

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Домрачева Екатерина Владимировна

**Клинико-функциональные связи хронического панкреатита с хроническим
гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori***

14.01.28 – гастроэнтерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Сарсенбаева А.С.

Челябинск - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	33
2.1. Дизайн исследования.....	33
2.2. Методы подтверждения хронического панкреатита.....	38
2.3. Методы верификации инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	40
2.4. Методы диагностики хронического гастрита.....	42
2.5. Методы лечения.....	43
2.6. Методы статистического анализа.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
3.1. Анализ факторов риска у больных с хроническим панкреатитом.....	45
3.2. Характеристика клинической картины, изменений лабораторных показателей и данных инструментальных исследований.....	51
3.3. Анализ гастрина 17, пепсиногена I, пепсиногена II и морфологической картины слизистой желудка у больных хроническим панкреатитом	61
3.4. Характеристика генотипов <i>Helicobacter pylori</i>	74
3.5. Характеристика генотипов <i>Helicobacter pylori</i> во взаимосвязи с клиническими проявлениями хронического панкреатита, функциональным состоянием и структурными изменениями поджелудочной железы.....	78
3.6. Уровень интерлейкина-8 у больных с различными генотипами <i>Helicobacter pylori</i>	82
3.7. Уровень антител IgG к <i>Helicobacter pylori</i> у исследуемых больных.....	83
3.8. Анализ эффективности различных схем эрадикационной терапии.....	85
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	108
ВЫВОДЫ.....	123

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит (ХП) - это заболевание поджелудочной железы с плохим прогнозом, которое клинически характеризуется болью в животе, морфологически - камнями поджелудочной железы / кальцификацией, дилатацией и атрофией протоков и функционально - экзокринной и эндокринной недостаточностью поджелудочной железы [105, 121]. Хронический панкреатит является одной из важнейших тем современной гастроэнтерологии. Актуальность вопросов, касающихся диагностики и лечения хронического панкреатита, обусловлена, прежде всего, высокой распространенностью, особенно среди взрослых слоев населения (40-60 лет) [59,80]. Распространенность хронического панкреатита в России - 27,4-50 случаев на 100 тыс. населения [10, 13], в Японии - 45,4 случаев на 100 тыс. [84], во Франции - 16 на 100 тыс. человек [80]. Отмечается общемировая тенденция к ежегодному росту заболеваемости хроническим панкреатитом. Распространенность ХП в звене первичной медицинской помощи составляет 30,2 – 44,0 на 100 000 случаев [29]. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта доля хронического панкреатита – 5,1 – 9%. Отмечается высокая смертность от острых атак или осложнений хронического панкреатита [62]. Так, в течение первых 10 лет от момента первичного установления диагноза погибает до 20% пациентов, а через 20 лет – более 50% больных. ХП также известен как фактор риска развития рака поджелудочной железы [84, 126, 130]. В литературе имеются данные о том, что при 20-летнем стаже ХП риск рака ПЖ повышается в 5 раз [11,16]. К настоящему моменту назрела острая необходимость совершенствования диагностики и лечения хронического панкреатита. Ведется поиск новых методов устранения воспалительных процессов при ХП [67]. В морфогенезе хронического панкреатита важнейшая роль принадлежит фиброзу поджелудочной железы, точные механизмы которого изучены не полностью. Среди этиологических факторов ХП наиболее важными являются злоупотребление алкоголем, патология желчевыводящих путей, алиментарные факторы, травма поджелудочной железы, сосудистые поражения и ишемия поджелудочной железы, заболевания желудка,

гиперлипидемия, гиперкальциемия, лекарственные поражения поджелудочной железы, аутоиммунные механизмы развития, генетические мутации.

К настоящему времени имеются данные о возможном влиянии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на функцию поджелудочной железы и течение хронического панкреатита. Показано, что инфекция *H. pylori* способна вызывать хронический панкреатит в эксперименте [114]. Установлена высокая частота обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка у больных хроническим панкреатитом [4]. Некоторые исследователи наблюдали увеличение секреции кислоты в желудке у *H. pylori*-позитивных больных с хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы [27]. Ряд авторов отмечает положительный эффект антихеликобактерной терапии на панкреатическую секрецию у *H. pylori*-позитивных больных хроническим панкреатитом [7]. Имеются данные о том, что хронический панкреатит в стадии обострения сопровождается повышенной циркуляцией в периферической крови спектра антихеликобактерных антител, причем увеличение их содержания выражено в различной степени в зависимости от этиологического фактора хронического панкреатита [52]. Инфицирование *H. pylori* вызывает развитие неспецифического воспаления посредством активации сложной многоступенчатой системы цитокинов, реализующих провоспалительные эффекты на клеточном, тканевом, органном и системном уровнях, а также сопровождается гипергастринемией, приводя к гиперацидности содержимого двенадцатиперстной кишки, с одной стороны, и усилению выработки секретина и холецистокинин-панкреозимина, с другой, что увеличивает нагрузку на панкреатоциты и меняет состав секрета поджелудочной железы, приводя к воспалению и фиброзу панкреатоацинусов. Патогенные свойства бактерия *H. pylori* реализует посредством таких факторов патогенности и вирулентности, как вакуолизирующий цитотоксин (*VacA*), цитотоксический белок (*CagA*), а также посредством различных структур и компонентов – бактериальной оболочки, жгутиков, уреазы, липополисахарида, белков наружной мембраны и др. Влияние инфекции *H. pylori* на формирование и течение хронического панкреатита

изучено недостаточно. Научный и практический интерес представляют вопросы влияния вирулентности и патогенности различных штаммов *H. pylori* на функциональное состояние поджелудочной железы. Назрела необходимость уточнения клинической значимости последствий воздействия *H. pylori* и генотипических особенностей *H. pylori* у больных с ХП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-лабораторные и морфологические особенности у больных с хроническим панкреатитом и сопутствующим гастритом, ассоциированным с различными генотипами *H. pylori* для оптимизации лечения

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить роль факторов риска в формировании хронического панкреатита с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и исследовать спектр генотипов *H. pylori* методом иммуноблотинга у этих больных.
2. Оценить особенности клинической картины и лабораторные показатели у больных с хроническим панкреатитом с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом.
3. Исследовать уровень базального гастрина 17 и пепсиногенов в сыворотке крови, характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с хроническим панкреатитом под воздействием разных генотипов *H. pylori*.
4. Обосновать выбор и оценить эффективность схемы эрадикации *H. pylori* в комплексной терапии у больных с хроническим панкреатитом.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые проведен анализ серологических маркеров воспаления и атрофических изменений слизистой оболочки желудка у больных с хроническим панкреатитом во взаимосвязи со степенью тяжести структурных изменений и функциональной активности поджелудочной железы.

Впервые с помощью метода иммуноблоттинга определен спектр генотипов *H. pylori* у больных с хроническим панкреатитом с сопутствующим *H. pylori* - ассоциированным гастритом.

Новыми являются данные об особенностях клинической картины, функционального состояния и структурных изменений поджелудочной железы, закономерностях морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с хроническим панкреатитом и сопутствующим гастритом, ассоциированным с различными генетическими вариантами *H. pylori*.

Впервые разработан алгоритм ведения больных с хроническим панкреатитом, обосновывающий целесообразность включения эрадикации в комплексную терапию хронического панкреатита и выбор оптимальной схемы эрадикации инфекции *H. pylori*.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Формирование и течение хронического панкреатита происходит при сочетанном воздействии факторов риска с участием инфекции *H. pylori*.
2. Изменение уровня базального гастрина 17 у больных ХП с сопутствующим *H. pylori* – ассоциированным гастритом коррелируют со степенью тяжести морфологических изменений ПЖ и экзокринной недостаточностью ПЖ.
3. Колонизация слизистой оболочки желудка CagA-положительными штаммами *H. pylori* с экспрессией белков наружной мембраны p30 + p26 + p19 + p17, VacA-положительными штаммами с представлением мембранных белков p33 + p26 + p19 + p17, и штаммами, продуцирующими субъединицу А уреазы с белками p26 + p19 + p17 усугубляют течение ХП.
4. Выбор схемы эрадикации *H. pylori* у больных с ХП определяется генотипическим вариантом возбудителя.

Теоретическое значение работы состоит в уточнении внежелудочных эффектов *H. pylori* и механизмов патогенеза ХП, зависящих от генотипических свойств *H. pylori*, характера морфологических изменений слизистой оболочки

желудка, серологических маркеров воспаления слизистой оболочки желудка, изменений уровня полипептидных гормонов.

Практическая значимость работы заключается в том, что углубленное изучение генотипов *H. pylori* и их желудочных и внежелудочных эффектов позволяет оптимизировать комплексную терапию хронического панкреатита при наличии сопутствующего *H. pylori* - ассоциированного гастрита. Включение антихеликобактерной терапии в комплексное лечение хронического панкреатита, сопровождающегося *H. pylori* – инфекцией, демонстрирует положительный клинический эффект за счет уменьшения числа обострений хронического панкреатита в течение ближайшего года после эрадикации.

Положительный опыт позволяет рекомендовать к внедрению алгоритм комплексной терапии хронического панкреатита с сопутствующим *H. pylori* - ассоциированным гастритом в практику врачей гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики (семейной медицины).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время предположения о возможной роли *H. pylori* в патогенезе ХП крайне неоднородны и противоречивы. Теоретически связь *H. pylori* с ПЖ возможна, так как слизистая оболочка желудка и ткань ПЖ имеют «перекрестные» моменты функционирования и регуляции. Бактерия *H. pylori* посредством ряда факторов, таких как аммиак, липополисахариды и некоторых других, активирует лейкоцитарное звено и усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов. Это, в свою очередь, может влиять на функционирование ПЖ и течение заболеваний ПЖ.

В ряде работ показана возможная экстрагастральная персистенция *H. pylori*. На сегодняшний день в литературе есть сообщения о возможности персистенции *H. pylori* в желчевыводящей системе, что важно для уточнения патогенетических моментов билиарнозависимого панкреатита. Так, одними исследователями продемонстрировано поражение печеночной ткани в эксперименте [49]. Другие авторы указывают на обнаружение микроорганизма в желчи больных холециститом [48], и даже в желчных конкрементах [14, 97]. Вызывают большой научный интерес работы с попыткой выявления *H. pylori* высокочувствительным методом ПЦР в панкреатическом секрете [39]. Убедительных данных за потенциальную персистенцию в панкреатических протоках не получено, даже при носительстве *H. pylori* на СОЖ исследуемых больных. Исследования экзокреторной функции ПЖ не выявили различий среди *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных больных [90]. Учеными предпринимались попытки обнаружить последовательность ДНК бактерии *H. pylori* в панкреатическом соке у *H. pylori* – позитивных больных с ХП алкогольной этиологии, однако, результаты оказались отрицательными [39].

В 2009г авторы [144] изучали образцы ткани желчного пузыря у 68 пациентов, перенесших холецистэктомию гистологическим методом, методом ПЦР и посевом на среды для выявления *H. pylori*. Результаты ПЦР выявили ДНК *H. pylori* в 15 (22%) из 68 образцов. Однако, авторам не удалось установить четкую клиническую корреляцию полученных данных с заболеванием

желчевыводящих путей. Немного позже другими авторами [22] также удалось выявить *H. pylori* в гистологических образцах, полученных после холецистэктомии. Гистопатологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином и окраской по Гимзе. Бактерия *H. pylori* выявлена в 6% случаев (общее количество больных, включенных в исследование – 68). Важно понимание того, что существуют различия между результатами при анализе фиксированных формалином и залитых парафином образцов по сравнению с образцами свежих тканей, особенно в отношении длинных фрагментов ДНК (> 200 пар оснований). Так, например, в исследовании Sjödin S. et al [125] авторы идентифицировали ДНК *Helicobacter* в поджелудочной железе, печени, желудке и двенадцатиперстной кишке в образцах свежих тканей кошек, и только в желудке – в фиксированных формалином и залитых парафином образцах. Интересно, что ДНК энтерогепатических видов *Helicobacter* была обнаружена в 1/6 двенадцатиперстной кишки, 2/6 ободочной кишки и 1/6 поджелудочной железы кошек [123].

Убедительными представляются результаты недавнего мета-анализа Cen L. et al [30], показавшем, что инфекция *H. pylori* тесно связана с повышенным риском хронического холецистита и желчнокаменной болезни. Мета-анализ включил 18 исследований с участием 1544 участников и 1061 пациентов с хроническим холециститом и / или желчнокаменной болезнью. Инфекция *H. pylori* желчного пузыря была достоверно связана с повышенным риском хронического холецистита (ОШ = 3,022; 95% ДИ 1,889-4,815). Кроме того, анализ подгрупп из разных стран также показал положительную связь между позитивностью *H. pylori* и риском хронического холецистита и / или желчнокаменной болезни. В азиатском регионе ОШ составило 3,75 (95% ДИ 1,83-7,71) и неазиатском регионе - 2,25 (95% ДИ 1,29-3,89). Полученные данные чрезвычайно важны в отношении взаимосвязи инфекции *H. pylori* и билиарнозависимого хронического панкреатита.

В экспериментальных исследованиях [64] показано увеличение синтеза белка в ткани ПЖ и увеличение сывороточного гастрина в ответ на введение

NH₄OH в двенадцатиперстную кишку. Другие авторы [61] отметили снижение секреции амилазы в панкреатоацинусах крыс при воздействии вакуолизирующего цитотоксина *H. pylori*.

Manes G. и соавторами [90] была предложена гипотеза, согласно которой существует три возможных роли инфекции *H. pylori* при ХП: влияние микроорганизмов на патогенез и прогрессирование при идиопатических формах ХП, влияние инфекции *H. pylori* на экзокринную секрецию поджелудочной железы у лиц с ХП и возможность влияния ХП на физиологию желудочно-кишечного тракта и, как следствие, на колонизацию возбудителя. Manes G. и соавторы [91] провели исследование с целью оценки распространенности *H. pylori*-инфекции у больных с ХП и характера гастрита у этих пациентов. В исследование были включены 40 пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом: 40 пациентов с алкогольным циррозом печени и нормальной экзокринной функцией поджелудочной железы и 40 бессимптомных пациентов, не употребляющих алкоголь, соответствующих возрасту и полу, использованных в качестве контрольных субъектов. Всем больным была выполнена гастроскопия с забором пяти образцов биопсии из различных отделов желудка для гистологической оценки гастрита и выявления *H. pylori*. Распространенность инфекции *H. pylori* была сходной у субъектов с хроническим панкреатитом (38%), бессимптомных субъектов (28%) и циррозом печени (30%). Топография и экспрессия *H. pylori*-ассоциированного хронического гастрита также не отличались среди трех групп субъектов. У *H. pylori*-отрицательных субъектов наличие хронического антрального гастрита от умеренной до тяжелой степени было значительно чаще у пациентов с хроническим панкреатитом (40%), чем у пациентов с циррозом печени (18%) и у бессимптомных субъектов (14%) ($p < 0,05$). Не было обнаружено различий между тремя группами пациентов в отношении активности гастрита, атрофии и кишечной метаплазии в различных областях желудка. Степень хронизации гастрита не коррелировала с выраженностью недостаточности поджелудочной железы. Авторы заключили, что распространенность инфекции *H. pylori* не отличается у пациентов с хроническим

панкреатитом по сравнению с субъектами с алкогольным циррозом печени и с бессимптомными субъектами. Тяжелый *H. pylori*-негативный хронический гастрит чаще встречается у пациентов с хроническим панкреатитом. Авторы высказали предположение, что это хроническое воспаление слизистой оболочки желудка может способствовать определенным изменениям в физиологии желудка. Это наблюдение приводит нас к гипотезе, что помимо алкоголя существуют другие факторы, вероятно, связанные с ХП, и потенцирующие развитие хронического *H. pylori*-негативного гастрита у больных ХП.

Схожие результаты получены авторами Niemann T. и др. [100], наблюдавшими за больными с ХП на протяжении семи лет. Среди больных с ХП язву ДПК имели 27% больных за период наблюдения. Распространенность антител IgG к *H. pylori* составила 22% у пациентов с хроническим панкреатитом без язвы двенадцатиперстной кишки по сравнению с 27% с функциональными болями в животе. Распространенность антител IgG к *H. pylori* составила 60% у больных хроническим панкреатитом с сопутствующей осложненной язвой двенадцатиперстной кишки, по сравнению с 86% в контрольной группе с простой язвой двенадцатиперстной кишки. Из полученных данных авторы заключили, что инфекция *H. pylori* способствует, но не может быть единственной причиной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов с хроническим панкреатитом.

Jaworek J. и соавт. [64] изучали влияние NH_4OH на уровень гастрина в плазме и экзокринной секреции поджелудочной железы *in vivo* у собак с хроническими свищами поджелудочной железы и на секреторную активность изолированных ацинусов *in vitro*, полученных из поджелудочной железы крысы путем переваривания коллагеназы. Эффекты NH_4OH на высвобождение амилазы из ацинусов поджелудочной железы сравнивали с эффектами, полученными в результате простого подщелачивания этих ацинусов NaOH . NH_4OH , вводимый интрадуоденально в увеличивающихся концентрациях, приводил к увеличению выхода белка поджелудочной железы при заметном повышении уровня гастрина в плазме. NH_4OH , вводимый во время внутривенной инфузии секретина и

холецистокинина, снижает выход HCO_3^- и белка на 35% и 37% соответственно по сравнению с контролем, полученным с помощью инфузии секретина и холецистокинина в отдельности. Когда секреция поджелудочной железы стимулировалась обычным кормлением, то же количество NH_4OH , введенного внутривенно, уменьшало HCO_3^- и белковый ответ на 78% и 47% соответственно и не оказывало значительного влияния на гастрин в плазме после приема пищи. В изолированном ацинусе поджелудочной железы повышение концентрации NH_4OH вызывало зависимую от концентрации стимуляцию высвобождения амилазы. Простое подщелачивание NaOH инкубационной среды до pH 8,5 заметно стимулировало секрецию базальной амилазы из изолированного ацинуса поджелудочной железы, в то время как секреторный ответ этих ацинусов на стимуляторы секреции поджелудочной железы был значительно уменьшен. Выделение ЛДГ в инкубационную среду существенно не изменялось во всех тестах, что свидетельствует о том, что NH_4OH не вызывает видимых повреждений ацинусов поджелудочной железы, и это было подтверждено гистологическим исследованием этих ацинусов. Авторы пришли к выводам, что NH_4OH влияет на базальную и стимулированную секрецию поджелудочной железы, что чрезмерное выделение гастрина может быть причиной стимуляции секреции базального панкреатического фермента у животных, и что ингибирующее действие NH_4OH на стимулированную секрецию может быть опосредовано, по крайней мере частично, из-за подщелачивания панкреатической системы ацинусов.

Hamlet A. et al [55] изучали изменение постпрандиального pH луковицы двенадцатиперстной кишки до и после эрадикации *H. pylori*. С использованием pH-электрода в луковице двенадцатиперстной кишки, авторы определяли pH луковицы двенадцатиперстной кишки в течение 2 часов после приема пептона с pH 7,0 и 2,0 у 8 субъектов, инфицированных *H. pylori*, до и через 6 месяцев после эрадикации и у 8 *H. pylori* – отрицательных контрольных субъектов. Пациенты, инфицированные *H. pylori*, имели более быстрое опорожнение желудка, усиленное выделение гастрина и повышенную секрецию

кислоты, более высокую кислотную нагрузку двенадцатиперстной кишки и более низкий pH луковицы двенадцатиперстной кишки после приема пищи. Эти реакции пришли к норме после элиминации *H. pylori*. В исследовании показано, что *H. pylori* - инфицированные субъекты имеют повышенную и более длительную секрецию кислоты после приема пищи, частично вызванную нарушением подавления секреции кислоты с низким pH, высвобождением гастрина и опорожнением желудка, что приводит к увеличению нагрузки дуоденальной кислотой и пролонгированию низкого pH в двенадцатиперстной кишке.

Zavros Y. et al [146] изучали плотность D-клеток при воспалительном процессе и при гипергастринемии на лабораторных мышах. Авторы отметили уменьшение фундальных и антральных D-клеток после введения гастрин-17. В ходе исследования установлено, что гипергастринемия, вызванная воспалением, также приводит к снижению числа D-клеток.

Queiroz DM. et al [112] изучили влияние инфекции *H. pylori* на секрецию соматостатина и гастрина. Среднее содержание антрального соматостатина было значительно ниже у *H. pylori*-позитивных субъектов по сравнению с контрольной группой (0,69 против 1,31 нг / мг, $p = 0,007$). Концентрации как антрального, так и сывороточного гастрина были значительно выше у *H. pylori*-позитивных пациентов (30,1 против 14,8 нг / мг, $p = 0,008$; и 89,9 против 29,5 пг/мл, $p = 0,006$). После элиминации *H. pylori* антральный соматостатин увеличивался до нормального уровня (в среднем от 0,41 нг / мг до 1,10 нг / мг, $p = 0,016$). Сывороточный и антральный гастрин достоверно снизились. Эрадикация *H. pylori* также значительно увеличивала плотность антральных D-клеток (от 8 (5-22) до 15 (9-22) клеток на мм, $p = 0,031$) и снижала плотность G-клеток (с 138 (89-161) до 88 (33-121) клеток на мм, $p = 0,016$).

Таким образом, на сегодняшний день установлено, что воздействие бактерии *H. pylori* на D-клетки желудка сопровождается индукцией выработки соматостатина [102, 112], что влечет за собой увеличение плотности G-клеток в желудке и усилению синтеза гастрина. Ацидификация duodenum посредством

воздействия секретина приводит к стимуляции секреторной активности поджелудочной железы [55]. Кроме этого, гастрин обладает самостоятельным ЖК-подобным действием [127]. Важно отметить, что после успешно проведенной эрадикации *H. pylori* количество D-клеток в слизистой оболочке желудка возвращается к норме [112].

Неоднозначны данные о состоянии желудочной кислотной секреции у больных с ХП на фоне инфицирования *H. pylori*. Одними авторами определено усиление базальной и стимулированной секреции кислоты в желудке у пациентов с ХП – носителями *H. pylori* [27, 111], тогда как другими авторами получены данные о снижении постпрандиальной кислотопродукции у больных ХП [113].

Два важных механизма - гипергастринемия и подкисление двенадцатиперстной кишки вместе с перемещением микроорганизма или его токсинов в поджелудочную железу, были названы важными механизмами, с помощью которых инфекция *H. pylori* может оказывать влияние на прогрессирование острого панкреатита [90].

Губергриц Н. Б. и Остроухова И. Н. [4] наблюдали в своем исследовании высокую частоту обсемененности *H. pylori* у больных ХП (86,5 %), причем у всех исследуемых выявлены воспалительные и эрозивно-язвенные поражения желудка или двенадцатиперстной кишки. Данный факт, однако, может быть связан с высокой инфицированностью *H. pylori* в популяции России и Украины.

Savarino V. и соавт. [117] изучили не только распространенность инфекции *H. pylori* в группе больных хроническим панкреатитом, но и исследовали циркадную картину кислотности желудка. В исследование вошли 35 пациентов с хроническим панкреатитом, установленным при ЭРХПГ по кальцификатам поджелудочной железы или протоковым изменениям. Пациентам была проведена 24-часовая рН-метрия желудка с помощью миниэлектродов, расположенных в корпусе желудка. Профиль желудочной кислотности сравнивался с профилем 35 здоровых субъектов, сопоставимых по возрасту и полу. Инфекция *H. pylori* была диагностирована с помощью серологии. Авторы не выявили статистических различий в желудочном рН циркадного, ночного, дневного и постпрандиального

периодов между здоровыми субъектами и пациентами с хроническим панкреатитом. Распространенность инфекции *H. pylori* была довольно низкой (31%) у пациентов с ХП и схожей с аналогичной контрольной группы (37%), что, возможно, объясняется низкой распространенностью *H. pylori* в регионе, проводившем исследование.

Chen ТА. и соавторы [32], проспективно изучавшие характер изменений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у 197 больных с острым панкреатитом, предоставили данные о том, что у 65% больных группы наблюдения выявлены острые поражения слизистой желудочно-кишечного тракта. Авторы позиционировали выявленные изменения слизистой как панкреатит-ассоциированные поражения. Однако, авторам не удалось установить какие-либо закономерности между локализацией повреждений слизистой ЖКТ и этиологией панкреатита, тяжестью панкреатита, продолжительности пребывания больных в стационаре, возрастом больных и смертностью. Было сделано предположение, что *H. pylori*- инфекция может в некоторой степени влиять на прогрессирование острого панкреатита.

В 2011 году Lee и соавторы [79] изучали взаимосвязь между язвенной болезнью и острым панкреатитом. В исследование было включено 78 больных с острым панкреатитом. Среди них в 52,6% случаев была выявлена язвенная болезнь, и только у 13 из 41 больных с язвенной болезнью (31,7% случаев) была выявлена инфекция *H. pylori*. Авторы заключили, что язвенная болезнь ассоциируется с тяжелым острым панкреатитом по шкале APACHE II, и что для пациентов с тяжелым острым панкреатитом следует рассматривать лечение язвенной болезни.

Существуют работы, демонстрирующие значительное уменьшение притока крови к ПЖ и усилению ишемического повреждения pancreas после реперфузии при наличии *H. pylori* – инфекции в эксперименте на модели ишемического острого панкреатита. Среди возможных механизмов влияния *H. pylori* – инфекции на развитие острого панкреатита рассматриваются гиперацидность дуоденального содержимого, повышение секреции гастрина СОЖ, перемещение

токсинов *H. pylori* в протоки ПЖ, экспрессия липополисахаридов бактерии *H. pylori* с последующей активацией лейкоцитарного звена и усилением воспалительной реакции [90].

Warzecha Z. и соавторы [139] изучали влияние инфекции *H. pylori* на течение острого панкреатита на экспериментальной модели. У здоровых крыс вызывали висцеральную ишемию зажимом чревной артерии в течение 30 мин. После висцеральной ишемии выполняли инокуляцию CagA- и VacA-позитивным штаммами *H. pylori*. Четыре недели спустя, после полного восстановления от первичного ишемического повреждения, острый панкреатит вызывался ограничением кровотока поджелудочной железы в течение 30 минут с использованием микрососудистых зажимов. Крыс умерщвляли через 1 ч или 1, 3, 5, 10 и 21 день после удаления сосудистых зажимов. Инфекцию *H. pylori* оценивали с помощью теста на уреазу и гистологию желудка. Результаты исследования показали, что у *H. pylori*-негативных крыс ишемия с последующей реперфузией вызвала острый панкреатит, что проявлялось в снижении панкреатического кровотока и угнетении синтеза панкреатической ДНК, а также в повышении уровня амилазы в плазме, липазы, интерлейкина-1-бета и интерлейкина-10. Морфологические особенности ткани поджелудочной железы показали некроз, ярко выраженный отек, кровоизлияния и лейкоцитарную инфильтрацию. Максимальная интенсивность повреждения поджелудочной железы наблюдалась между 1-м и 3-м днем реперфузии, затем ткань поджелудочной железы подверглась регенерации. Инфекция *H. pylori* привела к значительному снижению панкреатического кровотока и обострению ишемии поджелудочной железы через 1 час, 3 и 5 дней после реперфузии. Плазменная амилаза у *H. pylori*-инфицированных крыс была значительно выше, чем у *H. pylori*-негативных животных через 1 час и 1 и 3 дня после ишемии, различия в концентрации плазменной липазы наблюдалось между 1-м и 3-м днем. Синтез ДНК у *H. pylori*-положительных крыс дополнительно снижался через 1 час и через 3 и 5 дней после ишемии. Также ишемия вызывала увеличение сывороточного интерлейкина-1-бета и интерлейкина-10, а морфологические

проявления панкреатита дополнительно усиливались инфекцией *H. pylori*. Авторы пришли к выводам, что *H. pylori*-инфекция усиливает тяжесть панкреатита, вызванного ишемией, увеличивает выработку провоспалительного интерлейкина-1-бета, а также усугубляет нарушения в микроциркуляции поджелудочной железы при остром панкреатите.

