряде исследований было показано, что уменьшение соотношения PGI/PGII является важным и прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим об ухудшении состояния слизистой оболочки желудка (продолжающемся хроническом воспалении) и возможности развития различных неопластических процессов [8].

Проведение неинвазивной серологической диагностики позволяет составить более полную картину изменений при патологии желудка, в частности при хроническом атрофическом гастрите, ассоции-

рованным с *H. pylori*, а оценка комплекса этих показателей в динамике поможет оценить эффективность проводимого лечения.

Цель исследования — изучить влияние стимулятора репарации альфа-глутамил-триптофана (Регастим Гастро) на функциональную активность слизистой оболочки желудка и серологические маркеры атрофии у пациентов с хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*.

Материал и методы

В рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 116 пациентам с хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, проведено расширенное обследование для оценки выраженности и значимости регенераторного и противовоспалительного эффекта альфа-глутамил-триптофана. Основными критериями включения пациентов в исследование были: возраст 40–70 лет; верифицированный ранее атрофический гастрит; наличие жалоб, характерных для хронического атрофического гастрита; подтвержденный результатами эндоскопического исследования (фиброэзофагогастродуоденоскопии) диагноз атрофического гастрита, наличие инфекции *H. pylori*, подтвержденное результатами быстрого уреазного теста и серологического исследования; гипотили анацидное состояние по данным суточной рН-метрии (рН более 5,0).

Обследование включало в себя: оценку клинической эффективности исследуемого препарата по анализу динамики жалоб; оценку противовоспалительной активности: морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка (выявление воспаления, *H. pylori*); оценку регенераторного эффекта: морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка (выявление атрофии), суточную рН метрию желудочного сока, исследование крови с помощью диагностической системы Гастропанель (неинвазивный метод оценки функционального состояния слизистой оболочки желудка) по стандартному протоколу фирмы производителя («Biohit Oyj», Финляндия).

Пациенты проходили лечение в два этапа. 1-й этап — курс эрадикационной терапии по единой схеме: омепразол по 20 мг 2 раза в день в течение 10 дней; амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день в течение первых 5 дней; кларитромицин по 500 мг 2 раза в день в течение следующих 5 дней. 2-й этап — назначение терапии исследуемым препаратом/плацебо (согласно рандомизации в соотношении 1:1) выполнялось по следующей схеме: пациенты основной группы ($n=58$) принимали препарат Регастим Гастро (АО «Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед», Россия) — порошок для приготовления геля для приема внутрь свежеприготов-

ленным, согласно инструкции, 2 раза в сутки, утром за 20—30 мин до приема пищи и вечером перед сном, не ранее чем через час после приема пищи, в течение 28 дней; пациенты группы сравнения ($n=58$) принимали плацебо (без действующего вещества) по аналогичной схеме.

Эффективность препарата Регастим Гастро в отношении коррекции серологических маркеров атрофии оценивалась на основе анализа данных, полученных в результате скрининга до начала терапии и по окончании приема исследуемого препарата/плацебо.

Статистический анализ данных проведен с помощью пакета статистических программ Statistica 12.0 for Windows («StatSoft Inc.», США). Уровень статистической значимости — $p < 0,05$. Данные, распределение которых соответствовало нормальному, представлены в виде средних арифметических значений с указанием стандартного квадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Данные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы и квартильных интервалов. Для определения степени отличия распределения от нормального использован критерий Лиллиефорса. В связи с небольшим объемом выборки для оценки динамики показателей до и после лечения в большинстве случаев использованы непараметрические критерии. Оценка динамики показателей проведена с использованием критерия Уилкоксона, а также критерия МакНемара. При необходимости использована поправка Бонферрони на множественность сравнения. Статистическую значимость различий между показателями зависимых групп для параметрических данных с нормальным распределением оценивали с помощью t -критерия Стьюдента для зависимых выборок. Для оценки эффективности исследуемого препарата применяли статистический анализ популяции по протоколу. Данная популяция включает всех пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения, получивших полный курс исследуемого препарата в соответствии с рандомизацией, выполнивших все назначения в соответствии со схемой исследования, не получивших запрещенные препараты и закончивших исследование без значительных отклонений от Протокола.