Отечественные авторы Гречушников В.Б. и др. [3] изучали состояние внешнесекреторной функции ПЖ у больных с ХП, инфицированных *H. pylori*. В исследование вошли 50 больных с ХП и 25 здоровых субъектов. Внешнесекреторную функцию ПЖ оценивали с помощью ИФА-эластазного теста. Инфекцию *H. pylori* верифицировали методом ИФА – определяли суммарные антитела к CagA-антигену *H. pylori*, а также определяли фрагменты ДНК *H. pylori* в биоптатах слизистой желудка и мононуклеарных клетках. Авторы выявили, что инфекция *H. pylori* не влияет на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы. Однако, достоверность полученных результатов вызывает сомнение при обращении к методике исследования. Из инструментальных методов верификации диагноза хронического панкреатита авторы базировались только на транадбоминальной ультразвуковой диагностике, обладающей, как известно, низкой специфичностью и чувствительностью.

Khan J. et al [68] изучали связь инфекции *H. pylori* с алкогольным острым панкреатитом. Исследование включало 50 пациентов с острым алкогольным панкреатитом, ранее не злоупотреблявших алкоголем, и 50 пациентов без панкреатита в анамнезе, но с аналогичным употреблением алкоголя, набранных из центра реабилитации алкоголя. Пациентам определяли уровень IgG к *H. pylori*, оценивали осложнения и длительность пребывания в стационаре. Серопозитивность *H. pylori* составила 10/50 (20%) в группе панкреатита и 15/50 (30%) в контрольной группе (статистически незначимо). Средняя продолжительность пребывания в стационаре у пациентов с панкреатитом составляла 7 дней, 11 дней для серопозитивных пациентов (диапазон 6-25), и 6 дней для серонегативных пациентов (диапазон 3-47), $p = 0,013$. Авторы также отметили, что у серопозитивных пациентов чаще отмечался тяжелый панкреатит,

4/10 (40%) против 6/40 (15%), ОШ 3,78 (95% ДИ 0,815-17,52), $p = 0,097$. Это исследование показало, что инфекция *H. pylori* не связана клинически значимо с развитием алкогольного панкреатита, однако инфекция *Helicobacter pylori* может быть связана с более длительным пребыванием в стационаре из-за более тяжелого заболевания, которое необходимо изучить у большей группы пациентов.

Al-Eryani S. et al [19] измеряли базальный и постпрандиальный уровни гастрина в плазме у пациентов с ХП, включая подгруппы пациентов с алкогольной, идиопатической, тяжелой и легкой степенью ХП, и сравнили их со здоровыми субъектами после эрадикации инфекции *H. pylori*. Базальный и постпрандиальный уровни гастрина были измерены у 30 пациентов с ХП (10 пациентов с алкогольной и 20 пациентов с идиопатическим ХП) и у 25 здоровых субъектов. Значительное повышение базального уровня гастрина было обнаружено только в подгруппе алкогольных ХП ($P < 0,05$) по сравнению со здоровыми субъектами. Значительное увеличение уровней гастрина в плазме после приема пищи ($P < 0,01$) было обнаружено при всех хронических панкреатитах по сравнению со здоровыми субъектами. Авторы показали, что в отсутствие инфекции *H. pylori* уровни гастрина в плазме значительно выше у пациентов с хроническим панкреатитом, чем у здоровых людей. Авторы предположили, что хронический алкоголизм, однако, не является единственным фактором, ответственным за повышение уровня гастрина в плазме у этих пациентов.

В настоящее время существует большое количество работ, позволяющих предположить потенциальную роль инфекции *H. pylori* в раке поджелудочной железы (экзокринной карциномы поджелудочной железы или аденокарциномы протоков поджелудочной железы). Высокий уровень смертности обусловлен диагнозом, который обычно делается на поздней стадии, и плохой реакцией на современные методы лечения [56, 57, 65, 88].

Lowenfels и соавторы [88] считают, что при ХП и при раке поджелудочной железы могут наблюдаться сходные патологические изменения желудочной ткани вследствие хронической *H. pylori*-инфекции.

Возможные механизмы для ассоциации между *H. pylori* и раком поджелудочной железы включают изменения в гастрине (повышенная секреция) и соматостатине (низкое количество антральных соматостатиновых клеток) вследствие *H. pylori*-ассоциированного гастрита [78,108,128,133], усиление синтеза ДНК, усиление образования компонентов N-нитрозосоединений (из-за чрезмерного роста бактерий), что может играть роль в иницировании процесса канцерогенеза [42,115,134].

Stolzenberg-Solomon RZ. и соавторы [128] исследовали связь носительства *H. pylori* с экзокринным раком поджелудочной железы. Уровни антител иммуноглобулина G к цельным клеточным *H. pylori* и антигенам CagA + измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Серопозитивность *H. pylori* составила 82% и 73% среди больных и контрольных субъектов соответственно. По сравнению с серонегативными субъектами, те, у кого были штаммы *H. pylori* или CagA +, имели статистически значимо повышенный риск рака поджелудочной железы (ОШ = 1,87 [95% ДИ = 1,05–3,34]; ОШ = 2,01 [95% ДИ = 1,09–3,70] соответственно).

Tham TC. и соавторы [133] изучали влияние инфекции *H. pylori* на плотность соматостатин-продуцирующих и гастрин-продуцирующих клеток антрального отдела желудка. До антихеликобактерной терапии и через 4 недели после лечения методом иммунного окрашивания авторы определяли плотность соматостатин-продуцирующих клеток слизистой антрального отдела желудка, а также уровни плазменного гастринина. Плотность соматостатин-продуцирующих клеток у пациентов без инфекции *H. pylori* до лечения была значительно выше, чем у пациентов с инфекцией *H. pylori* (медиана 57 (18-83) против 37 (6-80) клеток / мм) соответственно ($p < 0,05$). Плотность соматостатин-продуцирующих клеток увеличивалась после элиминации *H. pylori* (до лечения, в среднем 50 (15-72); после - 71 (39-107) клеток / мм) ($p < 0,05$), но не изменялась при персистирующей инфекции *H. pylori*. Плазменный гастрин уменьшился после элиминации *H. pylori* (до лечения, в среднем 70 (45-100); после лечения 30 (10-100) нг / л) ($p < 0,05$), но не изменился при персистирующей инфекции *H. pylori*.

Полученными данными авторы подтвердили теорию, что инфекция *H. pylori* приводит к снижению плотности соматостатин-продуцирующих клеток в антральном отделе желудка и, вследствие ослабления ингибирующего эффекта соматостатина на гастрин-продуцирующие клетки, приводит к повышению гастрина в плазме.

Аналогичные результаты получены и в других исследованиях. Park SM. et al [108] также изучали взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и количеством G-клеток и D-клеток в слизистой оболочке желудка. В исследование вошли больные язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с инфекцией *H. pylori* (37 больных, из них – 29 больных с язвами двенадцатиперстной кишки и 8 - с язвами желудка) и без нее (33 больных, из них - 22 больных с язвами двенадцатиперстной кишки и 11 - с язвами желудка). В этих двух группах определяли количество антральных G-клеток и D-клеток, соотношение G-клеток к D-клеткам и концентрации гастрина в сыворотке крови натощак. Концентрации гастрина в сыворотке крови измеряли с помощью радиоиммуноанализа. Биоптаты слизистой оболочки антрального отдела были исследованы с использованием иммуногистохимического окрашивания антителами, специфичными для гастрина и соматостатина, и количество G-клеток и D-клеток подсчитано на желудочную железу. Авторами установлено, что концентрация гастрина в сыворотке натощак была значительно выше у пациентов с инфекцией *H. pylori* по сравнению с пациентами без инфекции *H. pylori* ($80,3 \pm 23,5$ против $47,6 \pm 14,1$ пг / мл, $p < 0,001$). Количество G-клеток на желудочную железу было одинаковым у инфицированных и неинфицированных пациентов ($7,1 \pm 3,1$ против $7,3 \pm 3,9$ соответственно, $p > 0,5$). Количество D-клеток было значительно ниже у пациентов с инфекцией *H. pylori*, чем у неинфицированных пациентов как у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, так и у пациентов с язвенной болезнью желудка ($1,3 \pm 0,4$ против $2,5 \pm 1,6$ соответственно, $p < 0,001$). Отношение G-клеток к D-клеткам также было значительно выше у *H. pylori* - инфицированных пациентов по сравнению с неинфицированными пациентами при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ($5,7 \pm 2,7$ против

3,5 +/- 1,9 соответственно, $p < 0,001$). Полученные Park SM. и соавторами результаты убедительно свидетельствуют о том, что инфекция *H. pylori* вызывает уменьшение количества антральных D-клеток. Результирующее относительное ослабление ингибирующего действия D-клеток на G-клетки может быть причиной повышенной секреции гастрина в сыворотке у *H. pylori* – позитивных пациентов.

В 2011 году Trikudanathan G. и соавторы [134] провели мета-анализ, целью которого стала оценка риска инфекции *H. pylori* при возникновении рака поджелудочной железы. Анализу подверглись наблюдательные исследования, сравнивающие распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с раком поджелудочной железы и здоровыми субъектами (группа контроля), проведенные во взрослой популяции и опубликованные на всех языках до апреля 2010 года. Инфекция *H. pylori* была подтверждена серологическими исследованиями с использованием антиген-специфического иммуноферментного анализа. Критериям отбора соответствовали шесть исследований с участием в общей сложности 2335 пациентов. Была выявлена значительная связь между серопозитивностью *H. pylori* и развитием рака поджелудочной железы (ОШ 1,38 (95% ДИ 1,08-1,75); $p = 0,009$). При объединенном анализе трех исследований, оценивающих взаимосвязь между позитивностью в отношении цитотоксин-ассоциированного гена A (*CagA*) и раком поджелудочной железы, не было выявлено никакой существенной связи. Объединенные данные свидетельствуют о связи между инфекцией *H. pylori* и развитием рака поджелудочной железы.

Некоторые авторы [101] сделали попытку выяснить, связаны ли виды желудочного и кишечного *Helicobacter* с раком поджелудочной железы. Nilsson НО. и группой авторов [101] были исследованы пациенты с экзокринным раком поджелудочной железы ($n = 40$), нейроэндокринным раком ($n = 14$), множественной эндокринной неоплазией 1 типа ($n = 8$) и хроническим панкреатитом ($n = 5$). Другие доброкачественные заболевания поджелудочной железы ($n = 10$) и образцы нормальной поджелудочной железы ($n = 7$) были включены в качестве контроля. Образцы ткани поджелудочной железы анализировали с помощью *Helicobacter*-специфического ПЦР-анализа,

использовали денатурирующий градиентный электрофорез и секвенирование ДНК. Из подгруппы больных раком поджелудочной железы были проанализированы образцы ткани желудка и / или двенадцатиперстной кишки, а также ткани желчного пузыря и желчного протока. Образцы желчного пузыря и холедоха были включены в качестве контроля. Образцы желудка и двенадцатиперстной кишки были исследованы, чтобы проанализировать, может ли желудочный *Helicobacter* распространяться в поджелудочную железу у пациентов с раком поджелудочной железы. Образцы поджелудочной железы анализировали с помощью *Bacteroides*-специфической ПЦР для выявления транслокации местных кишечных микробов в больную поджелудочную железу. ДНК *Helicobacter* была обнаружена в поджелудочной железе (опухоли и / или окружающих тканях) у 75% пациентов с экзокринным раком, у 57% пациентов с нейроэндокринным раком, у 38% пациентов с множественной эндокринной неоплазией и у 60% пациентов с хроническим панкреатитом. Все образцы от других доброкачественных заболеваний поджелудочной железы и нормальной поджелудочной железы были отрицательными. В 33% случаев пациенты были *Helicobacter*-положительными в гастродуоденальных образцах. *Helicobacter bilis* был идентифицирован в 60% положительных гастродуоденальных проб. Все образцы желчного пузыря и желчного протока были отрицательны на *Helicobacter*. ПЦР-анализ *Bacteroides* был отрицательным для всех образцов поджелудочной железы. Полученные данные о частом обнаружении ДНК *Helicobacter* при раке поджелудочной железы, указывают на возможную роль *Helicobacter* в развитии хронического панкреатита и рака поджелудочной железы. Хроническая инфекция *H. pylori*, которая ассоциирована с выработкой провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, а также других медиаторов воспаления, может вызывать воспаление тканей. Следовательно, увеличение повреждения геномной ДНК и пролиферации клеток (аспекты, которые могут привести к инактивации генов-супрессоров опухоли), являются факторами, которые могут способствовать злокачественной трансформации клеток поджелудочной железы [101].

Влияние инфекции *H. pylori* на клетки рака поджелудочной железы человека стало целью исследования Takayama S и других [131]. Авторы измеряли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) секрецию интерлейкина-8 и фактора роста эндотелия сосудов раковыми клетками поджелудочной железы человека, которые культивировали совместно с *H. pylori*. Затем изучалась активность факторов пролиферации ядерного фактора-каппаВ (NF-каппаВ), активаторного белка-1 (AP-1) и сывороточного ответного элемента (SRE) раковых клеток поджелудочной железы человека при инфекции *H. pylori*. Также авторы исследовали секрецию белка CagA, ассоциированного с цитотоксином, в раковых клетках поджелудочной железы с помощью вестерн-блоттинга. Уровни секреции интерлейкина-8, фактора роста эндотелия сосудов и активность факторов пролиферации NF-каппаВ, AP-1 и SRE клеток поджелудочной железы человека увеличились в присутствии инфекции *H. pylori*. Кроме того, секреция CagA в раковые клетки поджелудочной железы была подтверждена вестерн-блоттингом. Авторы сделали вывод, что инфицирование *H. pylori* клеток поджелудочной железы человека может увеличивать злокачественный потенциал клеток поджелудочной железы, который, по-видимому, включает те же механизмы, что и клетки рака желудка [131].

В ряде эпидемиологических исследований изучалась связь между язвенной болезнью и риском развития рака поджелудочной железы. Результаты когортных исследований с большим количеством случаев рака поджелудочной железы и подробной информацией о типе пептической язвы (то есть язвенная болезнь желудка по сравнению с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки) выявили положительную связь с язвой желудка, но не язвой двенадцатиперстной кишки [25,87]. Хотя инфекция *H. pylori* связана с обоими типами язвенной болезни, язвы желудка связаны с низкой выработкой кислоты, тогда как язвы двенадцатиперстной кишки связаны с повышенной кислотностью; следовательно, уровни нитрозаминов выше у больных с язвами желудка и могут объяснить связь с риском рака поджелудочной железы. Низкая кислотность, однако, также

позволяет колонизировать другие бактерии, что может дать возможность бактериям полости рта проникнуть в желудок и кишечник [95].

В 2013 году Xiao M. и соавторы [141] предоставили результаты метаанализа связи между инфекцией *H. pylori* и развитием рака поджелудочной железы. Было включено 9 исследований с участием 3033 пациентов (1083 случая рака поджелудочной железы, 1950 контролей). Суммарное ОШ и 95% ДИ общего метаанализа всех включенных исследований составили 1,47 и 1,22-1,77, объединенные данные четырех высококачественных исследований составили ОШ 1,28 и 95% ДИ 1,01-1,63. ОШ из 5 исследованных штаммов CagA + составил 1,42, соответствующий 95% ДИ от 0,79 до 2,57. Сводные оценки анализа подгрупп, основанные на региональном распределении, следующие: европейская группа - ОШ 1,56 (95% ДИ 1,15-2,10); группа Восточной Азии - ОШ 2,01 (95% ДИ 1,33-3,02); группа Северной Америки - ОШ 1,17 (95% ДИ 0,87-1,58). Результаты метаанализа демонстрируют, что инфекция *H. pylori* значительно связана с развитием рака поджелудочной железы. Данная связь более очевидна в Европе и Восточной Азии, чем в Северной Америке. Штаммы CagA + *H. pylori*, по-видимому, не связаны с раком поджелудочной железы [141].

Полученные выводы не согласуются с результатами другого метаанализа, проведенного Wang Y. и др. в 2014 году [138]. В анализ вошли 9 исследований, в общей сложности 2049 случаев рака поджелудочной железы и 2861 контролей. Авторы не выявили значимой связи между инфекцией *H. pylori* и риском рака поджелудочной железы в суммарных значениях ОШ (ОШ = 1,06, 95% ДИ: 0,74-1,37). Результаты в западной подгруппе (ОШ = 1,14; 95% ДИ: 0,89-1,40) продемонстрировали гетерогенность с $I^2 = 6,6\%$, без значительной связи между *H. pylori* + и раком поджелудочной железы. В подгруппе восточных стран (ОШ = 0,62; 95% ДИ: 0,49- 0,76), $I^2 = 0$, предположили снижение риска рака поджелудочной железы у *H. pylori*-позитивных субъектов. Одновременно в 7 исследованиях изучались штаммы CagA + (ОШ = 0,84; 95% ДИ: 0,63- 1,04), $I^2 = 36\%$ с использованием метода случайного эффекта. Показано, что CagA + может снизить риск рака поджелудочной железы у восточных субъектов (ОШ = 0,66;

95% ДИ: 0,52-0,80), у западных субъектов связь не была статистически значимой (ОШ = 0,95, 95% ДИ: 0,73-1,16).

Неоднозначные результаты получены в исследовании Lindkvist B. et al [85]. Авторы изучали когорты по годам рождения (1921–1949 гг.) жителей Мальмы, Швеции (всего участвовало 33 346 субъектов). Случаи рака поджелудочной железы ($n = 87$) были сопоставлены с контрольной группой ($n = 263$) с учетом возраста, пола и времени первоначального исследования в качестве соответствующих переменных. Серологию *H. pylori* анализировали в сохраненных образцах сыворотки с использованием иммуноферментного анализа. В ходе исследования авторами установлено, что серопозитивность *H. pylori* не была связана с раком поджелудочной железы в общей когорте (скорректированное ОШ 1,25; 95% ДИ (0,75–2,09)). Тем не менее, статистически значимая связь была обнаружена у никогда не курящих (ОШ 3.81; 95% ДИ (1.06–13.63) с поправкой на потребление алкоголя), а пограничная статистически значимая связь была обнаружена у субъектов с низким потреблением алкоголя (ОШ 2.13; 95% ДИ (0.97–4.69) с учетом курения). Авторы пришли к выводу, что в общей когорте не было обнаружено никакой связи между инфекцией *H. pylori* и риском развития рака поджелудочной железы. Однако у тех, кто никогда не курил, и у субъектов с низким уровнем потребления алкоголя, положительная серология *H. pylori* была связана с повышенным риском рака поджелудочной железы. Данные выводы следует интерпретировать осторожно из-за ограниченного числа случаев в этих подгруппах.

Недавнее исследование, выполненное Ai F., Hua X., Liu Y. et al [17], было также посвящено изучению того, как инфекция *H. pylori* коррелирует с раком поджелудочной железы. В исследуемую группу были включены 56 пациентов с раком поджелудочной железы, поступивших на стационарное лечение в течение одного календарного года. Авторы измеряли концентрацию *H. pylori*-специфических антител-иммуноглобулинов классов G и M, определяли уровень антител IgG к CagA-антигену *H. pylori*. Полученные в группе наблюдения показатели сравнивали с соответствующими показателями контрольной группы

(60 здоровых субъектов). Уровень заражения *H. pylori* в группе наблюдения составил 64,29%, а в контрольной группе - 46,67%. Авторы показали, что уровень инфекции *H. pylori* в группе наблюдения был статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Положительный показатель анти-CagA-*H. pylori* в группе наблюдения составил 38,88%, а в контрольной группе - 21,53%, что значимо ниже ($p < 0,05$). Возникновение инфекции *H. pylori* у пациентов с раком поджелудочной железы также положительно коррелировало с анамнезом курения и хроническим панкреатитом ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что инфекция *H. pylori* является одним из факторов риска развития рака поджелудочной железы, и пациенты с CagA- *H. pylori* позитивным статусом имеют более высокий риск рака поджелудочной железы и предположили, что профилактика и лечение инфекции *H. pylori* будет важна для профилактики и лечения рака поджелудочной железы.

Интересными представляются опубликованные в апреле 2019г данные японского исследования [58], в ходе которого наблюдались 20 116 пациентов, зарегистрированных в Японском Центре общественного проспективного исследования. Авторы выделили когорту серопозитивных по *H. pylori* пациентов и пациентов с атрофическим гастритом. Наличие инфекции *H. pylori* и статус атрофического гастрита определяли серологически, используя образец крови, взятый во время профилактических осмотров. За 320 470 человеко-лет наблюдения было выявлено 119 случаев рака поджелудочной железы. Статически значимого увеличения или снижения риска рака поджелудочной железы не наблюдалось для статуса *H. pylori* и атрофического гастрита независимо или в комбинации. В модели с поправкой на несколько переменных авторы наблюдали незначительное снижение риска среди тех, кто имел атрофический гастрит, но был серонегативный по *H. pylori* (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,31–1,03). В стратифицированном анализе авторы наблюдали статистически значимый повышенный риск рака поджелудочной железы для пациентов с атрофическим гастритом (ОШ 3,64, 95% ДИ 1,37–9,66) и пациентов с атрофическим гастритом без *H. pylori* инфекции или атрофическим гастритом с *H. pylori* инфекцией (ОШ

5,21, 95% CI 1,14–23,87) среди курильщиков. Показано, что у некурящих во всех категориях атрофического гастрита и серопозитивности *H. pylori* снижение риска статистически незначимо. Авторам не удалось установить статистически значимую взаимосвязь между инфекцией *H. pylori*, статусом атрофического гастрита и статусом курения. Авторы пришли к выводу, что серопозитивность по *H. pylori* и атрофический гастрит, по отдельности или в комбинации, не связаны с риском развития рака поджелудочной железы в общей японской популяции. Среди курильщиков риск рака поджелудочной железы увеличивался при атрофическом гастрите, независимо от статуса инфекции *H. pylori*.

Круг научных интересов современной гастроэнтерологии не ограничивается поисками связи *H. pylori* с раком поджелудочной железы. Большое количество работ публикуется по перекрестным механизмам патогенеза инфекции *H. pylori* и аутоиммунного панкреатита. Данные, предоставленные разными авторами, носят противоречивый характер.

Chang MC. et al [31] изучали частоту пептической язвы, ассоциацию пептической язвы с *H. pylori* и гаплотипом промотора TNF-альфа-хозяина при аутоиммунном панкреатите и не аутоиммунном хроническом панкреатите. 153 пациентам (40 больных с аутоиммунным панкреатитом и 113 больных с не аутоиммунным хроническим панкреатитом) была выполнена эзофагогастродуоденоскопия, определен статус инфекции *H. pylori*, а также генотипирование и сборка 5-локусного гаплотипа промотора TNF-альфа. Авторы проанализировали корреляцию между клиническими характеристиками, эндоскопическими данными, статусом инфекции *H. pylori* и полиморфизмом и гаплотипом промотора TNF-альфа. Частота язвенной болезни желудка была выше у пациентов с аутоиммунным панкреатитом по сравнению с пациентами с не аутоиммунным хроническим панкреатитом (22,5% против 4,4%, $p = 0,001$). Язва двенадцатиперстной кишки была более распространенной, чем язва желудка, как у пациентов с аутоиммунным панкреатитом, так и у пациентов с не аутоиммунным ХП. Не было различий в положительном статусе полиморфизма / гаплотипа промотора *H. pylori* и TNF-альфа. Авторы заключили, что

положительный статус *H. pylori* и чувствительность промотора TNF-альфа хозяина не могут объяснить патогенез высокой распространенности язвы желудка и патогенез аутоиммунного панкреатита.

Авторы Shinji A. et al [122] исследовали 23 пациента с аутоиммунным панкреатитом, перенесших ЭРХПГ при механической желтухе. Группу контроля составили 230 здоровых пациентов, сопоставимых по возрасту и полу. Чтобы прояснить гистопатологические различия, обнаруженные между этими двумя группами, гистопатологические данные (система Сиднея) и иммуногистохимия каждого подкласса IgG сравнивались между 8 пациентами с аутоиммунным панкреатитом и язвой желудка и 23 контрольными пациентами с язвой желудка, у которых были также получены образцы биопсии. Язвенная болезнь желудка была обнаружена значительно чаще у пациентов с аутоиммунным панкреатитом по сравнению с контрольными пациентами (34,8% против 13,5%; $p = 0,007$). Не было значительного различия между группами в отношении частоты других поражений ЖКТ. Четыре из 8 язв желудка у пациентов с аутоиммунным панкреатитом были линейными, с длинной осью, перпендикулярным резцом на малой кривизне желудка. Оценка активности поражений желудка была значительно ниже у пациентов с аутоиммунным панкреатитом по сравнению с контрольными пациентами (средний балл 0,38 против 1,08; $p = 0,012$). Не было никаких существенных различий в гистопатологических результатах в отношении показателей воспаления, атрофии, метаплазии или *H. pylori* между двумя группами. Клетки плазмы, несущие IgG4, были значительно более многочисленными в образцах слизистой желудка у пациентов с аутоиммунным панкреатитом по сравнению с таковыми у контрольных пациентов (средний балл 1,75 против 0,39; $p = 0,0008$). Авторы сделали вывод о том, что аутоиммунный панкреатит тесно связан с язвой желудка и обильной инфильтрацией плазматических клеток, несущих IgG4.

Среди механизмов, посредством которых *H. pylori* может вызывать аутоиммунный хронический панкреатит, наиболее важным на сегодняшний день рассматривается молекулярная мимикрия между бактериальными антигенами и

человеческими антигенами. Согласно концепции Kountouras et al. [73], бактериальные белки теплового шока (Hsps), в частности Hsp-60 или Hsp-70 *H. pylori*, могут представлять собой основные антигены-мишени, ответственные за молекулярную мимикрию, вызывающую аутореактивность между этим микроорганизмом и иммунной желудочной тканью хозяина, вероятно, отвечая за гуморальный и / или клеточный (Т-клеточный) ответ против этих белков и, следовательно, влияя на патогенез аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный панкреатит [73].

Guarneri и соавторы [51] сообщили о существовании двух молекул, возможно участвующих в молекулярной мимикрии (человеческая карбоангидраза II и карбоангидраза *H. pylori*), гомологичных молекуле HLA DRB1*0405, о которых сообщалось ранее как о факторе риска развития аутоиммунного панкреатита [70]. Учитывая это и важность альфа-карбоангидразы *H. pylori* для колонизации желудка, иммунный ответ хозяина против этой молекулы микроорганизма может превратиться в аутоантиген карбоангидразы-II, способствующий появлению аутоиммунного панкреатита у генетически предрасположенных людей [33,70]. Кроме того, антигены HLA-DR экспрессируются на клетках протока поджелудочной железы, а также на CD4 +, что предполагает аутоиммунный механизм, участвующий в воспалении [92,103], и в сочетании с апоптозом эпителиальных клеток может быть усилено инфекцией *H. pylori*, имея важное значение для развития аутоиммунного панкреатита [73].

Кроме того, некоторые исследования указывают на то, что апоптоз является механизмом гибели клеток при нескольких важных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанных с *H. pylori*, и при экстрадигестарных расстройствах. Эти исследования выдвинули гипотезу, что *H. pylori* может изменить экспрессию некоторых генов, в том числе генов, кодирующих факторы роста, факторы транскрипции и белки апоптоза, среди прочего, способствуя развитию как желудочно-кишечных, так и внепищеварительных заболеваний. Кроме того, некоторые факторы вирулентности *H. pylori*, такие как уреаза, могут вносить вклад в апоптоз клеток, вероятно, в активацию Т-клеток [73]. Наконец,

кроме того, изменения микроциркуляции, вызванные инфекцией *H. pylori* через агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, могут способствовать усилению повреждения поджелудочной железы [40,70, 104].

В качестве антигена, запускающего аутоиммунный панкреатит, был предложен также плазминоген-связывающий белок *Helicobacter pylori*. В 2017 году опубликованы данные Culver EL et al [35], исследовавших воздействие инфекции *H. pylori*, реакцию цитокинов и иммунологическую память на плазминоген-связывающий белок *H. pylori* в когорте IgG4-зависимых заболеваний в Великобритании. У 55 пациентов с IgG4-зависимыми заболеваниями и 52 пациентов контрольной группы с аутоиммунными или воспалительными состояниями с повышенным сывороточным IgG4, были получены клинические и эндоскопические доказательства пептической язвы, серологического воздействия *H. pylori* и определен уровень IgG4 в сыворотке крови. Ткани желудка и двенадцатиперстной кишки были тестированы на *H. pylori* и иммуноокрашены на IgG4. 85% пациентов с IgG4-зависимым заболеванием имели патологию поджелудочной железы и / или желчевыводящих путей, 89% имели внепанкреатические проявления и 84% имели повышенный уровень сывороточного IgG4. Клиническая диспепсия (35,2%), гастрит (58%), язвенная болезнь желудка (7,4%) и колонизация *H. pylori* (24%) у пациентов с IgG4-зависимым заболеванием были сопоставимы с контрольной группой. При IgG4-зависимом заболевании ткань желудка содержала хронический воспалительный инфильтрат с низким уровнем IgG4 + в плазме клеток (<10 / HPF; диапазон 1-4 / HPF), а в образцах двенадцатиперстной кишки - повышенный уровень IgG4 (> 10 / HPF; диапазон 7 -54) по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Th1 и Th2 цитокиновый ответ и иммунологическая В-клеточная память на плазминоген-связывающий белок *H. pylori* не различались между IgG4-зависимым заболеванием и контрольной группой. Авторы пришли к выводу, что плазминоген-связывающий белок *H. pylori* не может выступать в качестве микробного антигена в случае IgG4-зависимой патологии.

Исследования по распространенности инфекции *H. pylori* у больных с различными вариантами хронического панкреатита, влиянию *H. pylori* на желудочную моторику и кислотопродукцию, а также изучение секреции гастроинтестинальных гормонов при *H. pylori*-позитивном статусе у больных с различными патологиями поджелудочной железы ведутся с момента открытия *H. pylori* и признания патогенной роли микроорганизма в заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. С развитием молекулярно-генетических методов исследований стало возможным изучить некоторые механизмы аутоиммунного панкреатита и рака поджелудочной железы у больных с *H. pylori* – инфекцией [137], что открывает перспективы раскрытия этиопатогенетических моментов при идиопатических формах ХП. Но, несмотря на многочисленные исследования в этой области, проведенные *in vitro* и *in vivo*, данных все еще недостаточно для однозначного подтверждения негативного влияния *H. pylori* на течение заболеваний ПЖ. Немногочисленные эпидемиологические исследования не позволяют однозначно оценить масштаб данной взаимосвязи в различных странах. Результаты проведенных в России клинических исследований [6], показали более быстрое купирование болевого абдоминального синдрома и уменьшение средних сроков госпитализации при включении антихеликобактерной терапии в комплексную схему лечения при обострении ХП, а также противорецидивный эффект эрадикационной терапии у ряда больных ХП. Для получения однозначных выводов требуется пролонгированное наблюдение за обследованными больными.

Таким образом, в настоящее время многими учеными продолжается настойчивый углубленный поиск подтверждений теоретически возможных взаимосвязей между инфекцией *H. pylori* и функциональным состоянием ПЖ. Единого мнения, подкрепленного убедительными доказательствами, по вопросам возможного участия *H. pylori* в функционировании и формировании патологических изменений на уровне ПЖ на данный момент нет.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

На базе кафедры Терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2013 по 2019г было проведено комплексное клинико-лабораторное исследование больных с хроническим панкреатитом и больных с сопутствующей инфекцией *H. pylori*. Лица, принявшие участие в исследовании, являлись амбулаторными пациентами медицинского гастроэнтерологического центра.

Обследование больных проводилось при их согласии с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией (2003г).

Для реализации поставленных задач проведено наблюдательное сравнительное исследование (случай-контроль). Генеральную совокупность составили 230 человек с хроническим панкреатитом и с хроническим гастритом, наблюдавшиеся у гастроэнтеролога (1 этап исследования). Основную группу на 2 этапе исследования представляли больные с хроническим панкреатитом с сопутствующей инфекцией *H. pylori* (88 человек), группу контроля - больные с хроническим панкреатитом без сопутствующей *H. pylori*-инфекции (32 человека). На 3 и 4 этапе исследования в основную группу включены 63 больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, в группу контроля - больные с хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом без хронического панкреатита (45 человек) для оценки эффективности лечения.

В нашем исследовании нозологические единицы соответствовали следующим рубрикам Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1995г.):

хронический панкреатит (K.86.0 и K86.1);

хронический поверхностный гастрит (K 29.3);

хронический атрофический гастрит (K29.4).

В работе использованы следующие классификации:

1. Классификация хронического панкреатита по Я.С. Циммерману (2007).
2. Многофакторная классификация хронического панкреатита M-ANNHEIM (A.Schneider и соавт., 2007).
3. Кембриджская классификация хронического панкреатита (1983).
4. Международная классификация гастрита (Хьюстон, 1994).

Критерии включения в исследование

1. Возраст пациентов от 20 до 65 лет. Пациенты более старшего возраста не включались в исследование с целью минимизации вероятности ассоциации с сопутствующими заболеваниями, требующими дополнительного приема препаратов, способных повлиять на течение основного заболевания, а также на эффективность проводимого лечения.
2. Отмеченные в первичной медицинской документации на момент обращения анамнестические данные и клинические проявления хронического панкреатита (регулярное употребление алкоголя и/или табакокурение, и/или доказанная патология билиарного тракта, документированный эпизод острого панкреатита в анамнезе, характерный болевой абдоминальный синдром, признаки секреторной и экскреторной недостаточности поджелудочной железы)
3. Отмеченные в первичной медицинской документации или имеющиеся на момент обращения клинические проявления диспепсии и морфологически подтвержденные признаки хронического гастрита.
4. Пациенты с H. pylori положительным статусом, не получавшие эрадикационную терапию.

Критерии исключения из исследования

1. Клинико-инструментальные признаки острого панкреатита, аутоиммунного панкреатита;
2. Указание в анамнезе на наличие язвенной болезни желудка и/или ДПК; острые язвы и/или эрозии гастродуоденальной зоны любой этиологии;

3. Состояние после резекции желудка или гастрэктомии, резекции тонкой кишки, холецистэктомии (в ближайшем послеоперационном периоде - до 28 дней)
4. Любые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистая, печеночная или почечная недостаточность, сахарный диабет и др.).
5. Опухолевые (злокачественные) заболевания органов пищеварения и других локализаций, химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе.
6. Наличие в анамнезе данных о проводимой ранее эрадикационной терапии.

На первом этапе исследования в группу вошли 127 мужчин и 103 женщины. Соотношение мужчин и женщин составило 1,23:1. Средний возраст больных – $51,9 \pm 10,9$ лет. Средний возраст мужчин $51,7 \pm 10,1$ года, женщин $52 \pm 11,5$ лет, без достоверных различий. Во время осмотра проводилось анкетирование пациентов с целью изучения жалоб, факторов риска развития ХП и их обследование неинвазивными методами для выявления инфекции *H. pylori* методом ИФА и уреазным дыхательным методом.

На втором этапе исследования была сформирована выборочная совокупность из группы пациентов первого этапа исследования: 88 больных с рецидивирующим течением ХП и с положительным результатом двух тестов на наличие *H. pylori*, не получавших эрадикационную терапию (мужчин – 46 чел, средний возраст $48,8 \pm 8,1$ лет и женщин – 42 чел, средний возраст $48,9 \pm 7,7$ лет). Группу контроля представляли больные с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита (32 человека: 17 мужчин, средний возраст $52,8 \pm 9,4$ лет и 15 женщин, средний возраст $46,3 \pm 8,9$ лет) .

На третьем этапе пациентам проведено уточняющее исследование с целью выявления сопутствующих заболеваний, оценки состояния СОЖ и ДПК и иммуноблоттинг антител к *H. pylori* для определения спектра неспецифичных и специфичных генов *H. pylori*, изучение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови. Исследуемую группу на третьем этапе исследования представляли 63 пациента с хроническим панкреатитом (26 женщин, средний возраст $48,0 \pm 7,7$ лет и 37

мужчин, средний возраст $50,8 \pm 7,8$ лет); группу контроля - 45 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*-инфекцией без хронического панкреатита (25 женщин, средний возраст $49,8 \pm 7,8$ лет и 20 мужчин, средний возраст $45 \pm 7,4$ лет). На данном этапе исследования проводилась рандомизация методом случайных чисел, в результате были сформированы две группы больных (группа А – 54 чел. и группа В – 54 чел.) для анализа эффективности терапии.

Критерием отбора пациентов было наличие у них рецидивирующего течения ХП и сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита с наличием показаний к эрадикационной терапии. Пациенты в сравниваемых группах А и В были сопоставимы по полу, возрасту, численности, факторам риска, сопутствующей патологии, характеристикам генов *H. pylori*. В группу А вошли 29 пациентов с ХП и 25 пациентов с ХГ без ХП. В группу В вошли 34 пациента с ХП и 20 пациентов с ХГ без ХП. Пациенты группы А получали стандартную 10-дневную тройную эрадикационную терапию 1 линии (ЭТ-I): рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут+амоксциллин 2000мг/сут. Пациенты группы В получали 10-дневную эрадикационную тройную терапию 1 линии с включением висмута трикалия дицитрата (ЭТ-I+ВТД): рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут+амоксциллин 2000мг/сут + висмута трикалия дицитрат 480мг/сут. Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и генетическому разнообразию *H. pylori*.

Оценка эффективности эрадикационной терапии проводилась в ближайшие сроки через 4-6 недель и через один год. Критериями оценки служили данные контрольной гастроскопии с биопсией СОЖ, динамика IgG антител к *H. pylori*.

На четвертом этапе исследования проводилась оценка результатов лечения через 1 год - по количеству случаев успешной эрадикации *H. pylori*, рецидивов ХП и осложнений, а также разработка мероприятий по вторичной профилактике ХП и оценка эффективности комплексного лечения.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

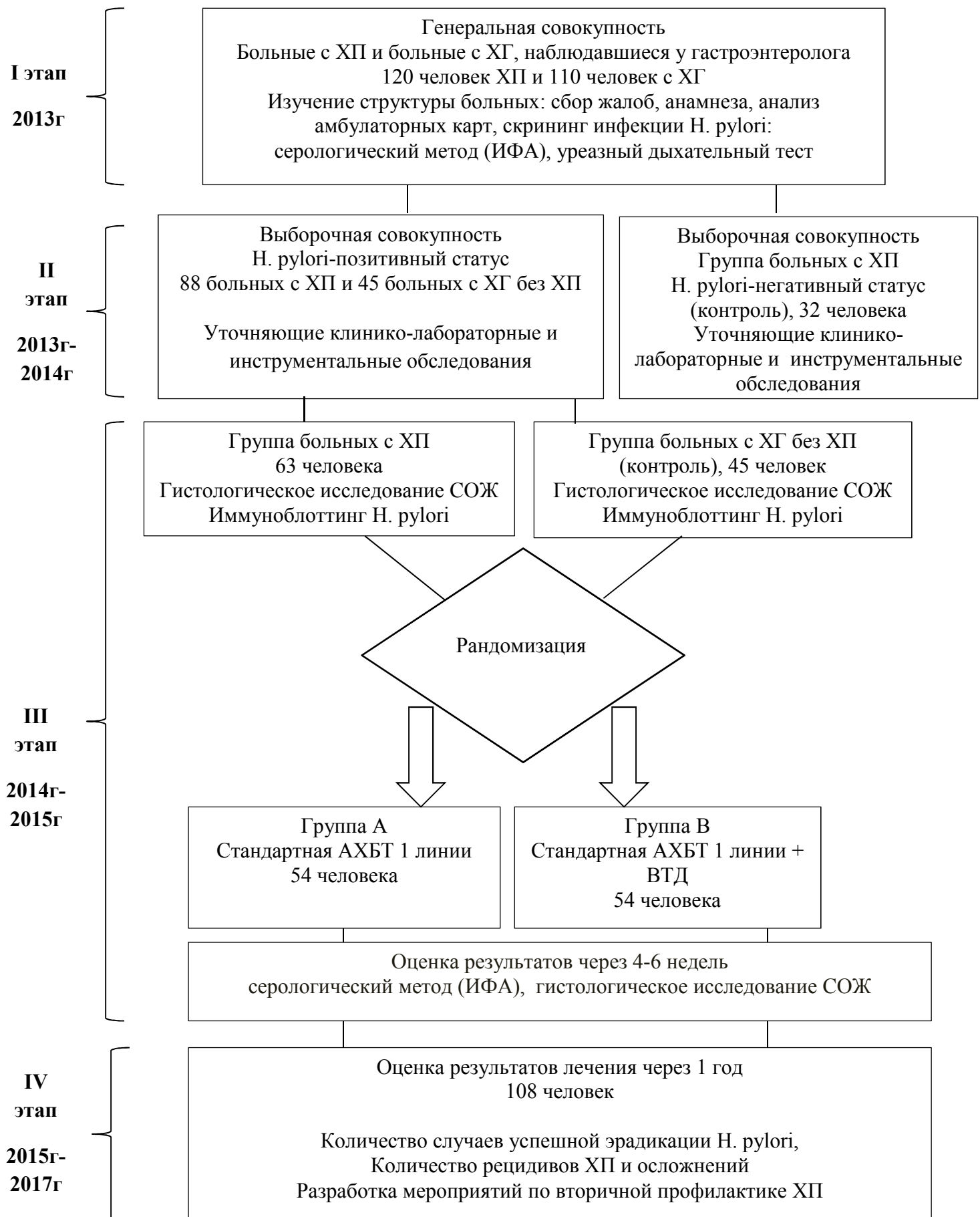


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Методы подтверждения хронического панкреатита

1) Клиническая картина

Анализировались симптомы (жалобы), свидетельствующие о возможном наличии ХП – болевой абдоминальный синдром, вздутие живота (метеоризм), частота стула (диарея) и характер стула (стеаторея), снижение массы тела. Жалобы оценивались при первичном обращении, что и являлось поводом для включения в исследование. Для анализа учитывалась длительность анамнеза заболевания, характер течения и частота персистирования симптомов. Для объективной оценки выраженности болевого синдрома использована условная балльная система (Москалева А.Н., 2012), представленная в таблице 1.

Таблица 1 – Балльная система оценки выраженности болевого синдрома

Выраженность болевого абдоминального синдрома в баллах	Расшифровка баллов
1 балл	минимальные боли постоянные или эпизодические, не требующие анальгетиков, не нарушающие сон.
2 балла	умеренные, непостоянные боли, требующие эпизодического применения ненаркотических анальгетиков.
3 балла	несильные постоянные боли или сильные непостоянные, постоянный прием анальгетиков, иногда наркотических; нарушение сна; возможны периоды некоторого облегчения.
4 балла	постоянные сильные боли с постоянным приемом наркотических анальгетиков, с минимальными периодами облегчения или без них.

Также учитывались анамнестические данные о перенесенном (документированном) раннее ОП, доказанной ранее органической патологии желчевыводящих путей, употреблении алкоголя, суррогатов алкоголя и курение. Основанием для определения факторов риска хронического панкреатита послужила многофакторная классификация хронического панкреатита M-ANNHEIM (A.Schneider и соавт., 2007).

2) Лабораторно-инструментальное подтверждение диагноза ХП

1. *Биохимический анализ крови.* Учитывались показатели билирубина общего и прямого, гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфотазы (ЩФ), амилазы, холинэстеразы, липазы. Оценивались уровень общего белка крови, альбумина, ферритина и других белков, характеризующих висцеральный пул белков и степень трофологической недостаточности.

2. *Иммуноферментный метод определения эластазы-1 в кале.*

Для оценки ВПЖ условно использовали уровни содержания панкреатической эластазы-1 в кале:

- от 200 до 500 и более мкг/г кала - нормальная внешнесекреторная функция ПЖ;
- от 100 до 200 мкг/г кала - экзокринная недостаточность средней и легкой степени;
- менее 100 мкг/г кала - экзокринная недостаточность тяжелой степени.

3. *МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием* проводилось всем больным для оценки изменений структуры ПЖ.

К легкой степени ХП относили следующие признаки (2 и более):

- размеры ГПП 2–4 мм;
- увеличение размеров ПЖ (менее двух норм);
- гетерогенность паренхимы ПЖ

К умеренно тяжелому ХП относили следующие признаки:

- наличие мелких полостей (менее 10 мм)
- неравномерность диаметра протоков ПЖ

- очаговый острый панкреатит
- повышенная эхогенность стенки протоков ПЖ
- неровность контуров ПЖ

К тяжелому ХП относили вышеперечисленные признаки и один или более признаков из следующих:

- наличие больших полостей (более 10 мм);
- увеличение ПЖ более 2 норм;
- дефекты наполнения внутри протоков или камни;
- обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра;
- поражение соседних органов.

2.3. Методы верификации *H. pylori*-инфекции

1) Морфологический способ диагностики

Гастроскопия выполнялась аппаратами Olympus GIF-E, Pentax FG-29V (Япония). Во время ЭГДС пациентам выполнялась биопсия 2х точках из антрального отдела желудка на расстоянии 2-3 см от привратника и со средней трети тела желудка по большой и малой кривизне. Для выявления *H. pylori* тканевые срезы окрашивались 0,1% водным раствором метиленового голубого. Степень обсемененности *H. pylori* оценивали согласно критериям Аруин Л.И. с соавт. (1993).

*2) Серологический метод определения концентрация антител к *H. pylori* IgG.*

Методом иммуноферментного анализа определяли уровень антител IgG к *H. pylori* в сыворотке пациентов. Результат выдавался в количественном варианте (единица измерения Ед/мл). Трактовка результата проводилась с учетом рекомендаций лаборатории.

Референсные значения уровня антител IgG к *H. pylori* в сыворотке:

- < 0.9 – отрицательно;
- 0.9 - 1.1 – сомнительно;
- > 1.1 - положительно;

3) Серологический метод исследования – иммуноблоттинг антител к *H. pylori*.

Для проведения иммуноблоттинга использовали тест Anti-*Helicobacterpylori* EUROLINE-Westernblot (IgG), основанный на методе Вестерн-блот. Набор содержит тестовые стрипы с антигенами, разделенными электрофорезом экстракта клеток *H. pylori*. Каждый стрип также содержит дополнительные участки мембраны (чипы), на который нанесены рекомбинантные белки VacA (вакуолизирующий цитотоксин А) и CagA (цитотоксин А-связанный белок). После обработки блокирующим раствором стрипы инкубируют с образцом разведенной сыворотки или плазмы пациента. В случае если образец положительный, специфические антитела класса IgG будут связываться с адсорбированными на стрипе антигенами. Для обнаружения связавшихся IgG антител стрипы затем инкубируют с ферментным конъюгатом (антитела к IgG человека, меченные щелочной фосфатазой). Связавшиеся молекулы конъюгата после добавления раствора субстрата катализируют химическую реакцию, приводящую к образованию на месте реакции окрашенных полос.

Методом иммуноблоттинга определяли спектр неспецифичных и специфичных генов *H. pylori*, в том числе:

1. Неспецифичные белки, к числу которых относятся: 75 кДа р 75, 50 кДа р50, 41 кДа р41, 57 кДа Гомолог HSP, р57 Гомолог белка теплового шока (heatshockprotein), 67 кДа FSH, р67 - белок оболочки жгутиковых (flagellarsheathprotein) - обуславливает перекрестную реактивность с другими бактериями, 66 кДа UreB, р66 -тяжелая субъединица уреазы, обуславливает перекрестную реактивность с другими бактериями, содержащими уреазу; 54 кДа Флагеллин, р54 Флагеллин, неспецифичен, обуславливает перекрестную реактивность с другими жгутиковыми бактериями;
2. Видоспецифичные и предположительно специфичные белки: 19 кДа OMP, р19 - белок наружной мембраны, видоспецифичен; 17 кДа р17 -

предположительно специфичен; 33 кДа р33 - предположительно специфичен

30 Да ОМР, р30 - белок наружной мембраны, видоспецифичен; 3.

Высокоспецифичные белки - 20 кДа СаgА, р120 - белок, связанный с цитотоксином А, 95 кДа VacА, р95 - вакуолизирующий цитотоксин А, 29 кДа UreА, р29 - легкая субъединица уреазы, 26 кДа р26 – белок наружной мембраны, показатель активности алкилгидропероксидредуктазы (AhpC).

4) ¹³C-уреазный дыхательный тест, инфракрасный анализ.

Основан на способности *H. pylori* продуцировать фермент уреазу, который активирует реакцию гидролиза мочевины с образованием углекислого газа и аммиака. В ходе теста (процедуру см. выше) пациент принимал мочевины, содержащую углерод ¹³C. Мочевина под действием вырабатываемой бактериями *H. pylori* уреазы гидролизует, углекислый газ, содержащий метку ¹³C, всасывается в кровь и выделяется в составе выдыхаемого воздуха. Проводили отбор и анализ проб выдыхаемого пациентом воздуха до и после приема мочевины с меткой ¹³C. С применением инфракрасного анализа исследовали относительное содержание ¹³C/¹²C, на основании чего можно делали вывод о наличии или отсутствии инфицирования *H. pylori*. Результаты теста считали положительными при относительной разнице между отношением ¹³C/¹²C в пробах выдыхаемого воздуха до и после мочевины более 4,5 ‰, отрицательными – при разнице менее 3,0 ‰.

2.4. Методы диагностики хронического гастрита

1. *Эзофагогастродуоденоскопия*: Больным проводилось эндоскопическое исследование по общепринятой методике с использованием гастроскопов Olympus, Япония. Оценивалось состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и состояние БДС в соответствии с рекомендациями Савельева В.С. и соавт. (1985). Оценку морфологических изменений слизистой оболочки желудка в антральном отделе и в теле желудка проводили по визуальной – аналоговой шкале (Dixon M.F. et al., 1994). Состав и плотность клеточного

инфильтрата в биоптате слизистой оболочки желудка определяли в 1 мм³ гистологического среза (1 мм = 1000 мкм).

2. Иммуноанализ маркеров воспаления и атрофии СОЖ

Использовали набор тестов GastroPanel BIONIT (Финляндия) для определения содержания в натощаковой сыворотке крови больных гастрин 17, пепсиногена I, пепсиногена II. Референсными значениями считали следующие:

Пепсиноген I: 30 - 160 мкг/л

Пепсиноген II: 3 - 15 мкг/л

Отношение пепсиногенов I/II: 3 - 20

Гастрин-17 базальный: 1 - 7 пмоль/л

2.5. Методы лечения

Лечение хронического панкреатита проводилось в соответствии со Стандартом медицинской помощи больным с панкреатитами (Приказ МЗ РФ № 651 от 27.10.2005; 240 от 22.11.2004г) и клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению больных с хроническим панкреатитом (2014г).

Лечение больных с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori* проводилось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи больным с гастритом, дуоденитом и диспепсией (приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №248 от 22.11.2004г), итоговым документом согласительного совещания Маастрихт-4 (2010г) и клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по хроническому гастриту (2014г).

2.6. Методы статистического анализа

Статистическая компьютерная обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistic 17.0. Для порядковых и номинальных данных рассчитывали абсолютное значение и относительную частоту (в процентах). При сравнении групп по данным этого типа использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Для порядковых данных использовали также критерий Манна-Уитни при сравнении двух групп, критерий Краскела-Уоллеса

при сравнении более двух групп и критерий Уилкоксона при сравнении показателей в динамике. Для бинарных признаков определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал для ОШ. Для оценки силы связи между номинальными данными высчитывали критерий V Крамера. В качестве описательной статистики для количественных показателей приводили среднее арифметическое (M) со стандартной ошибкой среднего (m) или стандартным отклонением (σ). Для проверки гипотезы о соответствии распределения количественных признаков нормальному закону распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Распределение отличалось от нормального, поэтому использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и Уилкоксона (для зависимых выборок). Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ факторов риска у больных с ХП

На первом этапе исследования проведен анализ частоты встречаемости инфекции *H. pylori* среди исследуемых больных. У больных с ХП инфекция *H. pylori* выявлена в 73,3% случаев, среди больных с хроническим гастритом без ХП *H. pylori*-позитивный статус установлен в 65,5% случаев, различия статистически не значимы (хи-квадрат = 1,683; $p = 0,195$, ОШ = 1,451, 95% ДИ 0,826 – 2,551). Нами определена частота встречаемости различных факторов риска у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и у больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Данные приведены в таблице 2. Статистически значимых различий по исследованным отдельным факторам риска между группами больных не получено. На первом месте среди факторов риска у больных с ХП – употребление алкоголя, реже – табакокурение, патология билиарной системы и нарушение липидного спектра крови; употребление лекарственных препаратов в качестве фактора риска выступало реже всего. По данным литературы, употребление алкоголя является очень важным фактором риска развития экзокринной недостаточности поджелудочной железы и встречается почти в половине всех случаев [110].

Однако важно отметить, что при анализе факторов риска у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и без него отмечены статистически значимые различия по сочетаниям факторов риска. Так, у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом значимо чаще факторами риска выступает сочетание табакокурения, употребления алкоголя и нарушение липидного спектра (89,7% больных), чем у больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита (46,7% больных, хи-квадрат 11,631, $p=0,001$; ОШ 10,000, 95% ДИ 2,348-42,581).

Таблица 2 – Факторы риска у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и у больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита.

Факторы риска		<i>H.pylori</i> - позитив- ные, =88	<i>H.pylori</i> - негатив- ные, =32	Хи- квад- рат	Зна- чи- мость	ОШ	95% ДИ
Эндогенные факторы	Патология билиарной системы в анамнезе и/или на момент исследования	48,9%	50%	0,012	0,912	0,956	0,425-2,116
	Изменение липидного спектра крови	52,3%	43,8%	0,682	0,409	1,408	0,624-3,178
Экзогенные факторы	Употребление алкоголя	96,6%	90,6%	1,758	0,185	2,931	0,560-15,337
	Табакокурение	44,3%	46,9%	0,062	0,803	0,902	0,401-2,031
	Нерациональное питание (избыток животных жиров)	25%	15,6%	1,183	0,277	1,800	0,618-5,244
	Прием лекарств (НПВС, статины, диуретики, ингибиторы АПФ, антидепрессанты)	14,8%	12,5%	0,100	0,752	1,213	0,365-4,036

Также значимые различия получены по сочетанию употребления алкоголя с избытком в питании животных жиров. У больных с ХП с сопутствующим геликобактерным гастритом данное сочетание выявлено в 86,4% случаев, в контрольной группе (больные с ХП без сопутствующего геликобактерного

гастрита) – в 40% случаев (хи-квадрат 5,067, $p=0,024$, ОШ 9,500, 95% ДИ 1,091-82,725). У больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом негативные эффекты этанола на функциональную активность поджелудочной железы (увеличение содержания белка и снижение концентрации бикарбонатов в панкреатическом соке) дополняются эффектами секретинового и холецистокинин-панкреозиминового механизмов стимуляции секреции поджелудочной железы, реализующиеся при кислото-зависимых заболеваниях, ассоциированных с *H. pylori*-инфекцией.