Результаты

В процессе приема как препарата Регастим Гастро, так и плацебо не отмечены статистически значимые изменения уровня PGI (рис. 1).

Снижение уровня PGII в процессе приема как препарата Регастим Гастро, так и плацебо при сравнении с исходными значениями может свидетельствовать о снижении интенсивности воспаления, что обусловлено, в том числе, эрадикационной терапией. Статистически значимые различия между показателя-

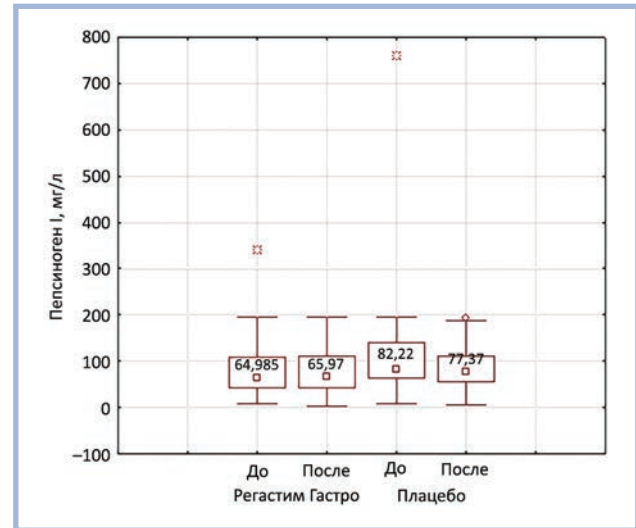


Рис. 1. Динамика изменения уровня пепсиногена I в венозной крови в процессе приема препарата Регастим Гастро и плацебо. Здесь и далее: представлены медианы, 25 и 75 % квартили, выбросы значений, минимальные и максимальные значения показателя.

Fig. 1. Dynamics of the pepsinogen I level in serum during the administration of the Regasthim Gastro and placebo.

At this point and below next figures medians, 25 and 75% quartiles, outliers of values, minimum and maximum values of the indicator are presented.

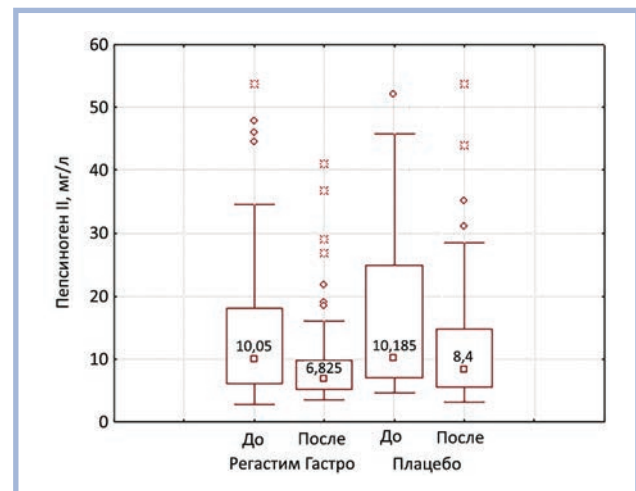


Рис. 2. Динамика изменения уровня пепсиногена II в венозной крови в процессе приема препарата Регастим Гастро и плацебо.

Fig. 2. Dynamics of the pepsinogen II level in serum during the administration of the Regasthim Gastro and placebo.

ми группы принимавших Регастим Гастро и группы принимавших плацебо не выявлены (рис. 2).