В рамках второго этапа исследования проанализированы факторы риска у больных с позитивным *H. pylori* статусом. Полученные данные приводятся в таблице 3. Указание на патологию билиарной системы в анамнезе, либо наличие патологий билиарного тракта на момент исследования имело место быть у 49,2% больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и у 24,4% больных с ХГ ($p<0,05$). Нарушение липидного спектра крови (гиперлипидемия, дислипидемия) выявлены у 50,8% больных с ХП, что достоверно выше, чем в контрольной группе (среди больных с ХГ нарушения липидного спектра выявлены в 31,1% случаев, $p<0,05$). Среди экзогенных факторов риска употребление алкоголя отмечено у подавляющего большинства больных с ХП (95,2% больных употребляли алкоголь). В группе больных с ХГ употребление алкоголя зарегистрировано реже (77,8% больных, $p<0,05$). Следует отметить, что в обеих исследуемых группах больных преобладало употребление алкоголя в умеренных количествах (до 20г этанола/сутки): 50,8% больных с ХП и 64,4% больных с ХГ ($p>0,05$). Алкоголь в высоких дозах (20-80г этанола/сутки) употребляли 30,2% больных с ХП и 13,3% больных контрольной группы ($p<0,05$). Указание в анамнезе на употребление алкоголя в чрезмерных дозах (более 80г этанола/сутки) имели 14,3% больных с ХП и не отмечено в группе больных с ХГ. Не употребляли алкоголь ни в каких количествах 4,8% больных с ХП и 22,2% больных контрольной группы ($p<0,05$). Табакокурение выявлено у 44,4% больных с ХП, что достоверно чаще по сравнению с группой контроля (среди больных с ХГ курили 20%, $p<0,05$). При сравнении количества выкуриваемых сигарет

индекс пачко-лет в среднем у больных с ХП составил $27,3 \pm 11,0$, тогда как в группе больных с ХГ среднее значение индекса пачко-лет $8,6 \pm 4,3$ (различия статистически значимы, критерий Вилкоксона 59,5; $p < 0,01$). Алиментарный фактор риска (избыток в питании животных жиров) выявлен у 22,2% больных с ХП, что сопоставимо с результатами, полученными в группе контроля (у больных с ХГ данный фактор выявлен в 17,8% случаев).

У части больных фактором риска ХП могли выступить лекарственные средства (диуретики, НПВС, статины, антидепрессанты, антибактериальные средства). К моменту проведения исследования лекарственные препараты на постоянной основе принимали 22,2% больных с ХП и 17,8% больных с ХГ (различия статистически не значимы).

Таблица 3 – Факторы риска у исследуемых Н. рyлогі-позитивных больных.

Факторы риска		Больные с ХП, n=63	Больные с ХГ без ХП, n=45	Критерий χ^2	Значимость
Эндогенные факторы	Патология билиарной системы в анамнезе и/или на момент исследования	49,2%	24,4%	6,8	<0,05
	Изменение липидного спектра крови	50,8%	31,1%	4,2	<0,05
Экзогенные факторы	Употребление алкоголя	95,2%	77,8%	7,6	<0,05
	Табакокурение	44,4%	20%	6,9	<0,05
	Нерациональное питание (избыток животных жиров)	22,2%	17,8%	0,32	>0,05
	Прием лекарственных средств (НПВС, статины, диуретики, ингибиторы АПФ, антидепрессанты)	14,3%	6,7%	1,5	>0,05

Недавние популяционные и когортные исследования показали, что пациенты с ХП часто обременены множественными или накапливающимися факторами риска, а генетические особенности в сочетании с токсинами окружающей среды увеличивают вероятность развития заболевания [140].

В нашем исследовании факторы риска также часто были сочетанными (таблица 4). Чаще всего у больных с ХП наблюдалось сочетание употребления алкоголя и изменения липидного спектра – у 50,8% больных, что достоверно выше по сравнению с группой больных с ХГ (26,7%, $p<0,01$). На втором месте по частоте встречаемости среди комбинаций факторов риска у больных с ХП выявлено сочетание патологии билиарной системы и употребление алкоголя – 49,2% больных, то есть значительно чаще, чем в контрольной группе (20%, $P<0,01$). Довольно часто у больных с ХП отмечено сочетание употребления алкоголя и табакокурения (44,4% больных), тогда как в группе контроля данная комбинация встречалась значимо ниже – выявлена у 17,8% больных ($p<0,01$). Сочетание табакокурения и изменений липидного состава крови у больных с ХП выявлено в 44,4% случаев, что существенно выше по сравнению с группой контроля (20% больных, $p<0,01$). Немного реже отмечена комбинация патологии билиарной системы в анамнезе и/или на момент исследования с изменением липидного спектра крови – у 31,7% больных с ХП и у 13,3% больных контрольной группы ($p<0,05$). Патология билиарной системы отягощалась табакокурением у 30,2% больных с ХП и у 4,4% больных с ХГ ($p<0,01$). Следует отметить, что довольно часто встречалось сочетание более двух факторов риска. Так, употребление алкоголя сочеталось с табакокурением и изменением липидного спектра у 44,4% больных с ХП и у 17,8% больных с ХГ ($p<0,01$).

Таблица 4 – Сочетание факторов риска у исследуемых больных с положительным *H. pylori* статусом

Факторы риска	Больные с ХП, n=63	Больные с ХГ без ХП, n=45	Хи-квадрат	Значимость, p
Патология билиарной системы в анамнезе и/или на момент исследования+ Изменение липидного спектра крови	31,7%	13,3%	4,9	<0,05
Употребление алкоголя + Табакокурение	44,4%	17,8%	8,4	<0,01
Табакокурение + Изменение липидного спектра	44,4%	20%	6,9	<0,01
Патология билиарной системы в анамнезе и/или на момент исследования+ Употребление алкоголя	49,2%	20%	9,6	<0,01
Патология билиарной системы в анамнезе и/или на момент исследования + Табакокурение	30,2%	4,4%	11,1	<0,01
Употребление алкоголя+ Изменение липидного спектра крови	50,8%	26,7%	6,3	<0,05
Употребление алкоголя + Изменение липидного спектра крови + Табакокурение	44,4%	17,8%	8,4	<0,01
Нерациональное питание (избыток животных жиров) + Употребление алкоголя	17,5%	8,9%	1,6	>0,05
Нерациональное питание (избыток животных жиров) + Изменение липидного спектра крови	7,9%	11,1%	0,3	>0,05

3.2. Характеристика клинической картины, изменений лабораторных показателей и данных инструментальных исследований

На втором этапе исследования проанализирована клиническая картина у больных с ХП и сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом в сравнении с группой больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Длительность анамнеза ХП составила в среднем $6,4 \pm 1,8$ лет (от 2 до 11 лет). Сравнимые группы не отличались по возрасту и по половому признаку.

Больные хроническим панкреатитом предъявляли жалобы на боль в животе, метеоризм, диарею, похудание. Боль в животе является наиболее распространенным симптомом при хроническом панкреатите и оказывает значительное влияние на жизнь пациентов [74]. Болевой синдром отмечен у 82 *H. pylori*-позитивных больных с ХП (93,2%), в контрольной группе болевой синдром наблюдался реже - у 25 больных (78,1%, хи-квадрат=5,507; $p=0,019$; ОШ = 3,827; 95% ДИ=1,177 – 12,438). Боли носили постпрандиальный характер в 78,4% случаев у больных с ХП и сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом, что незначительно больше по сравнению с группой контроля (65,6%). Боли голодного характера отмечены только в группе больных с ХП и сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (4,5% случаев). Боли без четкой связи с приемом пищи чаще отмечены в группе больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита (12,5% случаев). Однако, различия болевого синдрома в зависимости от приема пищи не были статистически значимы.

В группе больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом преобладали опоясывающие боли (53,4% больных), несколько реже отмечены боли в левом подреберье – у 37,5% больных и в эпигастрии – у 30,7% больных. Следует отметить отличия по локализации болей у больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Так, в данной группе больных преобладали боли в левом подреберье (53,1% больных), реже отмечены опоясывающие боли (в 40,6% случаев), относительно редко отмечены эпигастральные боли (в 12,5% случаев). Однако, статистически значимые

различия установлены только по локализации болей в эпигастрии. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Локализация болей у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита

Локализация боли	<i>H.pylori</i> - позитив- ные, n=88	<i>H.pylori</i> - негатив- ные, n=32	ОШ	95% ДИ	хи- квад- рат	Зна- чи- мость
Эпигастрий	30,7%	12,5%	3,098	0,990- 9,701	4,049	0,044
Левое подреберье	37,5%	53,1%	0,529	0,234- 1,199	2,357	0,125
Опоясывающие боли	53,4%	40,6%	1,675	0,738- 3,806	1,534	0,215
Сочетание локализаций	35,2%	28,1%	-	-	9,327	0,053

В группе больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом преобладали слабоинтенсивные боли (50% больных), как и в группе больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита (отмечены у 53,1% больных), реже встречались умеренные боли. Выраженные боли не были характерны для исследуемых больных. Средний балл боли у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом составил 1,4 балла; в группе больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита средний балл боли был значимо ниже и составил 1,0 балл (хи-квадрат 8,289; $p=0,040$). Данные представлены в таблице 6. В литературе имеются данные о том, что инфекция *H. pylori* может выступать важным фактором рецидивирующих абдоминальных болей [21, 132].

Таблица 6 – Интенсивность болевого синдрома у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита

Интенсивность боли	ХП с сопутствующим <i>H. pylori</i> -ассоциированным гастритом, n=88		ХП без сопутствующего <i>H. pylori</i> -ассоциированного гастрита, n=32		Хи-кват-рат	Значи-мость
	абс	%	абс	%		
1 балл (слабые)	44	50,0%	17	53,1%	8,289	0,040
2 балла (умеренные)	34	38,6%	6	18,8%		
3 балла (выраженные)	3	3,4%	1	3,1%		

Больные хроническим панкреатитом, включенные в третий этап исследования, предъявляли жалобы на боль в животе (в 93,7% случаев), метеоризм (в 73% случаев), диарею (в 58,7% случаев), похудание (в 80,4% случаев). У больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом третьего этапа исследования боль локализовалась в эпигастрии в 22% случаев, в левом подреберье – в 27,1% случаев, опоясывающие боли отмечены в 64,4% случаев. Некоторые пациенты данной группы описывали боли сочетанного характера. Так, у 2 больных (3,4%) боли локализовались в эпигастрии с иррадиацией в левое подреберье, у 6 больных (10,2%) эпигастральные боли иррадиировали в поясничную область, приобретая опоясывающий характер. У 7 больных (11,9%) боли в левом подреберье периодами сочетались с опоясывающими болями. Связь с приемом пищи (появление или усиление боли) отмечена у подавляющего большинства больных третьего этапа с ХП с сопутствующим геликобактерным гастритом – у 57 больных (90,5%). Выраженный болевой абдоминальный синдром (3 балла) отмечен у 3х больных (5,1%), умеренные боли (2 балла) описывали 22 пациента с ХП (37,3%),

слабоинтенсивные боли (1 балл) наблюдались у 34 пациентов (57,6%) в группе больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (3 этап). Преимущественно пациенты контрольной группы (на третьем этапе) отмечали боль в области эпигастрия – 34 пациента (75,6%), реже в области левого подреберья – 8 пациентов (17,8%), сочетанный характер болей отмечен у 3х пациентов (6,7%).

На третьем этапе исследования отсутствие изменений стула отмечали только 7 больных ХП (11,1%). У 25 больных (39,7%) из них отмечался неоформленный стул 1-2 раза в день. Диарея была выявлена у 37 больных (58,7%). Жалобы на метеоризм были отмечены у 46 больных (73,0%).

В контрольной группе третьего этапа пациенты также предъявляли жалобы на абдоминальные боли (37 человек - 86,7%). Тяжесть в эпигастрии была отмечена у 32 больных (71,1%) контрольной группы, метеоризм – у 26 больных (57,7%). Стул без изменений отмечали большинство больных контрольной группы – 26 человек (57,8%), запоры отмечены у 12 человек (26,7%), диарея – у 7 (15,6%).

При оценке нутритивного статуса больных с ХП не выявлено значимых различий среди *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов. Больные ХП отмечали редукцию массы тела за последний год на 1,8-3,4%. Индекс массы тела больных составил $20,3 \pm 1,6$. Окружность плеча составила $26,7 \pm 2,3$ см среди женщин, $25,2 \pm 1,8$ см среди мужчин. Толщина кожно-жировой складки над трицепсом составила $9,2 \pm 0,8$ мм у женщин и $12,4 \pm 1,3$ мм у мужчин. Приведенные антропометрические параметры в подгруппе больных с ХП и сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом были сопоставимы с аналогичными параметрами *H. pylori*-негативных больных ($p > 0,05$).

Проведен анализ лабораторных показателей у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и у больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Из патологических отклонений биохимических показателей у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом обращает внимание повышение печеночного

цитолитического фермента АЛат (максимально до 51 ед/л), общего билирубина (максимально до 25,6 ммоль/л), ГГТП (максимально до 64 ед/л), преимущественно у больных с ХП алкогольной этиологии. Для больных этой группы была характерна гиперлипидемия (среднее содержание общего холестерина составило $5,750 \pm 1,611$ ммоль/л). У третьей части больных ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом отмечена гиперамилаземия (максимальные значения – 151 ед/л, среднее значение $108,94 \pm 25,317$ ед/л). Полученные данные приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Средние значения показателей венозной крови у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (n=88)

Показатель	N	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее значение	Стандартное отклонение
Гемоглобин, г/дл	88	11,3	14,8	13,102	0,784
Эритроциты, млн/мкл	88	3,21	5,62	4,531	0,539
Тромбоциты, тыс/мкл	88	150	398	249,07	55,557
Лейкоциты, тыс/мкл	88	3,15	7,16	5,272	0,916
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	88	1,7	1,9	1,81	0,31
АлТ, ед/л	88	11	46	27,19	5,322
АсТ, ед/л	88	13	38	25,20	4,881
Амилаза, ед/л	88	55	151	108,94	25,317
Билирубин общий, мкмоль/л	88	14,2	25,2	19,678	1,733
Билирубин прямой, мкмоль/л	88	2,1	5,6	3,343	0,823

Продолжение таблицы 7

Показатель	N	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее значение	Стандартное отклонение
ГГТП, ед/л	88	12	64	28,48	11,405
Креатинин, мкмоль/л	88	43	96	70,91	11,863
Глюкоза, ммоль/л	88	3,8	5,9	5,091	0,666
Мочевая кислота, ммоль/л	18	85	352	256,00	65,078
Общий белок, г/л	36	62	79	71,08	5,704
Холестерин, ммоль/л	88	3,21	8,41	5,750	1,611
Альбумин, г/л	56	32	37	34,8	2,25
Щелочная фосфатаза, ед/л	49	23	115	78,31	23,723
Липаза, ед/л	13	31	78	56,69	17,731

У больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита печеночные ферменты цитолиза АЛаС, АСаТ соответствовали норме. Повышение ГГТП в этой группе больных достигало 64 ед/л (среднее значение $30,41 \pm 11,916$ ед/л), щелочной фосфатазы - 115 ед/л (среднее значение $73,76 \pm 25,044$ ед/л). Биохимические изменения у больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита характеризовались также гиперاميлаземией максимально до 141 ед/л (среднее значение $108,31 \pm 22,119$ ед/л) и гиперлипидемией (среднее значение $5,524 \pm 1,562$ ммоль/л). Данные сведены в таблицу 8.

Таблица 8 – Средние значения показателей венозной крови у больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита (n=32)

Показатель	N	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее значение	Стандартное отклонение
Гемоглобин, г/дл	32	10,8	15,6	13,053	1,198
Эритроциты, млн/мкл	32	3,21	5,28	4,416	0,513
Тромбоциты, тыс/мкл	32	150	392	234,00	55,884
Лейкоциты, тыс/мкл	32	3,15	7,16	5,289	0,861
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$		1,6	1,9	1,78	0,38
АлТ, ед/л	32	19	32	25,66	3,824
АсТ, ед/л	32	17	40	25,94	4,785
Амилаза, ед/л	32	63	141	108,31	22,119
Билирубин общий, мкмоль/л	32	16,5	21,5	19,506	1,361
Билирубин прямой, мкмоль/л	32	2,1	5,1	3,338	0,706
ГГТП, ед/л	32	12	64	30,41	11,916
Креатинин, мкмоль/л	32	45	95	75,06	12,771
Глюкоза, ммоль/л	32	3,8	5,9	5,238	0,549
Мочевая кислота, ммоль/л	9	85	352	262,44	80,534
Общий белок, г/л	13	62	79	69,77	5,134

Продолжение таблицы 8

Показатель	N	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее значение	Стандартное отклонение
Альбумин, г/л	32	34	38	36,1	2,56
Холестерин, ммоль/л	32	3,25	8,15	5,524	1,5624
Щелочная фосфатаза, ед/л	17	23	115	73,760	25,044
Липаза, ед/л	2	36	78	57,00	29,698

Важно отметить, что в результате сравнительного анализа параметров венозной крови у больных с ХП с *H. pylori*-ассоциированным гастритом и у больных с ХП без *H. pylori*-ассоциированного гастрита получены минимальные отличия, статистически не значимые (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика показателей венозной крови у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита

Показатель	ХП с <i>H. pylori</i> -ассоциированным гастритом, $M \pm m$	ХП без <i>H. pylori</i> -ассоциированного гастрита, $M \pm m$	Значение критерия Манна-Уитни	Значимость
Гемоглобин, г/дл	$13,102 \pm 0,784$	$13,053 \pm 1,1987$	1355,000	0,753
Эритроциты, млн/мкл	$4,531 \pm 0,539$	$4,416 \pm 0,51360$	1239,500	0,317
Лейкоциты, тыс/мкл	$5,272 \pm 0,916$	$5,289 \pm 0,86169$	1363,500	0,792
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$1,81 \pm 0,31$	$1,78 \pm 0,38$	1298,500	0,721

Продолжение таблицы 9

Показатель	ХП с <i>H. pylori</i> - ассоциирован- ным гастритом, $M \pm m$	ХП без <i>H. pylori</i> - ассоциированного гастрита, $M \pm m$	Значение критерия Манна- Уитни	Значи- мость
Тромбоциты, тыс/мкл	$249,07 \pm 55,557$	$234,00 \pm 55,884$	1154,000	0,131
АлТ, ед/л	$27,19 \pm 5,322$	$25,66 \pm 3,824$	1085,000	0,054
АсТ, ед/л	$25,20 \pm 4,881$	$25,94 \pm 4,785$	1332,000	0,650
Амилаза, ед/л	$108,94 \pm 25,317$	$108,31 \pm 22,119$	1351,000	0,735
Билирубин общий, мкмоль/л	$19,678 \pm 1,733$	$19,506 \pm 1,3610$	1360,000	0,775
Билирубин прямой, мкмоль/л	$3,343 \pm 0,823$	$3,338 \pm 0,7056$	1326,500	0,625
ГГТП, ед/л	$28,48 \pm 11,405$	$30,41 \pm 11,916$	1315,500	0,582
Креатинин, мкмоль/л	$70,91 \pm 11,863$	$75,06 \pm 12,771$	1139,500	0,110
Глюкоза, ммоль/л	$5,091 \pm 0,666$	$5,238 \pm 0,5493$	1274,500	0,426
Мочевая кислота, ммоль/л	$256,00 \pm 65,078$	$262,44 \pm 80,534$	74,500	0,589
Общий белок, г/л	$71,08 \pm 5,704$	$69,77 \pm 5,134$	204,500	0,502
Холестерин, ммоль/л	$5,750 \pm 1,611$	$5,524 \pm 1,56243$	1317,000	0,589
Альбумин, г/л	$34,8 \pm 2,25$	$36,1 \pm 2,56$	1245,000	0,214
Щелочная фосфатаза, ед/л	$78,31 \pm 23,723$	$73,76 \pm 25,044$	350,500	0,333
Липаза, ед/л	$56,69 \pm 17,731$	$57,00 \pm 29,698$	11,000	0,732

Средний уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в группе больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом составил $5,3 \pm 0,8\%$, в группе больных ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита – $5,6 \pm 0,9\%$ (различия статистически не значимы, $p > 0,05$).

При проведении инструментальных методов исследования в исследуемых группах выявлены следующие признаки хронического панкреатита: у 42,86% больных выявлены увеличение размеров ПЖ (менее двух норм) и гетерогенность паренхимы, у 34,92% больных выявлены неровность контуров ПЖ, повышение эхогенности стенки протоков, увеличение размеров ПЖ, неоднородность паренхимы, у 22,22% больных помимо изменений размеров, контуров, протоков ПЖ, гетерогенности паренхимы, выявлены единичные полости размером более 10мм (преимущественно с локализацией в головке ПЖ). Проведен анализ внешнесекреторной функции у больных с ХП с различной степенью выраженности морфологических изменений ПЖ. У больных с легким и умеренно-тяжелым ХП уровень эластазы 1 в кале был выше 200мкг/г. У больных с тяжелым ХП уровень фекальной панкреатической эластазы 1 обнаружен в интервале от 100 до 200 мкг/г в 64,3% случаев и менее 100 мкг/г в 35,7% случаев ($p < 0,001$). Прямая корреляция внешнесекреторной недостаточности ПЖ с тяжестью ХП, обнаруженная в нашем исследовании, показана и в предшествующих работах в этой области (О.Н. Минушкин, 2011).

Мы не выявили значимых различий содержания панкреатической фекальной эластазы 1 при сравнении подгрупп *H. pylori* - позитивных (среднее значение $327,097 \pm 157,838$ мкг/г) и *H. pylori* - негативных (среднее значение $378,594 \pm 146,619$ мкг/г) больных ХП ($p = 0,351$).

При исследовании изменений структуры ПЖ по данным КТ не выявлено статистически значимых различий у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и у больных контрольной группы. У больных с легким ХП бактерия *H. pylori* обнаружена в 48,1% случаев. Среди больных с умеренно-тяжелым ХП в 45,5% случаев был установлен *H. pylori*-позитивный

статус. У больных с тяжелым ХП сопутствующий *H. pylori*-ассоциированный гастрит выявлен в 57,1% случаев ($p=0,783$).

3.3. Анализ гастрин 17, пепсиногена I, пепсиногена II и морфологической картины СОЖ у больных ХП

Мы определили уровень базального гастрин 17 и пепсиногенов у больных, вошедших в исследование. Среднее значение гастрин 17 у больных с ХП составило $4,54 \pm 1,04$ пмоль/л (минимум 0,8 пмоль/л, максимум 40 пмоль/л). Среднее значение пепсиногена I составило $69,032 \pm 3,94$ мкг/л (минимум 4 мкг/л, максимум 147 мкг/л), пепсиногена II – $8,302 \pm 0,51$ мкг/л (от 2 до 16 мкг/л), отношение пепсиногена I к пепсиногену II – $8,933 \pm 0,45$ (от 0,8 до 20).

У больных с ХП и сопутствующим *H. pylori* – ассоциированным гастритом уровни базального гастрин 17 и пепсиногенов отличались от аналогичных параметров пациентов контрольной группы. У больных ХП с *H. pylori*-позитивным статусом уровень гастрин 17, пепсиногена I, пепсиногена II статистически значимо выше по сравнению с *H. pylori*-негативными больными ХП, а отношение пепсиногена I к пепсиногену II – ниже, но статистически незначимо. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Уровень базального гастрин 17, пепсиногена I, пепсиногена II у больных ХП с сопутствующим *H. pylori* – ассоциированным гастритом и больных контрольной группы

	H. pylori –позитивные, n=31		H. pylori–негативные, n=32		Значи- мость
	М ± m	диапазон	М ± m	диапазон	
Гастрин 17 базальный, пмоль/л	$5,69 \pm 1,69$	1,0-40,0	$3,42 \pm 1,23$	0,8-40,0	0,014
Пепсиноген I, мкг/л	$81,52 \pm 5,96$	29,0-147,0	$56,94 \pm 4,29$	4,0-83,0	0,002

Продолжение таблицы 10

	H. pylori –позитивные, n=31		H. pylori–негативные, n=32		Значи- мость
	М ± m	диапазон	М ± m	диапазон	
Пепсиноген II, мкг/л	10,36 ± 0,70	3,0-16,0	6,31 ± 0,53	2,0-15,0	< 0,001
Отношение пепсиногена I к пепсиногену II	8,18 ± 0,45	5,0-14,5	9,66 ± 0,75	0,8-20,0	0,074

Полученные результаты не противоречат имеющимся на сегодняшний день данным, представленными разными авторами. Данные нашего исследования согласуются с результатами Parhusip DH et al [107], наблюдавшими значительную разницу в уровне гастрина 17 в сыворотке крови в зависимости от тяжести гастрита и инфекции H. pylori. Полученные нами результаты согласуются с данными Miftahussurur M. et al [96], показавшим значительно более высокий уровень пепсиногена II и более низкое отношение пепсиноген I / пепсиноген II у H. pylori-позитивных, чем у H. pylori-негативных пациентов.

Мы определили уровень базального гастрина 17, пепсиногена I и пепсиногена II у больных с ХП различной этиологии. Полученные данные представлены в таблице 11. Уровень базального гастрина 17 был выше у больных с ХП алкогольной этиологии и при идиопатическом ХП. Статистически значимые различия получены при сравнении подгрупп алкогольного и билиарнозависимого ХП. Отношение пепсиногена I к пепсиногену II было ниже в подгруппе алкогольного и идиопатического ХП, но значимо ниже данный параметр был у больных с ХП алкогольной этиологии по сравнению с билиарнозависимым ХП. Полученные нами результаты не противоречат данным Bharmal SH et al [26], наблюдавшими корреляции гастрина и некоторых других желудочно-кишечных гуморальных факторов с протеолитическими ферментами ПЖ при алкогольном ХП.

Таблица 11 – Уровень базального гастрина 17, пепсиногена I и пепсиногена II у больных с различной этиологией ХП ($M \pm m$).

	ХП алкогольной этиологии, n=26	ХП билиарной этиологии, n=23	Идиопатический ХП, n=14
Гастрин 17 базальный, пмоль/л	6,38±1,99*	2,08±0,36*	5,15±2,74
Пепсиноген I, мкг/л	66,27±7,32	73,48±5,26	66,86±7,87
Пепсиноген II, мкг/л	8,50± 0,87	7,78±0,73	8,79±1,13
Отношение пепсиногена I к пепсиногену II	8,06± 0,66**	10,42±0,82 **	8,11±0,60

Примечание: * $p = 0,009$; ** $p = 0,038$

При анализе *H. pylori* статуса у больных с различной степенью тяжести ХП мы не получили значимых корреляций. У больных с легкой степенью тяжести ХП сопутствующий *H. pylori*-ассоциированный гастрит выявлен в 48,1% случаев, у больных со средней степенью тяжести ХП – в 45,5% случаев, у больных с тяжелым ХП – в 57,1% случаев. Но полученная тенденция увеличения *H. pylori*-позитивных случаев при нарастании степени тяжести ХП статистически не значима ($p = 0,783$).

Мы изучили серологические биомаркеры воспаления и атрофии желудка у больных с разной степенью тяжести ХП. У больных с легкой степенью тяжести ХП уровень базального гастрина 17 регистрировался в диапазоне от 0,8 пмоль/л до 5,90 пмоль/л (среднее значение $1,66 \pm 0,23$ пмоль/л), у больных со средней степенью тяжести ХП базальный гастрин 17 выявлен в более высоких значениях в интервале от 0,8 пмоль/л до 40 пмоль/л (среднее значение $4,41 \pm 1,74$ пмоль/л), у больных с тяжелым ХП уровень базального гастрина 17 был наиболее высоким в диапазоне от 5,0 пмоль/л до 40,00 пмоль/л и среднее значение его составило $12,62 \pm 4,09$ пмоль/л ($p < 0,001$) независимо от *H. pylori* - статуса.

Среднее значение пепсиногена I у больных с легкой степенью тяжести ХП составило $65,2 \pm 4,26$ мкг/л (диапазон от 13,0 до 110,0 мкг/л), у больных со средней степенью тяжести ХП - $75,68 \pm 8,35$ мкг/л (диапазон 4,0 - 147,0 мкг/л), у больных с тяжелой степенью ХП - $66,18 \pm 10,1$ мкг/л (диапазон 4,0 - 112,0 мкг/л). Выявленные различия статистически не значимы ($p = 0,976$).

Среднее значение пепсиногена II у больных с ХП легкой степени тяжести составило $7,70 \pm 0,69$ мкг/л (диапазон от 2,0 до 15,0 мкг/л), у больных со средней степенью тяжести ХП пепсиноген II был выше (среднее значение $8,14 \pm 0,86$ мкг/л, диапазон 3,0 - 16,0 мкг/л), у больных с тяжелой степенью ХП пепсиноген II регистрировался в наиболее высоких значениях в диапазоне от 3,0 - 16,0 мкг/л (среднее значение $10,27 \pm 1,32$ мкг/л), но различия статистически не значимы ($p = 0,299$).

Среднее значение соотношения пепсиногена I к пепсиногену II у больных с легкой степенью тяжести ХП составило $9,21 \pm 0,63$ мкг/л (диапазон 5,3 - 20,0 мкг/л). У больных со средней степенью тяжести ХП показатель отношения пепсиногена I к пепсиногену II регистрировался в более низком диапазоне от 0,8 до 16,0 мкг/л (среднее значение $9,84 \pm 0,80$ мкг/л) и был значительно ниже у больных с ХП тяжелой степени (среднее значение $6,38 \pm 0,65$ мкг/л, диапазон значений от 0,80 до 9,30 мкг/л), $p = 0,046$.

В нашем исследовании у больных ХП различной степени тяжести уровень пепсиногена I, пепсиногена II, их соотношение и уровень базального гастрина 17 значимо коррелировал с атрофическими изменениями тела желудка. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Уровень базального гастрина 17 и пепсиногенов у больных с ХП с различной степенью атрофических изменений в теле желудка

Степень атрофии слизистой тела желудка	Слабая атрофия, n=16	Умеренная атрофия, n= 8	Без атрофии, n=39	значимость
Гастрин 17 базальный, пмоль/л М ± σ (диапазон)	4,23±0,57 (0,80-7,20)	13,36±5,92 (0,80-40,0)	2,85±1,00 (0,8-40,0)	0,004
Пепсиноген I, мкг/л М ± σ (диапазон)	83,38±10,13 (32,0-145,0)	30,750±10,7 (4,0-83,0)	71,0±3,14 (29,0-147,0)	0,007
Пепсиноген II, мкг/л М ± σ (диапазон)	10,19±1,09 (3,0-16,0)	6,0±1,71 (2,0-15,0)	8,00±0,55 (3,0-16,0)	0,03
Пепсиноген I/ Пепсиноген II М ± σ (диапазон)	8,49±0,74 (5,40-14,50)	5,39±1,08 (0,80-9,30)	9,84±0,55 (5,0-20,0)	0,003

У больных с ХП легкой степени гистологически атрофия слизистой тела желудка слабой степени верифицирована в 14,8% случаев, атрофия умеренной степени – в 7,4% случаев. У больных с ХП средней степени тяжести атрофия тела желудка слабо выражена была в 27,3% случаев, умеренно выражена была в 9,1% случаев. У больных с тяжелым ХП атрофия слизистой тела желудка была слабо выражена в 42,9% случаев, умеренно выражена в 28,6% случаев ($p = 0,038$). Полученные нами данные подтверждают корреляцию атрофических изменений слизистой оболочки желудка с уровнем пепсиногенов в крови и гастринемией. Эти результаты согласуются с итогами мета-анализа, выполненного в 2017 году Zagari RM et al [145], признавшим исследование сывороточных пепсиногенов и гастрин 17 надежным инструментом для диагностики атрофического гастрита.

Результаты нашего исследования согласуются с данными Chuang CH et al [34]. Авторы показали, что уровень гастрина в плазме определяется не только присутствием и интенсивностью обсемененности бактерии *H. pylori* на слизистой оболочке желудка, но также зависит от морфологических изменений в слизистой оболочке тела желудка. В нашем исследовании у больных с ХП выраженность атрофических изменений тела желудка обратно коррелировала с *H. pylori*-статусом. У больных с ХП со слабой степенью атрофии слизистой тела желудка бактерия *H. pylori* выявлена в 81,3% случаев, у больных с умеренно выраженной атрофией – в 25% случаев ($p=0,009$). Следует отметить при этом, что у больных ХП корреляция уровня базального гастрин 17 со степенью выраженности атрофических изменений тела желудка прослеживается только в подгруппе больных с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом ($p=0,03$) и отсутствует у *H. pylori*-негативных пациентов.

Мы проанализировали уровень пепсиногена I, пепсиногена II, их соотношение и уровень базального гастрин 17 у больных ХП различной степени тяжести при разной степени выраженности атрофических изменений в антральном отделе желудка. Данные представлены в таблице 13. Уровень пепсиногена II и отношение пепсиноген I/пепсиноген II значимо выше у больных с ХП с легкой степенью атрофии антрального отдела по сравнению с больными с ХП с умеренной степенью атрофических изменений антрального отдела. В нашем исследовании у больных ХП с сопутствующим *H. pylori* -ассоциированным гастритом уровень базального гастрин 17 обратно коррелировал с выраженностью антральной атрофии (от $6,24 \pm 1,72$ пмоль/л при слабой степени выраженности атрофических изменений слизистой антрального отдела до $2,00 \pm 0,55$ пмоль/л при умеренной степени выраженности атрофии антрума, $p=0,012$). Этот результат согласуется с исследованием, которое было проведено Vaananen et al. [135], Ebule et al. [45]. В большинстве случаев происходит колонизация *H. pylori* на СОЖ, вызывающая язвенную болезнь в антральном отделе желудка, атрофию желудка и ахлоргидрию в теле желудка. *H. pylori* вызывает хроническое воспаление, в конечном итоге приводит к атрофии

желудка. При атрофическом гастрите железы слизистой оболочки заменяются незрелыми железами, метаплазированными по кишечному или пилорическому типу железами и / или фиброзной тканью [36]. Уменьшение популяции G-клеток приводит к уменьшению продукции гастрина по мере прогресса атрофии [75,124]. Содержание сывороточного гастрин-17 значительно снижено при антральной атрофии в сочетании с атрофией в теле желудка [66].

Таблица 13 – Уровень базального гастрин-17 и пепсиногенов у больных с ХП с различной степенью атрофических изменений в антральном отделе желудка.

Степень атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка	Слабая атрофия, n=37	Умеренная атрофия, n=12	Без атрофии, n=14	Значи- мость
Гастрин 17 базальный, пмоль/л, М ± σ (диапазон)	6,24±1,72 (0,80 - 40,0)	2,00±0,55 (0,80 - 6,10)	2,21±0,31 (1,50 - 5,0)	0,179
Пепсиноген I, мкг/л М ± σ (диапазон)	68,78±6,19 (4,0 - 147,0)	76,833±6,90 (30,0 - 110,0)	63,00±3,51 (41,0 - 81,0)	0,140
Пепсиноген II, мкг/л М ± σ (диапазон)	8,81±0,73 (2,0 - 16,0)	9,33±1,01 (4,0 - 15,0)	6,07±0,60 (3,0 - 10,0)	0,047
Пепсиноген I/ Пепсиноген II М ± σ (диапазон)	8,13±0,56 (0,80 - 16,20)	8,42±0,34 (7,20 - 10,70)	11,49±1,12 (7,0 - 20,0)	0,027

При анализе атрофических изменений в антральном желудке гистологическим методом у больных с ХП различной степенью тяжести значимых корреляций не получено. У больных с ХП легкой степени тяжести атрофия антрального отдела слабой степени выявлена в 63% случаев, умеренная атрофия обнаружена в 22,2% случаев (p=0,344). У больных с ХП средней степени тяжести атрофические изменения антрального отдела желудка слабой степени выявлены в 45,5% случаев, умеренной степени – в 18,2% случаев (p=0,344). У больных с

тяжелой степенью ХП атрофия слизистой антрального отдела выявлена в 71,4% случаев, умеренная атрофия – в 14,3% случаев ($p=0,344$). Следует отметить, что у больных с различной степенью тяжести ХП выраженность атрофических изменений антрального отдела желудка прямо коррелировала с обсемененностью слизистой оболочки желудка *H. pylori*. У больных со слабой степенью атрофии антрального отдела бактерия *H. pylori* выявлена в 56,8% случаев, у больных с умеренной атрофией – в 83,3% случаев ($p<0,001$). Эти данные не противоречат общеизвестным представлениям о том, что ассоциированное с *H. pylori* воспаление слизистой оболочки желудка прогрессирует в течение лет или десятилетий до атрофического гастрита, характеризующегося потерей нормальных слизистых желез в антральном отделе, теле желудка и других отделах желудка [24].

В нашем исследовании у больных с ХП выраженность инфильтрации слизистой оболочки антрального отдела нейтрофилами коррелирует с обсемененностью *H. pylori*. У больных с ХП независимо от степени тяжести с *H. pylori*-позитивным статусом нейтрофильная инфильтрация слизистой антрума выявлена от слабой до выраженной степени в 72% случаях, у больных с *H. pylori*-негативным статусом – в 28% случаях ($p=0,048$). У больных с легкой степенью ХП слабая нейтрофильная инфильтрация антрума выявлена в 44,4% случаев, умеренная инфильтрация – в 14,8% случаев, выраженная инфильтрация – в 3,7% случаев. У больных со средней степенью тяжести ХП слизистая антрального отдела желудка была слабо инфильтрирована нейтрофилами в 13,6% случаев, умеренно инфильтрирована – в 22,7% случаев, выраженно инфильтрирована – в 18,2% случаев. У больных с тяжелым ХП слабая степень инфильтрации нейтрофилами в антруме выявлена в 28,6% случаев, умеренная степень инфильтрации наблюдалась в 35,7% случаев, выраженной инфильтрации не наблюдалось. Таким образом, значимой корреляции степени тяжести нейтрофильной инфильтрации слизистой антрального отдела со степенью тяжести ХП не выявлено ($p=0,103$). Мы исследовали уровень сывороточных пепсиногенов и базального гастрина 17 у больных ХП с различной степенью

нейтрофильной инфильтрации слизистой антрального отдела независимо от *H. pylori*-статуса. Данные представлены в таблице 14. Уровень базального гастрин 17 и пепсиногена II значимо коррелировал с выраженностью нейтрофильной инфильтрации антрального отдела. Полученные нами данные не противоречат данным других исследований в этой области. Авторы Parhusip DH [107] также показали прямую зависимость уровня гастрин 17 и выраженности нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка.

Таблица 14 – Уровень базального гастрин 17 и пепсиногенов у больных с ХП с различной степенью нейтрофильной инфильтрации в антральном отделе

Степень нейтрофильной инфильтрации антрального отдела	Слабая нейтрофильная инфильтрация, n=19	Умеренная нейтрофильная инфильтрация, n=14	Без нейтрофильной инфильтрации, n=25	значимость
Гастрин 17 базальный, пмоль/л, М ± σ	4,57±2,02 (1,0-40,0)	3,74±0,71 (1,0 – 8,10)	3,51±1,56 (0,80-40,0)	0,012
Пепсиноген I, мкг/л М ± σ	70,21±6,08 (28,0 - 136,0)	73,31±8,37 (4,0 - 145,0)	64,12±6,10 (13,0-147,0)	0,276
Пепсиноген II, мкг/л М ± σ	8,68±0,92 (3,0-16,0)	9,46±0,96 (4,0 - 15,0)	6,84±0,71 (2,0 - 15,0)	0,045
Пепсиноген I/ Пепсиноген II М ± σ	9,05±0,95 (5,0 - 20,0)	8,18±1,03 (0,80 - 15,30)	9,65±0,52 (6,50 - 16,0)	0,097

При исследовании обсемененности слизистой *H. pylori*, серологических биомаркеров воспаления и атрофии желудка у больных ХП с различной степенью

инфильтрации нейтрофилами слизистой оболочки тела желудка также получены значимые корреляции. У больных ХП со слабой инфильтрацией нейтрофилами слизистой тела желудка *H. pylori*-позитивный статус установлен в 66,7% случаев, без инфильтрации – в 40,5% случаев ($p=0,05$). Уровень пепсиногена I и отношение пепсиногена I к пепсиногену II значимо не отличались у больных ХП с различной нейтрофильной инфильтрацией слизистой тела желудка. Уровень пепсиногена II у больных с ХП с наличием нейтрофильной инфильтрации в теле желудка обнаружен в диапазоне 3,0 - 16,0 мкг/л (среднее значение $9,76 \pm 0,84$ мкг/л), без нейтрофильной инфильтрации - в диапазоне 2,0 - 16,0 мкг/л (среднее значение $7,57 \pm 0,61$ мкг/л, $p=0,032$). У больных ХП с инфильтрацией нейтрофильными клетками слизистой тела желудка уровень гастрина 17 выявлен в диапазоне 1,0 – 40,0 пмоль/л (среднее значение $5,40 \pm 1,81$ пмоль/л), без инфильтрации уровень базального гастрина 17 был ниже (среднее значение $4,11 \pm 1,29$ пмоль/л, диапазон 0,80 - 40,0 пмоль/л, $p=0,025$). Полученные нами данные согласуются с результатами Parhusip DH et al [107], которые показали прямую зависимость между выраженностью нейтрофильной инфильтрации слизистой желудка и уровнем гастрина 17.

Мы исследовали серологические маркеры воспаления и атрофии слизистой желудка у больных с ХП с различной степенью лимфоплазмочитарной инфильтрации тела желудка. Данные представлены в таблице 15. Уровень базального гастрина 17 у больных с ХП прямо коррелирует со степенью лимфоплазмочитарной инфильтрации слизистой тела желудка ($p=0,004$). У больных с ХП пепсиноген I и пепсиноген II значительно ниже при выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрации по сравнению со слабой и умеренной выраженной инфильтрации слизистой тела лимфоплазмочитами ($p=0,007$ и $p=0,03$ соответственно). Отношение пепсиногена I к пепсиногену II обратно коррелирует с выраженностью лимфоплазмочитарной инфильтрации тела желудка ($p=0,003$). Полученные нами данные не противоречат результатам Al-Ezzy AIA [20]. Автор также зарегистрировал обратную корреляцию пепсиногена II со степенью инфильтрации слизистой желудка лимфоцитами.

Таблица 15 – Уровень базального гастрин 17 и пепсиногенов у больных с ХП с различной степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации в теле желудка.

Степень лимфоплазмоцитар- ной инфильтрации тела желудка	Слабая лимфоплаз- моцитарная инфильтрация n=39	Умеренная лимфоплаз- моцитарная инфильтрация n=16	Выраженная лимфоплаз- моцитарная инфильтрация n=8	Зна- чи- мость
Гастрин 17 базальный, пмоль/л, М ± σ (диапазон)	2,85±0,10 (0,80-40,00)	4,23±0,59 (0,80-7,20)	13,36±5,92 (0,80-40,0)	0,004
Пепсиноген I, мкг/л М ± σ (диапазон)	71,00±3,14 (29,0-147,0)	83,38±10,13 (32,0±145,0)	30,75±10,70 (4,0-83,0)	0,007
Пепсиноген II, мкг/л М ± σ (диапазон)	8,00±0,55 (3,0-16,0)	10,19±1,09 (3,0-16,0)	6,0±1,71 (2,0-15,0)	0,030
Пепсиноген I/ Пепсиноген II М ± σ (диапазон)	9,84±0,55 (5,0-20,0)	8,494±0,74 (5,40-14,50)	5,39±1,08 (0,80-9,30)	0,003

Следует отметить, что у больных ХП со слабой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией тела желудка бактерии *H. pylori* обнаружены в 51,6% случаев, у больных с умеренной степенью инфильтрации – в 41,9% случаев, с выраженной инфильтрацией – в 6,5% случаев ($p=0,009$). При анализе взаимосвязи степени лимфоплазмоцитарной инфильтрации тела желудка и уровня гастрин 17 и пепсиногенов, в подгруппе *H. pylori* - негативных больных ХП значимых корреляций не получено. В подгруппе *H. pylori* – позитивных больных ХП получена значимая связь выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрации тела желудка с уровнем гастрин 17 ($p=0,003$).

У больных ХП с различной степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации слизистой антрального отдела отличался пепсиноген II и отношение пепсиногена I к пепсиногену II. У больных ХП со слабой степенью инфильтрации

лимфоплазмоцитами антрального отдела желудка уровень пепсиногена II находился в пределах 3,0 - 10,0 мкг/л (среднее значение $6,07 \pm 0,60$ мкг/л), с умеренной степенью инфильтрации – в пределах 2,0 - 16,0 мкг/л (среднее значение $8,81 \pm 0,73$ мкг/л), с выраженной степенью – в пределах 4,0 - 15,0 мкг/л (среднее значение $9,33 \pm 1,01$ мкг/л), $p=0,047$. Отношение пепсиногена I к пепсиногену II у больных с ХП со слабой степенью инфильтрации лимфоплазмоцитами антрального отдела желудка составило $11,49 \pm 1,12$ (диапазон 7,0 - 20,0), с умеренной степенью инфильтрации лимфоплазмоцитами - $8,13 \pm 0,56$ (диапазон 0,80-16,20), с выраженной инфильтрацией – $8,42 \pm 0,34$ (диапазон 7,20 - 10,70), $p=0,027$. Пепсиноген I имел тенденцию к увеличению от $63,0 \pm 3,51$ мкг/л при слабой лимфоплазмочитарной инфильтрации антрума к $68,78 \pm 6,19$ мкг/л при умеренной инфильтрации, достигая максимума $76,83 \pm 6,90$ мкг/л при выраженной антральной лимфоплазмочитарной инфильтрации, но эти различия статистически незначимы. В подгруппе *H. pylori* – позитивных больных ХП отмечены значимые различия гастрин 17 при различной степени выраженности лимфоплазмочитарной антральной инфильтрации ($p=0,012$). В подгруппе *H. pylori* – негативных больных ХП значимых отличий уровня пепсиногенов и гастрин 17 при различной выраженности инфильтрации лимфоплазмоцитами антрального отдела не получено.

Мы проанализировали содержание панкреатической эластазы 1 в кале у *H. pylori* – позитивных и *H. pylori* – негативных больных ХП с различной степенью выраженности атрофических и воспалительных изменений слизистой оболочки желудка. У больных с ХП с уровнем панкреатической эластазы 1 более 200 мкг/г инфекция *H. pylori* выявлена в 46,9% случаях, у больных с уровнем эластазы 1 от 100 мкг/г до 200 мкг/г бактерия *H. pylori* обнаружена в 55,6% случаев, у больных ХП со снижением уровня панкреатической эластазы 1 менее 100 мкг/г – в 60,0% случаев (различия статистически не значимы, $p=0,505$). Мы изучили уровень пепсиногенов и базального гастрин 17 у больных с различным уровнем панкреатической эластазы 1. Данные представлены в таблице 16. Следует

отметить, что выявленная обратная корреляция между уровнем базального гастрин 17 и содержанием панкреатической эластазы 1 в кале обнаружена как в подгруппе *H. pylori* – позитивных, так и в подгруппе *H. pylori* – негативных больных ХП. Полученные нами данные не противоречат данным других авторов, продемонстрировавшим более высокие значения гастрин в сыворотке крови у больных с ХП с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ [116].

Таблица 16 – Уровень базального гастрин 17 и пепсиногенов у больных ХП с различной функциональной активностью поджелудочной железы

Содержание панкреатической эластазы 1 в кале	Более 200 мкг/г n=49	100-200 мкг/г n=9	Менее 100 мкг/г, n=5	Значи- мость
Гастрин 17 базальный, пмоль/л, М ± σ	2,69±0,80 (0,80-40,00)	9,80±3,79 (4,70-40,00)	13,180±6,73 (4,70-40,00)	0,001
Пепсиноген I, мкг/л, М ± σ	69,25±4,50 (4,00-147,00)	75,78±8,47 (28,00-112,00)	54,80±18,18 (4,00-110,00)	0,305
Пепсиноген II, мкг/л, М ± σ	7,86±0,54 (2,00-16,00)	10,89±1,44 (3,00-16,00)	8,00±2,14 (4,00-15,00)	0,745
Пепсиноген I/ Пепсиноген II М ± σ	9,42±0,52 (0,80-20,00)	7,49±0,68 (5,40-11,80)	6,74±1,75 (0,80-11,80)	0,718

Полученные нами данные отражают корреляцию *H. pylori*-позитивного статуса у больных ХП с более интенсивной кислотопродукцией слизистой оболочкой желудка, стимулируемой гастрином, а также pH-зависимый механизм стимуляции секреции ПЖ [8]. Повышенное кислотообразование в желудке и пассаж гиперацидного химуса в просвет ДПК приводит к избыточной стимуляции синтеза энтероцитами секретина и холецистокинина, что увеличивает нагрузку на панкреатоацинусы, а также повышает вязкость панкреатического секрета [7].

Пониженная кислотопродукция в желудке по механизму отрицательной обратной связи усиливает секрецию гастрина, обладающего, в том числе и холецистокинин-подобным действием [127]. По нашим данным тяжесть морфологических изменений при ХП, а также выраженность внешнесекреторной недостаточности ПЖ коррелирует с колебаниями уровня гастрина в межпищеварительном периоде.

3.4. Характеристика генотипов *H. pylori*

С помощью метода иммуноблоттинга IgG *H. pylori* у пациентов с ХП и с ХГ установлены разные генотипические варианты *H. pylori*. В таблице 17 представлен спектр генотипов *H. pylori* у больных ХП и с ХГ. Из таблицы видно, что в исследуемой группе CagA-позитивные штаммы *H. pylori* встречались на 19,3% реже по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Вакуолизирующий цитотоксин VacA в исследуемой группе также встречался реже, чем в группе контроля (на 21,9%, $p < 0,05$). Штаммы *H. pylori*, наделенные вакуолизирующим цитотоксином VacA и островком патогенности CagA, «сосредоточены» на местном влиянии на СОЖ (активное участие в развитии воспалительного процесса СОЖ). Из приведенных в таблице 16 данных можно видеть достоверно более высокую частоту встречаемости генов, кодирующих выработку уреазы и генов, кодирующих синтез белков наружной мембраны *H. pylori* (p33, p30, p29, p26, p19, p17) в исследуемой группе по сравнению с группой контроля. Учитывая перечисленные выше данные, а также то, что у больных с ХП на СОЖ преобладала слабая степень *H. pylori*-обсемененности и встречалась у больных с ХП в 1,7раза чаще по сравнению с группой контроля, можно предположить не только локальное значение белков наружной мембраны p33, p26, p19, p17, реализуемое на СОЖ. Вероятно, с этими белками ассоциированы реакции иммунной системы макроорганизма и внежелудочные эффекты *H. pylori* (в частности, формирование воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы).

Таблица 17 - Генетическое представительство *H. pylori* у пациентов с ХП и пациентов с хроническим гастритом без ХП

Генотип <i>H. pylori</i>	Группа с ХП n=63		Группа с ХГ без ХП n=45		Критерий хи-квадрат	Значимость, р	Сила связи (критерий V Крамера)
	абс.	%	абс.	%			
CagA (p120)	41	65,1%	38	84,4%	5,01	<0,05	Средняя
VacA (p95)	24	38,1%	27	60%	5,05	<0,05	Средняя
p33	42	66,7%	17	37,8%	8,84	<0,01	Средняя
p30	46	73%	22	48,9%	6,55	<0,05	Средняя
Уреаза А (p29)	49	77,8%	27	60%	3,98	<0,05	Слабая
p26	51	81%	25	55,6%	8,12	<0,01	Средняя
p19	51	81%	25	55,6%	8,12	<0,01	Средняя
p17	49	77,8%	25	55,6%	6,01	<0,05	Средняя

Схожие тенденции наблюдаются при анализе генетического спектра *H. pylori* у больных со слабой атрофией СОЖ. Штаммы *H. pylori*, имеющие в составе оболочечной мембраны белки p33, p30, p26, p19, p17, при слабой атрофии СОЖ выявлены чаще у больных с ХП (61,5%, 78,8%, 84,6%, 84,6%, 84,6%), чем у больных контрольной группы. Этот факт еще раз демонстрирует большую причастность белков наружной мембраны *H. pylori* к системным процессам макроорганизма, чем к морфологическим изменениям СОЖ. CagA-позитивные штаммы преобладали в контрольной группе больных с ХГ (81,6% против 57,7% больных с ХП, $p < 0,05$), что логично объясняет преимущественно местные изменения СОЖ при наличии у *H. pylori* островка патогенности CagA. Умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация СОЖ в группе больных с ХГ ассоциировалась с CagA-позитивными штаммами достоверно чаще, чем в группе больных с ХП. Бактерии *H. pylori*, наделенные островком патогенности CagA, активно реализуют на СОЖ местные воспалительные реакции, приводят к накоплению в слизистой оболочке желудка клеток иммунной системы и

цитокинов, запускающих хронизацию воспалительного процесса. У больных со значительно выраженной лимфоплазмоцитарной антральной инфильтрацией достоверно отличилась частота встречаемости цитотоксина VacA (16,7%, среди больных с ХП и 100% больных с ХГ без ХП). Вакуолизирующий цитотоксин активно повреждает СОЖ, запуская и поддерживая воспалительный процесс преимущественно на местном (органном) уровне.

Выявлены статистически значимые различия генетического представительства *H. pylori* у больных с ХП алкогольной этиологии и больных с билиарнозависимым ХП. Белок наружной мембраны p30 достоверно чаще выявлен у больных с ХП билиарнозависимой природы (87,1% больных) по сравнению с больными ХП алкогольной этиологии (59,4%, хи-квадрат 6,172, $p < 0,05$, ОШ 2,495, 95% ДИ 1,024-6,078). CagAVacA-позитивные штаммы статистически значимо чаще выявлены у больных с алкогольным ХП (28,1% больных) по сравнению с ХП билиарнозависимой этиологии (6,5% больных, хи-квадрат 5,132, $p < 0,05$, 95% ДИ 1,115-28,871).

При анализе генетических особенностей *H. pylori* выявляются закономерные отличия в группе больных с ХП и в контрольной группе не только в отношении отдельных генов и факторов патогенности, а также в отношении их комбинаций (таблица 18).