В процессе приема препарата Регастим Гастро отмечалось статистически значимое снижение уровня гастрин-17 на 42,8% при сравнении зависимых выборок ($p=0,0054$), что подтверждает данные, полученные при суточной рН-метрии [9] и свидетельствующие об улучшении кислотообразующей функции желудка при атрофическом гастрите на фоне приема препарата Регастим Гастро (рис. 3).

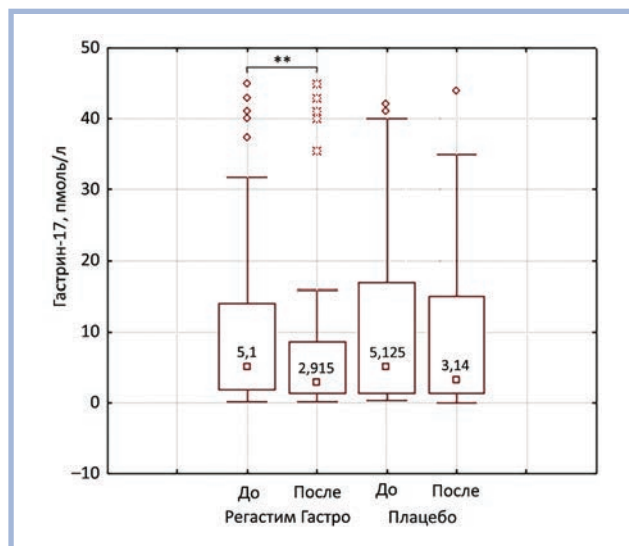


Рис. 3. Динамика изменения уровня гастрин-17 в венозной крови в процессе приема препарата Регастим Гастро и плацебо.

** — статистически значимые различия, $p < 0,01$.

Fig. 3. Dynamics of the gastrin-17 level in serum during the administration of the Regastim Gastro and placebo.

** — the statistically significant differences, $p < 0.01$.

Отмечено увеличение значения соотношения концентраций PGI/PGII на 45,1% в процессе приема препарата Регастим Гастро по сравнению с исходными значениями данного показателя ($p = 0,0031$). При этом статистически значимая динамика данного показателя в процессе приема плацебо не выявлена (рис. 4).

Заключение

Повышение соотношения концентраций пепсиноген I/пепсиноген II при одновременном снижении уровня гастрин-17 свидетельствует о высокой активности секреторных желез слизистой оболочки желудка [1]. В случае хронического атрофического гастрита

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Барышникова Н.В., Успенский Ю.П.

Сбор и обработка материала — Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А.

Статистическая обработка данных — Краснов А.А.

Написание текста — Барышникова Н.В.

Редактирование — Апрытина В.А., Петленко С.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Белковец А.В. Физиологическое и клиническое значение пепсиногенов желудка. *Клиническая медицина*. 2014;3:26-30.

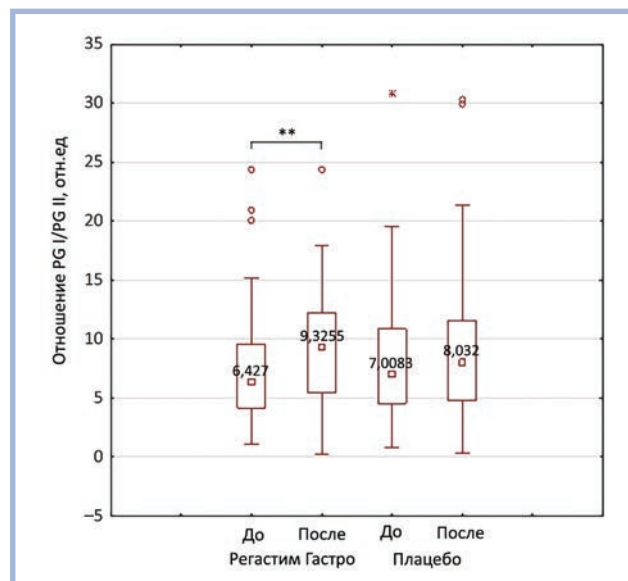


Рис. 4. Динамика изменения значений коэффициента PG I/PG II в процессе приема препарата Регастим Гастро и плацебо.