Таблица 18 – Комбинации факторов патогенности *H. pylori* в группе больных с ХП и в контрольной группе

Генотип <i>H. pylori</i>	ХП, n=63	ХГ, n=45	Крите- рий хи- квадрат	Значи- мость	Сила связи (критерий V Крамера)
CagA+ VacA+	17,5%	48,9%	12,22	<0,01	Средняя
CagA- VacA-	14,3%	4,4%	2,78	>0,05	Слабая
p33+ p30+ p26+ p19+ p17+	34,9%	2,2%	16,75	<0,01	Средняя

Продолжение таблицы 18

Генотип <i>H. pylori</i>	ХП, n=63	ХГ, n=45	Крите- рий хи- квадрат	Значи- мость	Сила связи (критерий V Крамера)
p26+ p19+ p17+	73,0%	55,6%	3,55	>0,05	Слабая
p30+ p26+ p19+ p17+	55,6%	24,4%	10,39	<0,01	Средняя
p33+ p26+ p19+ p17+	47,6%	24,4%	5,99	<0,05	Средняя
Уреаза А+ p26+ p19+ p17+	60,3%	26,7%	11,96	<0,05	Средняя
CagA+ p26+ p19+ p17+	49,2%	48,9%	0,00	>0,05	Несуществен- ная
VacA+ p26+ p19+ p17+	27,0%	35,6%	0,91	>0,05	Несуществен- ная
CagA+ p33+ p26+ p19+ p17+	30,2%	17,8%	2,15	>0,05	Слабая
VacA+ p33+ p26+ p19+ p17+	17,5%	15,6%	0,07	>0,05	Несуществен- ная
CagA+ p30+ p26+ p19+ p17+	39,7%	24,4%	2,74	>0,05	Слабая
VacA+ p30+ p26+ p19+ p17+	22,2%	17,85	0,32	>0,05	Несуществен- ная
уреазаА+ p33+ p26+ p19+ p17+	38,1%	6,7%	13,83	<0,01	Средняя
уреазаА+ p30+ p26+ p19+ p17+	44,4%	15,6%	10,00	<0,01	Средняя
уреазаА+ p33+ p30+ p26+ p19+ p17+	27,0%	-	14,41	<0,01	Средняя

Наиболее распространенной у всех больных оказалась комбинация белков наружной мембраны p26, p19, p17 (73% больных с ХП и 55,6% больных контрольной группы, различия статистически значимы). Значительное различие отмечено в частоте встречаемости ассоциации p30, p33, p26, p19, p17 (34,9% больных с ХП и 2,2% больных контрольной группы, χ^2 16,75, $p < 0,01$). «Классические» патогенные штаммы *H. pylori* (позитивные по CagA- и VacA-) выявлены достоверно реже в группе больных с ХП (48,9% у больных контрольной группы против 17,5% больных ХП (χ^2 12,22, $p < 0,01$)). Комбинация компонентов гликокаликса p26, p19, p17 отмечена в ассоциации с p30 у 55,6% больных с ХП (в контрольной группе у 24,4% больных, χ^2 10,39, $p < 0,01$), а в ассоциации с p33 у 47,6% больных с ХП (в контрольной группе также у 24,4% больных, χ^2 5,99, $p < 0,05$). Существенные отличия выявлены при анализе комбинации p26, p19, p17 с уреазой А: данная комбинация в группе больных с ХП выявлена у 60,3% больных (в контрольной группе у 26,7% больных χ^2 11,96, $p < 0,05$). Комплекс уреазы А, p26, p19, p17 ассоциировался с p33 у 38,1% больных с ХП и у 6,7% больных контрольной группы (χ^2 13,83, $p < 0,01$), а с p30 – у 44,4% больных с ХП и у 15,6% больных контрольной группы (χ^2 10,00, $p < 0,01$). Сочетание уреазы А с белками наружной мембраны p33, p30, p26, p19, p17 отмечено у 27% больных с ХП и не выявлено в контрольной группе. Белки и липополисахариды наружной оболочки *H. pylori* вызывают иммунный ответ организма хозяина и развитие хронического воспаления на системном уровне.

3.5. Характеристика генотипов *H. pylori* во взаимосвязи с клиническими проявлениями ХП, функциональным состоянием и структурными изменениями ПЖ

Мы провели анализ частоты встречаемости факторов патогенности *H. pylori* у больных с ХП с разной выраженностью болевого синдрома (таблица 19). У больных с ХП с выраженным болевым синдромом преобладали VacA- и CagA-позитивные штаммы (66,7% больных), а также штаммы *H. pylori*, экспрессирующие высоко- и видоспецифичные белки p30, p26, p19 (100% больных). У больных с ХП со слабовыраженным болевым синдромом

преобладали штаммы *H. pylori* с представительством таких факторов патогенности, как субъединица уреазы А и p17 (82,4% больных) и штаммы экспрессирующие p26, p19 (79,4% больных). При комплексном анализе штаммов, учитывая комбинации различных факторов патогенности *H. pylori*, выявлены следующие закономерности. У больных с ХП со слабовыраженным болевым синдромом (1 балл) преобладали штаммы *H. pylori* с представительством компонентов гликокаликса p26, p19, p17 (76,5%), а также экспрессирующие легкую субъединицу А уреазы в сочетании с видо- и высокоспецифичными белками p26, p19, p17 (64,7%), реже встречались патогенные CagA+VacA+ штаммы *H. pylori* (20,6%). У больных с ХП с умеренно выраженным болевым синдромом (2 балла) наиболее часто встречались штаммы *H. pylori*, экспрессирующие белки p26, p19, p17 (63,6%) как изолированно, так и в комбинации с субъединицей А уреазы (54,5%) и цитотоксином CagA (40,9%). Среди больных с ХП с интенсивным болевым синдромом (3 балла) комбинация белков p26, p19 и p17 с CagA выявлена в 66,7% случаев.

Таблица 19 – Разнообразие генотипов *H. pylori* у больных с ХП при различной степени выраженности болевого синдрома.

Генотип <i>H. pylori</i>	Выраженность болевого синдрома у больных с ХП			Критерий χ^2 Пирсона	Значи- мость
	1 балл, n=34	2 балла, n=22	3 балла, n=3		
CagA (p120)	70,6%	54,5%	66,7%	1,70	>0,05
VacA (p95)	38,2%	36,4%	66,7%	1,36	>0,05
p33	64,7%	68,2%	66,7%	0,21	>0,05
p30	67,6%	77,3%	100%	1,82	>0,05
Уреаза А (p29)	82,4%	77,3%	33,3%	3,86	>0,05
p26	79,4%	77,3%	100%	1,89	>0,05
p19	79,4%	77,3%	100%	1,89	>0,05
p17	82,4%	68,2%	66,7%	2,94	>0,05

Нами исследован уровень пепсиногенов и базального гастрина 17 у больных ХП с сопутствующим хроническим гастритом, ассоциированным с различными генотипами *H. pylori*. Статистически значимых отличий уровня пепсиногена I, пепсиногена II, соотношения пепсиногена I к пепсиногену II, у обладателей разных штаммов *H. pylori* у больных ХП не выявлено. Уровень базального гастрина 17 у больных ХП отличался при инфицировании разными штаммами *H. pylori*. У больных ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом наиболее высокие значения базального гастрина 17 выявлены при наличии у бактерии *H. pylori* комбинации островка патогенности CagA с белками наружной мембраны p30 + p26 + p19 + p17 ($p=0,013$), вакуолизирующего цитотоксина VacA с мембранными белками p33 + p26 + p19 + p17 ($p=0,034$), при наличии комбинации субъединицы A уреазы с белками p26 + p19 + p17 ($p=0,021$), а также при комбинации белков мембраны p30 + p26 + p19 + p17 ($p=0,013$). В исследовании Al-Ezzy AIA [20] показано, что экспрессия гена Cag A в желудочной ткани прямо коррелировала с уровнем пепсиногена I, пепсиногена II ($p < 0,05$) и обратно коррелировала с уровнем гастрина 17. Следует отметить, что в исследовании Al-Ezzy AIA [20] вошли пациенты с различными гастроудоденальными расстройствами. В нашем же исследовании уровень гастрина 17 и пепсиногенов во взаимосвязи с разными штаммами *H. pylori* определен только у больных ХП.

Проведен анализ патогенетических факторов *H. pylori* у больных с ХП при различной степени дисфункции поджелудочной железы (по содержанию панкреатической эластазы 1 в кале). Данные приведены в таблице 20. При анализе определяется обратная корреляция содержания эластазы 1 в кале с CagA-позитивными штаммами *H. pylori*. CagA-позитивные штаммы выявлены в 87,5% случаев среди больных с тяжелой степенью внешнесекреторной недостаточности ПЖ ($p < 0,05$). Экспрессия субъединицы A уреазы *H. pylori* отмечена у всех больных ХП с эластазой в кале менее 100 мкг/г. Часто у этой категории больных встречались высоко- и видоспецифичные белки наружной мембраны *H. pylori* p26, p19, p17 в комбинации с экспрессией субъединицы A уреазы (62,5% случаев).

Менее характерны для больных ХП с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ стали штаммы *H. pylori* экспрессирующие субъединицу А уреазы в ассоциации с видо- и высокоспецифичными белками p26, p19, p17 (54,3% случаев) и VacA-позитивные штаммы с экспрессией компонентов гликокаликса p33, p26, p19, p17 (20% случаев). В подгруппе больных ХП с уровнем панкреатической фекальной эластазы 1 от 100мкг/г до 200мкг/г у большинства пациентов (85% случаев) выявлены штаммы *H. pylori* с наличием p26, p19, p17, субъединицей А уреазы, реже обнаружены CagA-VacA –позитивные штаммы (20% случаев). Цитотоксин CagA у больных ХП с уровнем эластазы 1 в кале менее 200мкг/г определялся в ассоциации с белками наружной мембраны p33, p26, p17, p19. Возможно, перечисленные факторы патогенности *H. pylori* способны потенцировать действие друг друга, отягощая выраженность воспалительного ответа и, как следствие, усугублять функциональную недостаточность поджелудочной железы при ХП.

Таблица 20 – Уровень фекальной панкреатической эластазы 1 у больных ХП с сопутствующим гастритом, ассоциированным с различными генотипами *H. pylori*

Уровень панкреатичес- кой эластазы 1	Более 200 мкг/г, n=20	100-200 мкг/г, n=35	Менее 100 мкг/г, n=8	Критерий χ^2	Значи- мость
CagA (p120)	40%	74,3%	87,5%	8,6	<0,05
VacA (p95)	35%	45,7%	12,5%	3,17	>0,05
p33	60%	65,7%	87,5%	1,98	>0,05
p30	65%	82,9%	50,0%	4,52	>0,05
Уреаза А	85%	68,6%	100%	4,61	>0,05
p26	85%	82,9%	62,5%	2,06	>0,05
p19	85%	82,9%	62,5%	2,06	>0,05
p17	90%	71,4%	75%	2,58	>0,05

Нами проведен анализ структурных изменений ПЖ у больных с различными генотипами *H. pylori*. У больных со средней и тяжелой степенью тяжести ХП часто встречались CagA-позитивные штаммы *H. pylori*, наделенные высоко- и видоспецифичными белками p26, p19, p17 (78,3% случаев) и штаммы, продуцирующие субъединицу А уреазы (выявлены в 73,9% случаев).

3.6. Уровень интерлейкина-8 у больных с различными генотипами *H. pylori*

Среднее значение ИЛ-8 в группе больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом составило $23,36 \pm 1,45$ пг/мл и было сопоставимо с уровнем ИЛ-8 в группе больных с ХП с отрицательным *H. pylori* статусом (среднее значение - $21,95 \pm 1,54$ пг/мл), $p=0,357$. Di Sebastiano P et al [41] продемонстрировали, что экспрессия мРНК ИЛ-8 в образцах ткани ПЖ при хроническом панкреатите увеличена в 41 раз ($p<0,001$), и что мРНК ИЛ-8 экспрессируется на очень низких уровнях в контрольных образцах нормальной ткани ПЖ. Авторы [41] установили также локализацию положительных по ИЛ-8 иммунных клеток вокруг нервов, иннервирующих ПЖ, что подтверждает существование нейроиммунных взаимодействий как патофизиологического механизма при хроническом панкреатите.

Среднее значение ИЛ-8 в группе больных с ХП составило $22,56 \pm 2,46$ пг/мл, а в группе больных с ХГ среднее значение ИЛ-8 - $21,51 \pm 2,45$ пг/мл (различия в группах статистически не значимы, $p>0,05$). Следует отметить, что показатели ИЛ-8 в группах пациентов не достигали референсных значений (менее 62 пг/мл). Полученные данные приведены в таблице 21.

Таблица 21 – Показатели ИЛ-8 в подгруппах пациентов с разными вариантами генотипов *H. pylori* ($M \pm m$)

Генотип <i>H. pylori</i>	Среднее значение ИЛ-8, пг/мл ($M \pm m$)			
	ХП	ХГ	Критерий Манна- Уитни	Значи- мость, p
CagA (p120)	$23,87 \pm 2,99$	$21,67 \pm 2,85$	1085,53	$> 0,05$

Продолжение таблицы 21

Генотип H. pylori	Среднее значение ИЛ-8, пг/мл (M±m)			
	ХП	ХГ	Критерий Манна- Уитни	Значи- мость, p
VacA (p95)	25,67±5,89	23,18±2,80	1141,38	> 0,05
p33	22,56±2,46	18,90±4,03	1104,78	> 0,05
p30	22,29±2,53	19,20±2,11	1126,94	> 0,05
Уреаза А (p29)	20,54±2,44	20,13±3,10	1038,10	> 0,05
p26	23,54±2,55	20,22±3,02	1145,84	> 0,05
p19	23,54±2,55	20,22±3,02	1145,84	> 0,05
p17	22,56±2,46	20,22±3,02	1087,84	> 0,05

Из таблицы видно, что наибольшие значения ИЛ-8 регистрировались как в группе больных с ХП, так и в контрольной группе при инфицировании патогенными штаммами H. pylori (CagA- и VacA-позитивными). Цитотоксины CagA и VacA стимулируют выработку мононуклеарными фагоцитами ИЛ-8, запуская каскад воспалительных реакций. У больных с хроническим панкреатитом – обладателей штаммов H. pylori, экспрессирующими компоненты гликокаликса p26, p30, p26, p19, p17, отмечена тенденция к более высоким значениям ИЛ-8 по сравнению с группой контроля. Персистенция штаммов H. pylori с «усиленным» гликокаликсом за счет наличия белков p26, p30, p26, p19, p17 активирует цитокиновый механизм системного воспалительного ответа за счет стимуляции выработки ИЛ-8 иммунокомпетентными клетками.

3.7.Уровень антител IgG к H. pylori у исследуемых больных

При исследовании уровня сывороточных антител IgG к H. pylori статистически значимых различий в исследуемой и контрольной группах не получено (средний уровень в исследуемой группе с ХП 3,11 ед/мл±0,34, в

контрольной группе с ХГ $2,73 \text{ ед/мл} \pm 0,27$; критерий Манна-Уитни 1056,88, $p > 0,05$). Данные представлены в таблице 22. У пациентов с CagA-позитивными штаммами *H. pylori*. среднее значение уровня антител IgG к *H. pylori* составило $4,62 \pm 0,82 \text{ ед/мл}$ в группе больных с ХП и $3,75 \pm 0,32$ в контрольной группе, $p > 0,05$. Незначительно отличались концентрации IgG к *H. pylori* у пациентов с VacA-позитивными штаммами *H. pylori*, а именно в группе больных с ХП среднее значение данного показателя было $3,65 \pm 0,45 \text{ ед/мл}$, а в контрольной группе - $2,94 \pm 0,25 \text{ ед/мл}$, $p > 0,05$. У больных с штаммами *H. pylori*, продуцирующими уреазу А, средний уровень специфических антител составил $1,84 \pm 0,37$ в группе с ХП и $2,23 \pm 0,43$ в группе без ХП, $p > 0,05$. У больных с ХП и штаммами *H. pylori* с белком p30 зарегистрировано среднее значение уровня антител $2,57 \pm 0,71 \text{ ед/мл}$, при том в группе контроля - $1,78 \pm 0,24 \text{ ед/мл}$, $p > 0,05$. При наличии белка p33 на наружной мембране *H. pylori* уровень специфических антител поднимался также незначительно (среднее значение $2,34 \pm 0,63 \text{ ед/мл}$ в группе больных с ХП и $3,13 \pm 0,64 \text{ ед/мл}$ в группе контроля).

Таблица 22 – Уровень IgG к *H. pylori* в группе больных с ХП и контрольной группе ($M \pm m$).

Генотип <i>H. pylori</i>	Больные с ХП, n=63		Больные с ХГ без ХП, n=45		Критери Манна-Уитни	Значимость
	n	Уровень IgG к <i>H. pylori</i> , ед/мл	n	Уровень IgG к <i>H. pylori</i> , ед/мл		
CagA (p120)	41	$4,62 \pm 0,82$	38	$3,75 \pm 0,32$	1035,99	$>0,05$
VacA (p95)	24	$3,65 \pm 0,45$	27	$2,94 \pm 0,25$	1073,38	$>0,05$
p33	42	$2,34 \pm 0,63$	17	$3,13 \pm 0,64$	1103,88	$>0,05$
p30	46	$2,57 \pm 0,71$	22	$1,78 \pm 0,24$	1042,05	$>0,05$
Уреаза А (p29)	49	$1,84 \pm 0,37$	27	$2,23 \pm 0,43$	1028,69	$>0,05$
p26	51	$2,82 \pm 0,63$	25	$2,31 \pm 0,14$	1193,79	$>0,05$
p19	51	$3,21 \pm 0,85$	25	$3,56 \pm 0,31$	1074,39	$>0,05$
p17	49	$3,84 \pm 0,92$	25	$2,13 \pm 0,27$	1056,78	$>0,05$

3.8. Анализ эффективности различных схем эрадикационной терапии

На третьем этапе исследования из группы выборочной совокупности проводилась рандомизация методом случайных чисел, в результате были сформированы две группы больных (группа А – 54 чел. и группа В – 54 чел.) для анализа эффективности эрадикационной терапии (ЭТ). Пациенты группы А получали стандартную 10-дневную тройную эрадикационную терапию 1 линии (ЭТ-I): рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут+амоксициллин 2000мг/сут. Пациенты группы В получали 10-дневную эрадикационную тройную терапию 1 линии с включением висмута трикалия дицитрата (ЭТ-I+ВТД): рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут+амоксициллин 2000мг/сут + висмута трикалиядицитрат 480мг/сут. Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и генетическому разнообразию *H. pylori*.

В подгруппе больных с ХП, получивших стандартную терапию, слабая степень бактериальной обсемененности СОЖ была отмечена у подавляющего большинства (96,6% больных), также как и у больных, получивших ЭТ-1+ВТД (82,4% больных). В группу больных с ХП получивших ЭТ-1 не вошли больные с умеренной степенью обсемененности *H. pylori* СОЖ. У больных с ХП получивших ЭТ-1+ВТД умеренная степень бактериальной обсемененности зарегистрирована в 11,8% случаев. Высокая степень бактериальной обсемененности СОЖ отмечена у 3,4% больных с ХП, получивших ЭТ-1 и у 5,9% больных, получивших ЭТ-1+ВТД.

Иной характер распределения носит степень бактериальной обсемененности СОЖ среди больных контрольной группы, получивших разные схемы эрадикационной терапии. Так, не выявлено столь резких отличий среди больных с ХГ со слабой и умеренной степенью бактериальной обсемененности СОЖ, получивших ЭТ-1 и ЭТ-1+ ВТД. В подгруппу больных с ХГ получивших стандартную терапию слабая степень обсемененности была выявлена у 48% больных, что мало отличалось от больных с ХГ получивших ЭТ-1+ВТД (50% больных). В группу больных с ХГ получивших ЭТ-1 вошли 40% больных с умеренной степенью обсемененности *H. pylori* СОЖ. У больных с ХГ

получивших ЭТ-1+ВТД умеренная степень бактериальной обсемененности зарегистрирована в 30% случаев. Высокая степень бактериальной обсемененности СОЖ отмечена у 12% больных с ХГ, получивших ЭТ-1 и у 20% больных, получивших ЭТ-1+ВТД. Возможно предположить, что разница в характере бактериальной обсемененности антрального отдела СОЖ у больных с ХП и больных с ХГ, получивших разные схемы эрадикационной терапии, отразится в эффективности эрадикации.

Среди больных с ХП, получивших стандартную эрадикационную терапию, 75,9% больных имели признаки слабой степени атрофии СОЖ в антральном отделе и у 24,1% больных этой группы выявлены признаки умеренной степени атрофии СОЖ. У большинства больных группы ХП, прошедших терапию ЭТ-1+ВТД, отмечена слабая атрофия СОЖ антрального отдела (88,2% больных), умеренная атрофия отмечена у 11,8% больных.

В группе больных с ХГ слабая атрофия СОЖ антрального отдела имела место у 84% больных, получивших ЭТ-1 и у 85% больных получивших ЭТ-1+ВТД. Умеренная атрофия выявлена у 16% больных с ХГ получивших ЭТ-1 и у 15% получивших ЭТ-1+ВТД.

У больных с ХП слабая нейтрофильная инфильтрация СОЖ выявлена у 82,8% больных получивших ЭТ-1 и у 64,7% получивших ЭТ-1+ВТД. Высокая нейтрофильная инфильтрация СОЖ у больных с ХП наблюдалась у 3,4% больных получивших ЭТ-1 и у 5,9% получивших ЭТ-1+ ВТД. Отсутствие инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами СОЖ у больных с ХП чаще отмечено у больных получивших ЭТ-1+ ВТД (20,6% больных), чем у больных получивших ЭТ-1 (6,9% больных).

Аналогичным образом проанализирована нейтрофильная инфильтрация СОЖ у больных с ХГ. В этой группе больных слабая нейтрофильная инфильтрация СОЖ выявлена у 76% больных получивших ЭТ-1 и у 50% получивших ЭТ-1+ВТД. Высокая нейтрофильная инфильтрация СОЖ у больных с ХГ наблюдалась у 4% больных получивших ЭТ-1 и не выявлена среди больных получивших ЭТ-1+ ВТД. Отсутствие инфильтрации нейтрофильными

гранцлоцитами СОЖ у больных с ХГ чаще отмечено у больных получивших ЭТ-1+ВТД (40% больных), чем у больных получивших ЭТ-1 (16% больных).

Выраженность лимфоплазмоцитарной инфильтрации СОЖ была умеренной у 86,2% больных с ХП получивших ЭТ-1 и у 94,1% больных получивших ЭТ-1+ВТД. Значительно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация СОЖ чаще отмечена среди больных с ХП получивших ЭТ-1 (13,8% больных), чем среди больных с ХП получивших ЭТ-1+ВТД (5,9% больных).

Выраженность лимфоплазмоцитарной инфильтрации СОЖ была умеренной у 96% больных с ХГ получивших ЭТ-1 и у 90% больных с ХГ получивших ЭТ-1+ВТД. Значительно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация СОЖ чаще отмечена среди больных с ХГ получивших ЭТ-1+ВТД (10% больных), чем среди больных с ХГ получивших ЭТ-1 (4% больных).

Среди всех пациентов, получивших ЭТ, элиминация *H. pylori* достигнута при эрадикации по протоколу ЭТ-1+ВТД в 92,6% случаев, тогда как при использовании схемы ЭТ-1 лишь в 77,8% случаев (различия статистически значимы, $\chi^2=4,7$; $p<0,05$).

В группе больных с ХП эффективно ЭТ-I прошла у 10,3% пациентов, тогда как ЭТ-I+ВТД оказалась успешной у 97,1% пациентов (эффективность выше на 86,8%, критерий хи-квадрат 48,05; $p<0,01$). По данным литературы, к факторам, связанным с неэффективностью лечения, относятся курение, низкая приверженность к лечению, избыточный вес, повышение устойчивости к антибиотикам, высокая кислотность желудка, штамм *H. pylori* [76, 118, 147].

В таблице 23 представлена эффективность ЭТ-I у больных с ХП и больных с ХГ при различных генетических характеристиках выделенных штаммов *H. pylori*. Следует отметить, что эффективность ЭТ-I была ниже у больных с ХП независимо от генотипических свойств *H. pylori*.

Таблица 23 – Эффективность ЭТ-1 у больных с ХП и больных контрольной группы при различных генотипических свойствах *H. pylori*.

Всего	ХГ		ХП			
	Прошли ЭТ	Успешно	Прошли ЭТ	Успешно	Хи-квадрат	Значимость
CagA, n=42	22	100%	20	15%	31,42	<0,001
VacA, n=29	17	100%	12	-	29,00	<0,001
P33, n=27	8	100%	19	15,8%	16,54	<0,001
P30, n=37	14	93,3%	23	4,3%	33,03	<0,001
УреазаА, n=40	17	100%	23	8,7%	32,68	<0,001
P26, n=37	13	100%	24	-	37,00	<0,001
P19, n=37	13	100%	24	-	37,00	<0,001
P17, n=35	13	100%	22	4,5%	31,02	<0,001

Эффективность ЭТ-I+ВТД у пациентов с ХП и у пациентов с ХГ без ХП статистически значимо не отличалась и в обеих группах была высокоэффективна (таблица 24).

Таблица 24 – Эффективность ЭТ-1+ВТД у больных с ХП и больных контрольной группы при различных генотипических свойствах *H. pylori*.

Всего	ХГ		ХП			
	Прошли ЭТ	Успешно	Прошли ЭТ	Успешно	Хи-квадрат	Значимость
CagA, n=37	16	81,3%	21	95,2%	1,84	>0,005
VacA, n=22	10	80%	12	91,7%	0,63	>0,005
P33, n=32	9	100%	23	95,7%	0,40	>0,005
P30, n=31	8	100%	23	95,7%	0,40	>0,005
УреазаА, n=36	10	90%	26	96,2%	0,52	>0,005
P26, n=39	12	83,3%	27	96,3%	1,97	>0,005
P19, n=39	12	83,3%	27	96,3%	1,97	>0,005
P17, n=39	12	83,3%	27	96,3%	1,97	>0,005

В группе больных с ХГ без ХП элиминация *H. pylori* была достигнута в подавляющем большинстве случаев как при использовании схемы по протоколу ЭТ-I, так и при лечении по протоколу ЭТ-I+ВТД независимо от генетических свойств *H. pylori* (таблица 25).

Таблица 25 – Эффективность ЭТ в группе больных с ХГ без ХП при наличии различных генотипических свойств *H. pylori*, получивших ЭТ-1 и ЭТ-1+ВТД

Всего	ЭТ-1		ЭТ-1+ВТД			
	Общее количество	Успешно	Общее количество	Успешно	Хи-квадрат	Значимость
n=45	25	100%	20	85%	4,02	>0,005
CagA, n=38	22	100%	16	81,3%	4,48	>0,005
VacA, n=27	17	100%	10	80%	3,67	>0,005
P33, n=17	8	100%	9	100%	-	-
P30, n=22	14	100%	8	100%	-	-
УреазаА, n=27	17	100%	10	90%	1,77	>0,005
P26, n=25	13	100%	12	83,3%	2,36	>0,005
P19, n=25	13	100%	12	83,3%	2,36	>0,005
P17, n=25	13	100%	12	83,3%	2,36	>0,005

У пациентов с ХП эффективность ЭТ-I+ВТД оказалась существенно выше эффективности ЭТ-I, причем максимальный прирост эффективности отмечен у обладателей *H. pylori* с представителем на наружной мембране белков p30, p26, p19, p17 ($p<0,01$). Данные представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Эффективность ЭТ в группе больных с ХП при наличии различных генотипических свойств *H. pylori*, получивших ЭТ-1 и ЭТ-1+ВТД

Всего	ЭТ-1		ЭТ-1+ВТД			
	Общее количество	Успешно	Общее количество	Успешно	Хи-квадрат	Значимость, р
n=63	29 (46 %)	10,3%	34 (54%)	97,1%	48,05	<0,001
CagA, n=41	20	15%	21	95,2%	26,78	<0,001
VacA, n=24	12	-	12	91,7%	20,34	<0,001
P33, n=42	19	15,8%	23	95,7%	27,54	<0,001
P30, n=46	23	4,3%	23	95,7%	38,35	<0,001
УреазаА, n=49	23	8,7%	26	96,2%	37,73	<0,001
P26, n=51	24	-	27	96,3%	47,15	<0,001
P19, n=51	24	-	27	96,3%	47,15	<0,001
P17, n=49	22	4,5%	27	96,3%	41,25	<0,001

Значительные различия получены при анализе эффективности различных схем ЭТ у больных с разной степенью обсемененности *H. pylori* СОЖ (таблица 27). При слабой степени бактериальной обсемененности СО антрального отдела эрадикация *H. pylori* прошла успешно у 92,1% больных, получавших ЭТ-1+ВТД, тогда как в группе больных, получавших ЭТ-1 эффективность эрадикации оказалась существенно ниже – 75,0% (χ^2 4,11; $p < 0,05$).

Таблица 27 – Анализ эффективности эрадикации в группе больных с различной степенью *H. pylori*-обсемененности СОЖ получавших ЭТ-1 и ЭТ-1+ВТД

Обсемененность <i>H. pylori</i> СОЖ	ЭТ-1+ВТД		ЭТ-1		Хи- квад- рат	Значи- мость, р
	Общее количе- ство	Эффек- тивная ЭТ	Общее количе- ство	Эффек- тивная ЭТ		
Слабая	38	92,1%	40	75,0%	4,11	<0,05
Умеренная	10	90%	10	100%	1,05	>0,05
Высокая	6	100%	4	50%	3,75	>0,05

Мы проанализировали эффективность эрадикации в сравниваемых группах в зависимости от воспалительного потенциала СОЖ (таблица 28). В ходе анализа установлено преимущество схем по протоколу ЭТ-1+ВТД в группах пациентов со слабой и умеренной выраженностью нейтрофильной инфильтрации СОЖ. У больных со слабой инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами СОЖ при назначении схемы ЭТ-1+ВТД эрадикация достигнута у 87,5%, тогда как при использовании схемы ЭТ-1 – у 67,4% больных. При умеренной и высокой нейтрофильной инфильтрации СОЖ эрадикация прошла успешно у всех больных, получивших схему ЭТ-1+ВТД, а среди больных получивших схему ЭТ-1 – в 33,3% и 75% случаев соответственно.

Таблица 28 – Эффективность эрадикации в группе больных с различной нейтрофильной инфильтрацией СОЖ получивших ЭТ-1 и ЭТ-1+ВТД

Степень нейтрофильной инфильтрации СОЖ антрума	ЭТ-1+ВТД		ЭТ-1		Хи- квад- рат	Значи- мость
	Общее количе- ство	Эффек- тивная ЭТ	Общее количе- ство	Эффек- тивная ЭТ		
Слабая	32	87,5%	43	67,4%	4,05	<0,05
Умеренная	5	100%	3	33,3%	4,44	<0,05
Высокая	17	100%	8	75%	4,62	<0,05

На слизистой оболочке желудка без явлений атрофии эрадикация *H.pylori* всегда более успешна [129]. В исследуемой группе пациентов со слабой и умеренной атрофией были получены достоверно лучшие профили по качеству эрадикации при проведении схемы ЭТ-1+ВТД (91,5% против 74,4% и 100% против 54,5% соответственно). Данные представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Анализ эффективности эрадикации в группе больных с различной выраженностью атрофии СОЖ получавших ЭТ-1 и ЭТ-1+ВТД

Атрофия СОЖ	ЭТ-1+ВТД		ЭТ-1		Хи-кват-рат	Значи-мость, р
	Общее количество	Эффек-тивная ЭТ	Общее количество	Эффек-тивная ЭТ		
Слабая	47	91,5%	43	74,4%	4,71	<0,05
Умеренная	7	100%	11	54,5%	4,41	<0,05

В группе больных с ХП эрадикационная терапия по схеме ЭТ-1+ВТД успешно прошла у 96,4% больных со слабой степенью обсемененности *H. pylori* на СОЖ антрального отдела, а также была успешной у всех больных с ХП с умеренной и высокой обсемененностью *H. pylori* на СОЖ антрального отдела (таблица 30). Данные результаты значительно отличаются от результатов стандартной тройной эрадикационной терапии первой линии у больных с ХП. Так, успешная эрадикация по протоколу ЭТ-1 у больных с ХП прошла успешно у 10,7% больных со слабой бактериальной обсемененностью *H. pylori* на СОЖ антрума ($p<0,01$).

Таблица 30 – Анализ эффективности эрадикации у больных с ХП с различной степенью *H. pylori*-обсемененности СОЖ, получавших ЭТ-1 и ЭТ-1+ВТД

Степень обсемененности <i>H.pylori</i> СОЖ	успешная ЭТ-1 N=3 (из 29)	успешная ЭТ-1+ВТД N=33 (из 34)	Хи-кват-рат	Значи-мость
Слабая	10,7% (3 из 28)	96,4% (27 из 28)	41,35	<0,01
Умеренная	-	100% (4 из 4)	-	-
Высокая	-	100% (2 из 2)	3,00	>0,05

В группе больных с ХГ без ХП при наличии высокой степени бактериальной обсемененности *H. pylori* на СОЖ антрума эрадикация прошла успешно во всех случаях независимо от протокола ЭТ (таблица 31). У больных с ХГ без ХП со слабой бактериальной обсемененностью СОЖ, получивших ЭТ-1 + ВТД, элиминация *H. pylori* достигнута в 80% случаев. У больных с ХГ без ХП с умеренной *H. pylori*-обсемененностью СОЖ – в 83,3% случаев.

Таблица 31 – Анализ эффективности эрадикации в группе больных с ХГ без ХП с различной степенью *H. pylori*-обсемененности СОЖ получавших ЭТ-1 и ЭТ-1+ВТД

Н. <i>pylori</i> - обсемененность СОЖ	ХГ без ХП, n=45		Хи- квад- рат	Значи- мость, р
	успешная ЭТ-1, n=25	успешная ЭТ-1+ВТД, n=17 (из 20)		
Слабая	100% (12)	80% (8 из 10)	41,35	<0,01
Умеренная	100% (10)	83,3% (5 из 6)	1,78	>0,05
Высокая	100% (3)	100% (4 из 4)	-	-

Эрадикационная терапия по протоколу ЭТ-1 прошла успешно у всех больных группы ХГ без ХП вне зависимости от степени обсемененности *H. pylori* СО антрального отдела желудка (таблица 32). В группе больных с ХП при слабой степени бактериальной обсемененности СОЖ антрума успешно ЭТ-1 прошла в 10,7% случаев, при высокой степени обсемененности – элиминация не достигнута.

Таблица 32. Анализ эффективности эрадикации в группе больных с ХП и ХГ без ХП с различной степенью *H. pylori*-обсемененности СОЖ получавших ЭТ-1

Степень Н. <i>pylori</i> - обсемененности	ХП, n=63	ХГ без ХП, n=45	Хи- квад- рат	Значи- мость, р
	успешная ЭТ-1, n=3 (из 29)	Успешная ЭТ-1, n=25		
Слабая	10,7% (3 из 28)	100% (12)	28,57	<0,01
Умеренная	-	100% (10)	-	-
Высокая	0% (0 из 1)	100% (3)	4,00	<0,05

Эрадикационная терапия по протоколу ЭТ-1+ВТД успешно прошла у всех больных с умеренной и высокой степенью обсемененности *H. pylori* СОЖ антрального отдела. При слабой степени бактериальной обсемененности СОЖ в группе больных ХП эффективность терапии по схеме ЭТ-1+ВТД составила 96,4%. Показатели эффективности эрадикации с использованием схемы ЭТ-1+ВТД в группе больных с ХГ без ХП немного ниже (таблица 33), однако достоверных различий в группах у больных с ХП и больных с ХГ без ХП по данному показателю не выявлено.

Таблица 33 – Эффективность ЭТ у больных с ХП и у больных с ХГ без ХП с различной степенью *H. pylori*-обсемененности СОЖ получивших ЭТ-1+ВТД.

Степень обсемененности <i>H.pylori</i>	ХП, n=63	ХГ без ХП, n=45	Хи-квад-рат	Значимость
	Успешная ЭТ-1+ВТД, n=33 (из 34)	Успешная ЭТ-1+ВТД, n=17 (из 20)		
Слабая	96,4% (27 из 28)	80% (8 из 10)	2,74	>0,05
Умеренная	100% (4 из 4)	83,3% (5 из 6)	0,74	>0,05
Высокая	100% (2 из 2)	100% (4 из 4)	-	-

В группе больных с ХП при наличии слабой и умеренной степени атрофии СОЖ антрального отдела эрадикация по протоколу ЭТ-1+ВТД прошла более эффективно по сравнению с использованием протокола ЭТ-1. Элиминация *H. pylori* достигнута у 96,7% больных со слабой степенью атрофии при проведении ЭТ-1+ВТД, тогда как при проведении схемы ЭТ-1 у 4,5% больных (различия статистически значимы, $p<0,01$). Данные представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Эффективность ЭТ в группе больных с ХП с различной степенью выраженности атрофии СОЖ получавших ЭТ-1 и ЭТ-1+ВТД

Атрофия СОЖ антрума	Успешная ЭТ-1, n=3 (из 29)	Успешная ЭТ-1+ВТД, n=33 (из 34)	Хи-квадрат	Значимость
Слабая	4,5% (1 из 22)	96,7% (29 из 30)	44,13	<0,01
Умеренная	28,6% (2 из 7)	100% (4)	5,24	<0,05

В группе больных с ХГ без ХП эрадикация по протоколу ЭТ-1 прошла более успешно при наличии слабой степени атрофических изменений СОЖ антрального отдела (эрадикация эффективно прошла у всех больных данной подгруппы). Данные представлены в таблице 35. При использовании схемы ЭТ-1+ВТД элиминация возбудителя достигнута у 82,4% больных с ХГ без ХП со слабой степенью атрофии СОЖ (различия достоверны, $p<0,05$).

Таблица 35 – Анализ эффективности эрадикации в группе больных с ХГ без ХП с различной степенью выраженности атрофии СОЖ получавших ЭТ-1 и ЭТ-1+ВТД

Атрофия СОЖ антрума	ХГ без ХП, n=45		Хи- квад- рат	Значи- мость
	Успешная ЭТ-1, n=25	Успешная ЭТ-1+ВТД, n=17 (из 20)		
Слабая	100% (21)	82,4% (14 из 17)	4,02	<0,05
Умеренная	100% (4)	100% (3)	-	-

В группе больных с ХП эрадикация по протоколу ЭТ-1 прошла менее успешно по сравнению с группой больных с ХГ без ХП при наличии на СОЖ больных слабой или умеренной степени атрофических изменений (таблица 36). При слабой атрофии СОЖ у больных с ХП элиминация возбудителя достигнута у 4,5% больных, тогда как в группе больных с ХГ без ХП у всех больных ($p<0,01$). При умеренной степени атрофии у больных с ХП эрадикация по схеме ЭТ-1 успешна в 28,6% случаев, а у больных с ХГ без ХП с наличием умеренной атрофии СО антрального отдела желудка ЭТ-1 прошла эффективно у всех больных ($p<0,05$).

Таблица 36 – Эффективность ЭТ в группах больных с ХП и больных с ХГ без ХП с различной степенью выраженности атрофии СОЖ получавших ЭТ-1

Атрофия СОЖ антрума	ХП, n=63	ХГ без ХП, n=45	Хи-кват-рат	Значи-мость
	успешная ЭТ-1, n=3 (из 29)	Успешная ЭТ-1, n=25		
Слабая	4,5% (1 из 22)	100% (21)	39,18	<0,01
Умеренная	28,6% (2 из 7)	100% (4)	5,24	<0,05

При анализе эффективности ЭТ по протоколу ЭТ-1+ВТД у больных с ХП и больных с ХГ без ХП не получено достоверных различий ни при слабой, ни при умеренной выраженности атрофии СО антрального отдела желудка (таблица 37). Однако имеется некоторая тенденция более успешного лечения у больных с ХП по протоколу ЭТ-1+ВТД при наличии слабой атрофии СОЖ (96,7% больных) по сравнению с группой больных с ХГ без ХП со слабой атрофией СОЖ (эффективно ЭТ-1+ВТД прошла у 82,4% больных).

Таблица 37 – Анализ эффективности эрадикации у больных с различной степенью выраженности атрофии СОЖ получавших ЭТ-1+ВТД

Атрофия СОЖ антрума	ХП, n=63	ХГ без ХП, n=45	Хи-кват-рат	Значи-мость
	Успешная ЭТ-1+ВТД, n=33 (из 34)	Успешная ЭТ-1+ВТД, n=17 (из 20)		
Слабая	96,7% (29 из 30)	82,4% (14 из 17)	2,86	>0,05
Умеренная	100% (4)	100% (3)	-	-

Важно отметить, что в группе больных с ХП до лечения преобладала слабая степень бактериальной обсемененности СО антрального отдела и встречалась достоверно чаще по сравнению с группой контроля (таблица 38). У больных с ХП получивших лечение по протоколу ЭТ-1+ВТД элиминация возбудителя достигнута достоверно чаще по сравнению с группой контроля. В группе больных с ХП получивших ЭТ-1+ВТД обсемененность СО антрального отдела желудка Н.

pylori после лечения достоверно ниже чем до лечения, то есть ЭТ у данной группы больных достоверно эффективна.

Таблица 38 – Изменение степени H. pylori-обсемененности у больных с ХП и больных контрольной группы, получавших различные схемы ЭТ

		Подгруппа, получавшая ЭТ-1		Подгруппа, получавшая ЭТ- 1+ВТД		Критерий Вилкоксо на	Значи- мость, p4
Группа с ХП	До ЭТ	слабая- 96,6% высокая- 3,4%	p1<0,01	слабая - 82,4% Умеренная - 11,8% Высокая - 5,9%	p1<0,05	W1 – 1,51	>0,05
	Пос- ле ЭТ	слабая- 86,2% умеренная- 3,4% отсутствует -10,3%	p2<0,01	Слабая - 2,9% Отсутствует - 97,1%	p2>0,05	W2 – 5,38	<0,01
Группа без ХП (контроль)	До ЭТ	слабая - 48% умеренная- 40% высокая- 12%	p3>0,05	слабая-50% умеренная- 30% высокая- 20%	p3<0,01	W3 – 4,47	<0,01
	Пос- ле ЭТ	отсутствует -100%		слабая-15% отсутствует- 85%		W4 – 3,65	<0,01

Примечание: p1 – достоверность различий интенсивности обсемененности H. pylori СО антрального отдела желудка у больных с ХП по сравнению с группой

контроля до лечения (критерий U-Манна-Уитни)

p2 – достоверность различий интенсивности обсемененности *H. pylori* СО антрального отдела желудка у больных с ХП по сравнению с группой контроля после лечения (критерий U-Манна-Уитни)

p3 – достоверность различий интенсивности обсемененности *H. pylori* СО антрального отдела желудка у больных с ХП до и после эрадикационной терапии (W критерий Вилкоксона)

p4 – достоверность критерия Вилкоксона (W1,W2,W3,W4)

W1 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ-1

W2 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ1+ВТД

W3 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1

W4 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1+ВТД

Инфильтрация СОЖ полиморфно-ядерными нейтрофилами в группе больных с ХП получивших ЭТ-1 после лечения достоверно менее выражена по сравнению с группой контроля (группа больных без ХП). У больных с ХП нейтрофильная инфильтрация СО антрального отдела желудка достоверно ниже после лечения, вне зависимости от протокола ЭТ. У больных без ХП инфильтрация нейтрофилами СО антрального отдела желудка также достоверно ниже после лечения, также вне зависимости от протокола ЭТ (таблица 39).

Таблица 39 – Изменение нейтрофильной инфильтрации СО антрального отдела желудка у больных с ХП и больных контрольной группы получавших различные схемы ЭТ

		Подгруппа, получавшая ЭТ-1		Подгруппа, получавшая ЭТ- 1+ВТД		Критерий Вилкок- сона	Значи- мость, p4
Группа с ХП	До ЭТ	1-82,8% 2-6,9% 3-3,4% 0-6,9%	p1>0,05	1-64,7% 2-8,8% 3-5,9% 4-20,6%	p1>0,05	W1-3,70	<0,01
	После ЭТ	1-41,4% 0-58,6%	p2<0,05	1-11,8% 0-88,2%	p2>0,05	W2-4,55	<0,01
Группа без ХП (конт- роль)	До ЭТ	1-76% 2-4% 3-4% 0-16%	p3<0,01	1-50% 2-10% 0-40%	p3<0,01	W3-4,05	<0,01
	После ЭТ	1-16% 0-84%		1-5% 0-95%		W4-3,13	<0,05

Степени нейтрофильной инфильтрации СОЖ обозначены в таблице: 1-слабая степень; 2-умеренная степень; 3-высокая степень; 0-инфильтрация нейтрофилами отсутствует.

p1 – достоверность различий выраженности нейтрофильной инфильтрации СО антрального отдела желудка у больных с ХП по сравнению с группой контроля до лечения (критерий U-Манна-Уитни)

p2 – достоверность различий выраженности нейтрофильной инфильтрации антрального отдела желудка у больных с ХП по сравнению с группой контроля после лечения (критерий U-Манна-Уитни)

p3 – достоверность различий выраженности нейтрофильной инфильтрации СО антрального отдела желудка у больных с ХП до и после эрадикационной терапии (W критерий Вилкоксона)

p_4 – достоверность критерия Вилкоксона (W_1, W_2, W_3, W_4)

W_1 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ-1

W_2 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ1+ВТД

W_3 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1

W_4 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1+ВТД

Лимфоплазмоцитарная инфильтрация СО антрального отдела желудка достоверно уменьшилась после лечения по протоколу ЭТ-1+ВТД у больных с ХП по сравнению с группой контроля (больные без ХП). Полученные данные представлены в таблице 40.

Таблица 40 - Изменение выраженности лимфоплазмоцитарной инфильтрация СО антрального отдела желудка у больных с ХП и больных контрольной группы получавших различные схемы ЭТ

		Группа больных получавших ЭТ-1		Группа больных получавших ЭТ-1+ВТД		Критерий Вилкоксона	Значимость, p_4
Группа с ХП	До ЭТ	2-86,2% 3-13,8%	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	2-94,1% 3-5,9%	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$W_1-0,28$	$> 0,05$
	После ЭТ	1-6,9% 2-72,4% 3-17,2% 0-3,4%		1-76,5% 2-2,9% 0-20,6%		$W_2-1,46$	$> 0,05$
Группа без ХП (контроль)	До ЭТ	2-96% 3-4%	$p_3 > 0,05$	2-90% 3-10%	$p_3 > 0,05$	$W_3-0,61$	$> 0,05$
	После ЭТ	1-64% 0-36%		1-40,0% 2-10,0% 3-5,0% 0-45,0%		$W_4-1,76$	$> 0,05$

Степень выраженности инфильтрации лимфоплазмocyтaми СОЖ обозначены в таблице: 1-слабая степень; 2-умеренно выраженная инфильтрация лимфоплазмocyтaми; 3-значительно выраженная инфильтрация лимфоплазмocyтaми ; 0- инфильтрация лимфоплазмocyтaми СОЖ отсутствует.

p1 – достоверность различий выраженности инфильтрации лимфоплазмocyтaми СО антрального отдела желудка у больных с ХП по сравнению с группой контроля до лечения (критерий U-Манна-Уитни)

p2 – достоверность различий выраженности инфильтрации лимфоплазмocyтaми СО антрального отдела желудка у больных с ХП по сравнению с группой контроля после лечения (критерий U-Манна-Уитни)

p3 – достоверность различий выраженности инфильтрации лимфоплазмocyтaми СО антрального отдела желудка у больных с ХП до и после эрадикационной терапии (W критерий Вилкоксона)

p4 – достоверность критерия Вилкоксона (W1,W2,W3,W4)

W1 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ-1

W2 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ1+ВТД

W3 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1

W4 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1+ВТД

Выраженность атрофических изменений СО антрального отдела желудка у больных с ХП достоверно уменьшилась у больных прошедших ЭТ по схеме ЭТ-1+ВТД (таблица 41). Выраженность атрофических изменений СО антрального отдела желудка у больных с ХП, прошедших ЭТ по схеме ЭТ-1, а также у больных группы контроля (больные без ХП), достоверно не изменилась после лечения. Несмотря на мнение об обратном развитии атрофии как о длительном процессе, полученная динамика атрофии в нашем исследовании может быть характерна для случаев начальной атрофии или случаев с выраженной воспалительной инфильтрацией СОЖ по типу ложной атрофии [12].

Таблица 41 – Морфологические изменения СО антрального отдела желудка у больных с ХП и больных контрольной группы получавших различные схемы ЭТ (выраженность атрофических изменений СОЖ)

		Выраженность атрофии СО антрума у больных, получавших ЭТ-1		Выраженность атрофии СО антрума у больных, получавших ЭТ-1+ВТД		Критерий Вилкоксона	Значимость, p_4
Группа с ХП	До ЭТ	1-75,9% 2-24,1%	$p_1 > 0,05$	1-88,2% 2-11,8%	$p_1 > 0,05$	W1-1,51	$> 0,05$
	После ЭТ	1-69,0% 2-24,1% 0-6,9%		1-55,9% 0-44,1%		W2-3,64	$< 0,01$
Группа без ХП (контроль)	До ЭТ	1-84% 2-16%	$p_3 > 0,05$	1-85% 2-15%	$p_3 < 0,01$	W3-1,39	$> 0,05$
	После ЭТ	1-80% 2-4% 0-16%		1-75% 0-25%		W4-1,73	$> 0,05$

Степень выраженности атрофических изменений СОЖ обозначены в таблице: 1-слабая атрофия; 2-умеренно выраженная атрофия; 0-атрофические изменения СОЖ отсутствуют.

p_1 – достоверность различий выраженности атрофических изменений СО антрального отдела желудка у больных с ХП по сравнению с группой контроля до лечения (критерий U-Манна-Уитни)

p_2 – достоверность различий выраженности атрофических изменений СО антрального отдела желудка у больных с ХП по сравнению с группой контроля после лечения (критерий U-Манна-Уитни)

p_3 – достоверность различий выраженности атрофических изменений СО антрального отдела желудка у больных с ХП до и после эрадикационной терапии (W критерий Вилкоксона)

p_4 – достоверность критерия Вилкоксона (W1, W2, W3, W4)

W1 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ-1

W2 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ1+ВТД

W3 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1

W4 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1+ВТД

Нами проведен анализ уровня сывороточных антител IgG к *H. pylori*. у больных с хроническим панкреатитом и больных контрольной группы, получавших различные схемы ЭТ (таблица 42). До лечения уровень антител IgG к *H. pylori*. в крови больных с ХП не отличался существенно по сравнению с больными группы контроля. После лечения также достоверно не выявлено отличий концентрации IgG к *H. pylori*. в группе больных с ХП по сравнению с группой контроля (группа больных без ХП), получавших различные протоколы ЭТ. Однако, в группе больных с ХП динамика уровня антител IgG к *H. pylori*. более существенна. После проведения ЭТ уровень IgG к *H. pylori*. у больных с ХП был достоверно ниже, чем до лечения ($P < 0,01$). Максимальный показатель критерия Уилкоксона в группе больных с ХП получивших ЭТ1+ВТД ($W=4,88$, $p < 0,01$) указывает на статистически значимую динамику уровня антител IgG к *H. pylori*. Достоверная динамика антител IgG к *H. pylori*. у больных с ХП после ЭТ может быть дополнительным критерием оценки эффективности протокола ЭТ.

Таблица 42 – Динамика уровня сывороточных антител IgG к *H. pylori*. у больных с ХП и больных контрольной группы, получавших различные схемы ЭТ

		IgG к <i>H. pylori</i> . у больных получав- ших ЭТ-1, ед/мл,		IgG к <i>H. pylori</i> . у больных получавших ЭТ-1+ВТД, ед/мл, $M \pm m$		Критерий Уилкоксо на	Значи- мость, p_4
Группа с ХП	До ЭТ	$3,54 \pm$ 0,41	$p_1 > 0,05$	$3,55 \pm$ 0,37	$p_1 > 0,05$	W1 – 3,71	<0,01
	После ЭТ	$3,27 \pm$ 0,40		$3,08 \pm$ 0,35		W2 – 4,88	<0,01
Группа без ХП (контроль)	До ЭТ	$4,35 \pm$ 0,38	$p_3 < 0,01$	$4,26 \pm$ 0,42	$p_3 < 0,01$	W3 - 4,39	<0.01
	После ЭТ	$3,89 \pm$ 0,36		$3,96 \pm$ 0,41		W4 – 3,39	<0.01

P1 – достоверность различий уровня антител IgG к *H. pylori*. у больных с ХП по сравнению с группой контроля до лечения (критерий U-Манна-Уитни)

P2 – достоверность различий уровня антител IgG к *H. pylori*. у больных с ХП по сравнению с группой контроля после лечения (критерий U-Манна-Уитни)

P3 – достоверность различий уровня антител IgG к *H. pylori*. у больных с ХП до и после эрадикационной терапии (W критерий Вилкоксона)

P4 – достоверность критерия Вилкоксона (W1, W2, W3, W4)

W1 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ-1

W2 – верификат критерия Вилкоксона у больных с ХП получавших ЭТ1+ВТД

W3 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1

W4 – верификат критерия Вилкоксона у больных контрольной группы получавших ЭТ-1+ВТД

Нами проведен анализ динамики уровня ИЛ-8 в сыворотке крови больных с ХП после успешно проведенной антихеликобактерной терапии ($n = 11$). Среднее значение ИЛ-8 после элиминации *H. pylori* составило $23,08 \pm 1,49$ пг/мл (уровень сывороточного ИЛ-8 значительно уменьшился, $p=0,041$). Полученные нами результаты не противоречат имеющимся на сегодня данным литературы. Ряд авторов [81] также наблюдали значительное снижение экспрессии ИЛ-8 в СОЖ после эрадикационной терапии.

Первичный контроль качества эрадикации проводился через 4-6 недель после окончания эрадикационной терапии, затем в динамике через 6 месяцев и через один год, параллельно проводилось динамическое наблюдение за течением ХП у пациентов, получивших традиционную и комплексную терапию хронического панкреатита. Среди больных с ХП, успешно прошедших эрадикацию *H. pylori*, у 16,7% отмечены обострения ХП, соответственно, у 83,3 % пациентов не наблюдалось обострения воспалительного процесса.

У больных с ХП, у которых элиминация *H. pylori* в результате ЭТ не достигнута, рецидивы в течение первого года после ЭТ наблюдались в 51,9% случаев (достоверно чаще по сравнению с пациентами, успешно прошедшими эрадикацию, $p<0,01$). Количество обострений ХП в течение года у больных, успешно прошедших ЭТ, зарегистрировано меньше, чем у больных, у которых элиминация *H. pylori* в результате ЭТ не достигнута (различия статистически значимы, $p<0,01$). Данные представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Течение хронического панкреатита в течение года после проведения эрадикационной терапии

Критерии оценивания	Эрадикация <i>H. pylori</i> достигнута		Эрадикация <i>H. pylori</i> не достигнута		Критерий достовер- ности различий	Значи- мость, Р
	n=36		n=27			
Количество случаев с обострением ХП в течение года	6 паци- ентов	16,7%	14 паци- ентов	51,9%	Хи-квадрат Пирсона 8,82	<0,01
Количество обострений ХП в течение года	6 обост- рений в группе	0,17 обостр/ чел	17 обост- рений в группе	0,63 обостр/ чел	Манна- Уйтни 303,00	<0,01
Количество осложнений ХП в течение года	нет	-	Нет	-	-	-

Таким образом, успешно проведенная ЭТ у больных с ХП способствует более благоприятному течению ХП, с достоверно меньшим количеством обострений в течение первого года после ЭТ. В исследовании Mulholland G [98] показано снижение гастрина 17 после элиминации *H. pylori*. При этом авторы отметили снижение как базального, так и постпрандиального уровня гастрина 17. В другом исследовании также показано значительное снижение пепсиногенов и гастрина 17 в течение 36-месячного периода после элиминации *H. pylori* [37]. Санация слизистой желудка от инфекции *H. pylori* прерывает патологический рН-зависимый механизм стимуляции секреции ПЖ, описанный ранее в литературе [8].