** — статистически значимые различия, $p < 0,01$.

Fig. 4. Dynamics of the PG I/PG II ratio in serum during the administration of the Regastim Gastro and placebo.

** — the statistically significant differences, $p < 0.01$.

это может быть следствием восстановления функциональной способности слизистой оболочки желудка на фоне лечения. Именно такая динамика серологических показателей наблюдалась на фоне приема стимулятора репарации Регастим Гастро. Следует также отметить, что препараты, способные стабилизировать или повысить соотношение концентраций пепсиноген I/пепсиноген II при атрофическом гастрите, можно рассматривать как потенциальные онкопротекторные средства. На основании полученных данных можно рекомендовать Регастим Гастро к включению в схемы лечения хронического атрофического гастрита различной этиологии.

Authors contribution:

Study design and concept — N.V. Baryshnikova, Yu.P. Uspensky

Data collection and processing — N.V. Baryshnikova, Yu.A. Fominykh

Statistical analysis — A.A. Krasnov

Text writing — N.V. Baryshnikova

Editing — S.V. Petlenko, V.A. Apryatina

The authors declare that they have no conflicts of interest.

2. *Гастропанель. Результаты теста.* Ссылка активна на 14.04.23. *Gastropanel'. Rezul'taty testa.* Accessed April, 14 2023. (In Russ.). <https://www.gastropanel.com/ru/professionals/interpretaciya>
3. Di Mario F, Koni E. *Noninvasive approach to the diagnosis of diseases of the upper gastrointestinal tract.* Area Qualita S.r.l, Vigrafica in Monza, Milano, Italy; 2015.
4. Richter C, Tanaka T, Yada RY. Mechanism of activation of the gastric aspartic proteinases: pepsinogen, progastricsin and prochymosin. *Biochemical Journal.* 1998;335 (Pt 3)(Pt 3):481-490. <https://doi.org/10.1042/bj3350481>
5. Lopes AI, Palha A, Lopes T, Monteiro L, Oleastro M, Fernandes A. Relationship among serum pepsinogens, serum gastrin, gastric mucosal histology and *H. pylori* virulence factors in a paediatric population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2006; 41(5):524-531. <https://doi.org/10.1080/00365520500337098>
6. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology.* 1982;83(1 Pt 2):204-209.
7. Маев И.В., Мельникова Е.В., Кашин С.В., Надежин А.С., Крюкова Т.В. Серологический скрининг предопухоловой патологии и раннего рака желудка. *Клиническая медицина.* 2008;86(11):43-48.
8. *Использование альфа-глутамил-триптофана для профилактики рака желудка у пациентов с хроническим атрофическим гастритом. Методические рекомендации.* Утверждены Комитетом по Здравоохранению Санкт-Петербурга. СПб. 2022. *Ispol'zovanie al'fa-glutamyl-triptofana dlya profilaktiki raka zheludka u pacientov s hronicheskim atroficheskim gastritom. Metodicheskie rekomendacii.* Utverzhdeny Komitetom po Zdravoohraneniyu Sankt-Peterburga. SPb. 2022. (In Russ.).
9. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Краснов А.А., Петленко С.В., Апрытина В.А. Влияние Регастим Гастро на восстановление кислотопродукции в желудке по данным суточной рН-метрии у больных хроническим атрофическим гастритом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;2(198):40-47. Uspenskiy Yu P, Baryshnikova NV, Krasnov AA, Petlenko SV, Apryatina VA. The effectiveness of Regasthim Gastro in restoring acid production in the stomach according to daily pH-metry in patients with chronic atrophic gastritis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2022;2(198):40-47. (In Russ.).

Поступила 16.03.2023

Received 16.03.2023

Принята к печати 20.04.2023

Accepted 20.04.2023