Таким образом, диагностика *H. pylori* и проведение комплексной терапии у пациентов с ХП при положительном *H. pylori*-статусе является рациональной

мерой, способствующей благоприятному течению ХП в течение ближайшего года.

Осложнений ХП у больных, получивших комплексную терапию, в течение первого года наблюдения отмечено не было.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции [15, 5]. В современной гастроэнтерологии вопросы, касающиеся диагностики и лечения хронического панкреатита, стоят особенно остро [69]. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта на долю ХП приходится до 9%. В подавляющем большинстве случаев от ХП страдают пациенты трудоспособного возраста. До 20% пациентов погибают от осложнений ХП или вторичных нарушений функций пищеварительной системы в течение первых десяти лет с момента установления диагноза. В несколько раз повышен риск развития рака ПЖ у больных с двадцатилетним анамнезом ХП. При том, что заболеваемость ХП неуклонно растет, до сих пор вызывают трудности вопросы верификации данного заболевания, отсутствует общепринятая классификация, не разработаны единые лекарственные подходы в лечении ХП. Большой процент хирургических вмешательств на ПЖ в связи с ХП и его осложнениями, а также активное внедрение эндоскопических видов лечения ХП [142], означает, что у весомой части пациентов с ХП несвоевременно устанавливается диагноз и не проводится адекватное лечение и вторичная профилактика на ранних стадиях заболевания. Всё вышеизложенное послужило основанием для нашего исследования. В настоящем исследовании мы предприняли попытку углубленно изучить роль сопутствующей патологии при ХП в виде хронического гастрита на фоне инфекции *H. pylori*. Также нами были изучены и другие факторы риска. ХП — воспалительное заболевание ПЖ с длительным анамнезом, приводящее к замещению собственной ткани железы фиброзной тканью, развитию эндокринной и/или экзокринной недостаточности ПЖ.

По данным литературы наиболее распространенным фактором риска ХП является злоупотребление алкоголем, причем риск возрастает экспоненциально, и конкретный вид потребляемого алкоголя не имеет значения. Количество и продолжительность потребления алкоголя, необходимые для развития ХП, пока

однозначно не установлены [2]. В нашем исследовании среди больных с ХП 27% имели ХП алкогольной этиологии. Курение является независимым фактором риска ХП и приводит к прогрессированию ХП [86]. По нашим данным 38% больных с ХП среди вредных привычек отмечали табакокурение.

В литературе описана роль генетических факторов со стороны макроорганизма. Наиболее важными генетическими факторами риска являются изменения генов катионного трипсинагена (PRSS1), ингибитора сериновой протеазы (SPINK1) и карбоксипептидазы A1 (CPA1). Другими генами, указывающими на генетическую предрасположенность, считаются муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости (CFTR), химотрипсинаген С (CTRC) и карбоксиэстролипаза (CEL) [9, 47]. Существует гипотеза, согласно которой, мутации генов вызывают функциональные нарушения CFTR, анионного канала для хлорида и бикарбоната, что может привести к нарушению подщелачивания сока поджелудочной железы и повреждению эпителия протоков, после чего происходит агрегация и осаждение белков сока поджелудочной железы (Franks 2011) [121]. Однако, поскольку мутации SPINK1 и другие различные незначительные мутации могут быть обнаружены только у некоторых пациентов с идиопатическим и алкогольным ХП, а комплексный анализ генов не всегда подтверждает эти мутации у пациентов с ХП, считается, что генетическая аномалия не является единственной детерминантой, и что взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды, таких как злоупотребление алкоголем (Aghdassi et al. 2015; Kume et al. 2015) и курение (Lin et al. 2000), имеет важное значение для возникновения заболевания (Keim 2008; Shelton and Whitcomb 2014; Kleeff et al. 2017) [121]. На экспериментальных мутантных мышинных моделях показано, что ген KRAS активируется гастрином и это играет важную роль в канцерогенезе ПЖ [99]. В нашем исследовании мы не изучали мутации вышеуказанных генов, но получили данные о связи степени тяжести ХП и экзокринной недостаточности ПЖ с выраженностью гастринемии.

По данным литературы в 35-56% случаев причиной развития ХП является патология билиарного тракта. В наше исследование вошли 22 пациента с

билиарнозависимым ХП, страдающие желчно-каменной болезнью, что составило 34,9% от всех больных с ХП.

По данным проведенного нами исследования инфекция *H. pylori* выявлена у 73,3% больных с ХП. Следует также отметить, что у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом статистически значимо чаще факторами риска выступило сочетание табакокурения, употребления алкоголя и нарушение липидного спектра, а также сочетание употребления алкоголя с избытком в питании животных жиров. В связи с этим инфекцию *H. pylori* можно рассматривать как вторичный, модифицируемый фактор риска хронического панкреатита.

Поджелудочная железа анатомически и физиологически тесно взаимосвязана с другими органами пищеварения. При поступлении кислого содержимого из желудка в ДПК под влиянием образующихся в ее слизистой оболочке интерстициальных гормонов секретина и холецистокинина-панкреозимина ПЖ вырабатывает и выделяет большое количество панкреатического сока. «Секретинный сок» богат бикарбонатами, но беден ферментами, так как при этом не стимулируются панкреоциты ацинусов, вырабатывающие ферменты. Холецистокинин-панкреозимин действует на панкреоциты ацинусов, стимулируя выработку и выделение панкреатических ферментов. Таким образом, ацидификация ДПК закономерно приводит к стимуляции внешней секреции ПЖ и повышенной нагрузке на панкреоциты ацинусов. Таким образом, избыточная кислотная продукция желудка поддерживает ацидозную систему ПЖ в состоянии постоянной активности, а при наличии определенных условий (патологических изменений в ткани или протоковой системе ПЖ) способствует обострению хронического панкреатита [7,12].

Большой научный интерес вызывает потенциально возможное влияние *H. pylori* на функциональную активность и состояние ПЖ. На сегодняшний день установлено, что воздействие бактерии *H. pylori* на D-клетки желудка сопровождается индукцией выработки соматостатина [102, 112], что влечет за

собой увеличение плотности G-клеток в желудке и усилению синтеза гастрина. Ацидификация duodenum посредством воздействия секретина приводит к стимуляции секреторной активности поджелудочной железы [55]. Кроме этого, гастрин обладает самостоятельным ЖК-подобным действием [127]. В одном из исследований [43] учеными была установлена повышенная постпрандиальная секреция гастрина у пациентов с положительным *H. pylori* статусом по сравнению с группой пациентов с отрицательным *H. pylori* статусом. В этом же исследовании показана достоверно более высокая секреция ферментов поджелудочной железы - амилазы, липазы, химотрипсина, а также регулирующего гормона гастрина в межпищеварительном периоде у носителей инфекции *H. pylori* по сравнению со здоровыми лицами. Авторы показали связь носительства инфекции *H. pylori* с физиологией желудочной и панкреатической секреции [43], что имеет важное значение в патогенезе заболеваний поджелудочной железы. Уровень гастрина в межпищеварительном периоде по нашим данным был выше у больных ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Выраженность гастринемии у больных ХП в нашем исследовании коррелировала со степенью тяжести морфологических изменений ПЖ. Следует отметить, что данная закономерность отмечена только в подгруппе больных с *H. pylori*-позитивным статусом. Некоторыми авторами получены данные об отсутствии различий экзосекреторной функции ПЖ между *H. pylori*-позитивными и *H. pylori*-негативными больными с ХП, причем вне зависимости от морфологической стадии ХП [91]. В нашем исследовании также не установлена связь *H. pylori* статуса со степенью морфологических изменений ПЖ у больных ХП и выраженностью внешнесекреторной недостаточности ПЖ. В литературе имеются данные о том, что уровень гастрина в плазме определяется не только присутствием и интенсивностью обсемененности бактерии *H. pylori* на слизистой оболочке желудка, но также зависит от морфологических изменений в слизистой оболочке тела желудка [33]. В нашем исследовании у больных ХП различной степени тяжести уровень пепсиногена I, пепсиногена II, их соотношение и уровень базального гастрина 17 значимо коррелировал с атрофическими

изменениями тела желудка. Выраженность атрофических изменений тела желудка по нашим данным обратно коррелировала с *H. pylori*-статусом.

Уровень пепсиногена II и отношение пепсиноген I/пепсиноген II по нашим данным значимо выше у больных с ХП с легкой степенью атрофии антрального отдела по сравнению с больными с ХП с умеренной степенью атрофических изменений антрального отдела. В нашем исследовании у больных ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом уровень базального гастрина 17 обратно коррелировал с выраженностью антральной атрофии. *H. pylori* вызывает хроническое воспаление, приводя в конечном итоге к атрофии желудка. Уменьшение популяции G-клеток приводит к уменьшению продукции гастрина по мере атрофического прогресса антрального отдела желудка [75,124].

При анализе атрофических изменений в антральном желудка гистологическим методом у больных с ХП различной степенью тяжести значимых корреляций не получено. Следует отметить, что у больных с различной степенью тяжести ХП выраженность атрофических изменений, интенсивность нейтрофильной инфильтрации антрального отдела желудка прямо коррелировала с обсемененностью слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Уровень базального гастрина 17 и пепсиногена II в нашем исследовании значимо коррелировал с выраженностью нейтрофильной инфильтрации антрального отдела. Но значимой связи степени тяжести нейтрофильной инфильтрации слизистой антрального отдела со степенью тяжести ХП не выявлено ($p=0,103$). Выраженность лимфоплазмочитарной антральной инфильтрации прямо коррелировала с уровнем пепсиногена II и гастрина 17 и обратно коррелировала с отношением пепсиногена I к пепсиногену II. Значимые отличия гастрина 17 при различной степени выраженности лимфоплазмочитарной антральной инфильтрации обнаружены только в подгруппе *H. pylori* – позитивных больных ХП ($p=0,012$). Наличие бактерии *H. pylori* в СО тела желудка у больных ХП сопровождалось нарастанием инфильтрации нейтрофилами, повышением пепсиногена II и гастрина 17. Уровень базального гастрина 17 у больных с ХП по нашим данным прямо коррелирует со степенью лимфоплазмочитарной инфильтрации слизистой тела желудка

($p=0,004$). Уровень пепсиногена I и пепсиногена II значительно ниже при выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрации СО тела желудка по сравнению со слабо и умеренно выраженной инфильтрацией. Отношение пепсиногена I к пепсиногену II обратно коррелирует с выраженностью лимфоплазмочитарной инфильтрации тела желудка ($p=0,003$). Значимая связь выраженности лимфоплазмочитарной инфильтрации тела желудка с уровнем гастрина 17 ($p=0,003$) получена в нашем исследовании только в подгруппе *H. pylori* – позитивных больных ХП.

Мы проанализировали содержание панкреатической эластазы 1 в кале у *H. pylori* – позитивных и *H. pylori* – негативных больных ХП с различной степенью выраженности атрофических и воспалительных изменений слизистой оболочки желудка. В результате анализа установлена обратная корреляция уровня базального гастрина 17 и содержания панкреатической эластазы 1 в кале независимо от *H. pylori* – статуса.

На сегодняшний день известны различные факторы патогенности и вирулентности *H. pylori*. Наиболее изучены CagA – цитотоксин, маркер «острова патогенности» *H. pylori*, VacA – цитотоксин, фактор адгезии *H. pylori*, уреазы, обеспечивающая длительное персистирование *H. pylori* в желудке. Кроме того, *H. pylori* наделен плотной гладкой клеточной стенкой, снаружи от которой определяется капсулоподобная оболочка — гликокаликс. В его состав входят углеводсодержащие полимеры (липополисахариды) и белки, необходимые для адгезии *H. pylori* на поверхности эпителиоцитов. В ответ на адгезию *H. pylori* на эпителиоцитах СОЖ, клетки продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов, участвующих в иммунном ответе, при этом особая роль отводится ИЛ-8 [119]. Уровень продукции данного цитокина ассоциирован с выраженностью и характером развития воспаления в слизистой оболочке желудка.

По нашим данным показатели ИЛ-8 в группах пациентов не превышали нормальных значений. Однако, следует отметить, что среднее значение ИЛ-8 в группе больных с ХП составило $22,56 \pm 2,46$ пг/ мл, что немного выше по

сравнению с контрольной группой больных ($21,51 \pm 2,45$ пг/ мл). Наибольшие значения ИЛ-8 регистрировались у больных инфицированных патогенными штаммами *H. pylori* (CagA+ и VacA+). Этот факт согласуется с данными других авторов, показавших, что наличие в геноме *H. pylori* гена *cagA* сопряжено с достоверным повышением уровня провоспалительных интерлейкинов (1- β , 8) [6]. У больных с хроническим панкреатитом – обладателей штаммов *H. pylori*, экспрессирующими компоненты гликокаликса p26, p30, p26, p19, p17, отмечена тенденция к более высоким значениям ИЛ-8 по сравнению с группой контроля. При *H. pylori*-инфекции увеличение уровня ИЛ-8 стимулирует продукцию таких цитокинов, как тумор-некротический фактор альфа (TNF- α), интерферон гамма (IFN γ) и интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β) [1]. Данные цитокины в настоящее время рассматриваются как последовательные связанные звенья в цепи механизма обострения хронического рецидивирующего панкреатита. Можно предположить, что в случае персистенции на СОЖ штаммов *H. pylori* с «усиленным» гликокаликсом за счет наличия в его составе белков p26, p30, p26, p19, p17 активация цитокинового каскада путем стимуляции выработки ИЛ-8 иммунокомпетентными клетками происходит более интенсивно, что приводит, соответственно, к более яркому системному воспалительному ответу и более тяжелым патоморфологическим последствиям на уровне ПЖ.

Согласно ряду научных работ, провоспалительные и регуляторные цитокины играют ключевую роль в патогенезе острого и хронического панкреатита. Существуют данные о значительной роли цитокинов в формировании фиброза ПЖ и панкреонекроза [44]. В настоящее время доказано, что дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону первых потенцирует воспалительный процесс, в том числе и при панкреатитах. Предполагают, что нарушение продукции цитокинов может являться одним из звеньев патогенеза ХП за счет потенцирования фиброгенеза рядом цитокинов [77].

Таким образом, бактерия *H. pylori* реализует свое действие посредством факторов патогенности - вырабатывает ряд ферментов: уреазу, фосфатазу,

протеазу, гемолизин, вакуолизирующий цитотоксин, белки адгезины и прочее. Продукты жизнедеятельности *H. pylori* вызывают развитие воспалительных процессов в СОЖ и системные эффекты.

Мы исследовали уровень пепсиногенов и базального гастрина 17 у больных ХП с сопутствующим хроническим гастритом, ассоциированным с различными генотипами *H. pylori*. У больных ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом наиболее высокие значения базального гастрина 17 выявлены при наличии у бактерии *H. pylori* комбинации островка патогенности CagA с белками наружной мембраны p30 + p26 + p19 + p17 ($p=0,013$), вакуолизирующего цитотоксина VacA с мембранными белками p33 + p26 + p19 + p17 ($p=0,034$), при наличии комбинации субъединицы А уреазы с белками p26 + p19 + p17 ($p=0,021$), а также при комбинации белков мембраны p30 + p26 + p19 + p17 ($p=0,013$).

Мы провели анализ структурных изменений ПЖ у больных с различными генотипами *H. pylori*. У больных со средней и тяжелой степенью тяжести ХП часто встречались CagA-позитивные штаммы *H. pylori*, наделенные высоко- и видоспецифичными белками p26, p19, p17 (78,3% случаев) и штаммы, продуцирующие субъединицу А уреазы (выявлены в 73,9% случаев). Проведен анализ патогенетических факторов *H. pylori* у больных с ХП при различной степени экзокринной недостаточности ПЖ.

При анализе выявлена обратная корреляция содержания эластазы 1 в кале с CagA-позитивными штаммами *H. pylori*. CagA-позитивные штаммы выявлены в 87,5% случаев среди больных с тяжелой степенью внешнесекреторной недостаточности ПЖ ($p<0,05$). Экспрессия субъединицы А уреазы *H. pylori* отмечена у всех больных ХП с эластазой в кале менее 100мкг/г. Часто у этой категории больных встречались высоко- и видоспецифичные белки наружной мембраны *H. pylori* p26, p19, p17 в комбинации с экспрессией субъединицы А уреазы (62,5% случаев). В подгруппе больных ХП с уровнем панкреатической фекальной эластазы 1 от 100мкг/г до 200мкг/г у большинства пациентов (85% случаев) выявлены штаммы *H. pylori* с наличием p26, p19, p17, субъединицей А

уреазы, реже обнаружены CagA-VacA –позитивные штаммы (20% случаев). Цитотоксин CagA у больных ХП с уровнем эластазы 1 в кале менее 200мкг/г определялся в ассоциации с белками наружной мембраны p33, p26, p17, p19. Возможно, перечисленные факторы патогенности *H. pylori* способны потенцировать действие друг друга, отягощая выраженность воспалительного ответа и, как следствие, усугублять функциональную недостаточность поджелудочной железы при ХП.

Полученные данные позволяют судить о функциональных связях ХП и хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, реализуемых посредством гастроинтестинальных гормонов (в частности, гастрина) и провоспалительных факторов, секретируемых в СОЖ на фоне нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной инфильтрации.

На сегодняшний момент основными компонентами схем эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* являются антибактериальные препараты. Исследователи отмечают рост антибиотикорезистентности *H. pylori* во всем мире [63, 53]. Ведется поиск повышения эффективности эрадикационной терапии у больных с ХП [72]. Показатель успешности элиминации *H. pylori* при классической тройной терапии постепенно снижается [106]. Среди путей преодоления антибиотикорезистентности предлагается продление сроков лечения, использование многокомпонентных схем, включение в схемы лечения препаратов висмута [50, 54, 94, 109,120]. В литературе имеются данные о том, что эффективность лечения зависит от генотипа CYP2C19 макроорганизма и от генотипа *H. pylori* [23].

На сегодняшний день в мире не было идентифицировано роста резистентности *H. pylori* к амоксициллину, что оставляет его наиболее важным элементом в схемах ЭТ. Так, в Европе уровень резистентности *H. pylori* к амоксициллину держится на стабильно низком уровне и не превышает 1% (De Beaux A. C, 1995). Основной причиной резистентности *H. pylori* к амоксициллину являются мутации в гене *rbp1A*, кодирующем пенициллин-связывающий белок 1А (PBP1), ответственный за катализацию терминальной стадии образования

пептидогликана клеточной стенки бактерий (Francesco V. D., Zullo A., Hassan C., et al., 2011). Определенную роль в формировании резистентности *H. pylori* к амоксициллину могут играть механизмы, задействованные в снижении проницаемости мембраны микроорганизма. Данную биологическую характеристику связывают с альтерацией функций белков наружной мембраны *H. pylori*, кодируемых генами *hopB* и *hopC*.

По последним данным, устойчивость *H. pylori* к кларитромицину увеличилась до 20-50% [143]. Большое количество работ объясняют устойчивость *H. pylori* к кларитромицину генотипом *H. pylori* [18]. Показано, что менее вирулентные CagA-негативные и VacA S2-содержащие штаммы связаны с первичной устойчивостью к кларитромицину [28].

В соответствии с действующими европейскими руководствами рекомендуется четырехкратная терапия на основе висмута в течение 10-14 дней в географических районах с высокой распространенностью первичной устойчивости к антибиотикам (выше 20% для кларитромицина или выше 40% для метронидазола или выше 15% для двойной резистентности) [89]. Квадротерапия с препаратом висмута также сохранила свое значение как основная схема второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии.

В настоящее время в научных кругах активно обсуждаются висмутсодержащие схемы [46, 83, 38]. Ряд авторов [82] проводят рандомизированные исследования по эффективности различных висмутсодержащих схем в качестве терапии первой линии. Среди механизмов повышения эффективности схем с включением препаратов висмута рассматриваются токсическое воздействие висмута на *H. pylori* ввиду отсутствия у данной бактерии внутриклеточного глутатиона [60], изменение цитоплазматического pH бактерии [93], стойкое ингибирование металло-β-лактамаз [136]. В литературе также описана способность висмута блокировать биологическую активность неамидированных гастринов *in vivo* [71]. Таким образом, по мере роста резистентности штаммов *H. pylori* возросла значимость препаратов висмута, которые наряду с ИПП претendent на роль второго

базисного компонента ЭТ, особенно в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину.

В нашем исследовании были сформированы две группы больных для анализа эффективности терапии. Одна группа получала стандартную 10-дневную тройную эрадикационную терапию 1 линии (ЭТ-I): рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут+амоксциллин 2000мг/сут. Вторая группа получали 10-дневную эрадикационную тройную терапию 1 линии с включением висмута трикалия дицитрата (ЭТ-I+ВТД): рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут+амоксциллин 2000мг/сут + висмута трикалиядицитрат 480мг/сут.

В проведенном нами исследовании элиминация *H. pylori* достигнута при эрадикации по протоколу ЭТ-1+ВТД у 92,6% больных, тогда как при использовании схемы ЭТ-1 – лишь у 77,8% больных ($p<0,05$).

Значительные различия получены при анализе эффективности различных схем ЭТ у больных с разной степенью обсемененности *H. pylori* СОЖ. При слабой степени бактериальной обсемененности СО антрального отдела эрадикация *H. pylori* прошла успешно у 92,1% больных, получавших ЭТ-1+ВТД, тогда как в группе больных, получавших ЭТ-1 эффективность эрадикации оказалась существенно ниже – 75,0% ($p<0,05$).

В ходе анализа установлено преимущество схем по протоколу ЭТ-1+ВТД в группах пациентов со слабой и умеренной выраженностью лимфоплазмочитарной инфильтрации. У больных со слабой активностью воспалительного процесса СОЖ при назначении схемы ЭТ-1+ВТД эрадикация достигнута у 87,5%, тогда как при использовании схемы ЭТ-1 – у 67,4% больных. При умеренной и высокой активности воспалительного процесса СОЖ эрадикация прошла успешно у всех больных, получивших схему ЭТ-1+ВТД, а среди больных получивших схему ЭТ-1 – в 33,3% и 75% случаев соответственно.

В группе больных с ХП эрадикационная терапия по схеме ЭТ-1+ВТД успешно прошла у 96,4% больных со слабой степенью обсемененности *H. pylori* антрального отдела, а также была успешной у всех больных с ХП с умеренной и высокой обсемененностью *H. pylori* антрального отдела. Эрадикация по

протоколу ЭТ-1 у больных с ХП прошла успешно у 10,7% больных со слабой бактериальной обсемененностью *H. pylori* антрума ($p < 0,01$).

Эффективность ЭТ-I в группе пациентов с ХП была существенно ниже, чем у пациентов с ХГ без ХП. Причем, наименее эффективно ЭТ-I прошла у пациентов с ХП при наличии у *H. pylori* таких факторов патогенности и адгезии, как p30, p33, уреазы, p26, p19, p17. Эффективность ЭТ-I+ВТД у пациентов с ХП и у пациентов с ХГ без ХП достоверно значимо не отличалась и в обеих группах была высокоэффективна.

У пациентов с ХП эффективность ЭТ-I+ВТД оказалась существенно выше эффективности ЭТ-I, причем максимальный прирост эффективности отмечен у обладателей *H. pylori* с представителем на наружной мембране белков p30, p26, p19, p17 ($p < 0,01$).

Белки наружной оболочки бактерии обладают свойством адгезии к наружной оболочке мембран клеток слизистой желудка, способствуют *H. pylori* противостоять стрессу со стороны окружающей среды. Можно предположить, что именно эта защитная приспособительная особенность *H. pylori* является одним из потенциальных механизмов развития антибиотикорезистентности.

Эффективность проводимой терапии оценивалась нами не только по элиминации *H. pylori* со слизистой оболочки желудка, но также по отсроченным морфологическим изменениям слизистой желудка. В частности, мы отслеживали в динамике интенсивность инфильтрации СОЖ иммунокомпетентными клетками и выраженность атрофических изменений.

Инфильтрация СОЖ полиморфно-ядерными нейтрофилами в группе больных с ХП получивших ЭТ-1 после лечения достоверно менее выражена по сравнению с группой контроля (группа больных без ХП). У больных с ХП активность воспалительного процесса СО антрального отдела желудка достоверно ниже после лечения, вне зависимости от протокола ЭТ. У больных без ХП активность воспалительного процесса СО антрального отдела желудка также достоверно ниже после лечения, также вне зависимости от протокола ЭТ. Лимфоплазмочитарная инфильтрация СО антрального отдела желудка достоверно

уменьшилась после лечения по протоколу ЭТ-1+ВТД у больных с ХП по сравнению с группой контроля (больные без ХП). Выраженность атрофических изменений СО антрального отдела желудка у больных с ХП достоверно уменьшилась у больных прошедших ЭТ по схеме ЭТ-1+ВТД. Выраженность атрофических изменений СО антрального отдела желудка у больных с ХП, прошедших ЭТ по схеме ЭТ-1, а также у больных группы контроля (больные без ХП), достоверно не изменилась после лечения. Несмотря на мнение об обратном развитии атрофии как длительном процессе, полученная динамика атрофии в нашем исследовании может быть характерна для случаев начальной атрофии или случаев с выраженной воспалительной инфильтрацией СОЖ по типу ложной атрофии.

У больных с ХП, у которых элиминация *H. pylori* в результате ЭТ не достигнута, рецидивы в течение первого года после ЭТ наблюдались в 51,9% случаев (достоверно чаще по сравнению с пациентами, успешно прошедшими эрадикацию, $p < 0,01$). Количество обострений ХП в течение года у больных, успешно прошедших ЭТ, зарегистрировано меньше, чем у больных, у которых элиминация *H. pylori* в результате ЭТ не достигнута (различия статистически значимы, $p < 0,01$). Соответственно, успешно проведенная ЭТ у больных с ХП способствует более благоприятному течению ХП, с достоверно меньшим количеством обострений в течение первого года после ЭТ. В литературе имеются данные о том, что после успешно проведенной эрадикации *H. pylori* количество D-клеток в слизистой оболочке желудка возвращается к норме [102]. Нормализация плотности D- и G-клеток приводит к прерыванию хронической гипергастринемии, сопровождаемой *H. pylori*-ассоциированным воспалительным процессом СОЖ, и нивелированию патологической стимуляции панкреатоацинусов у больных ХП.

Подводя итоги, заключим, что диагностика *H. pylori* и проведение комплексной терапии у пациентов с ХП при положительном *H. pylori*-статусе является рациональной мерой, способствующей благоприятному течению ХП в течение ближайшего года.

Таким образом, выявление генетических свойств *H. pylori* защитно-приспособительного характера у больных с ХП имеет прикладное значение в выборе схемы ЭТ, определения характера течения ХП с позиций влияния на механизмы воспалительных процессов в ПЖ и гуморальную регуляцию функций ПЖ, что позволило разработать алгоритм диагностики и лечения ХП для практического применения (рисунок 2).

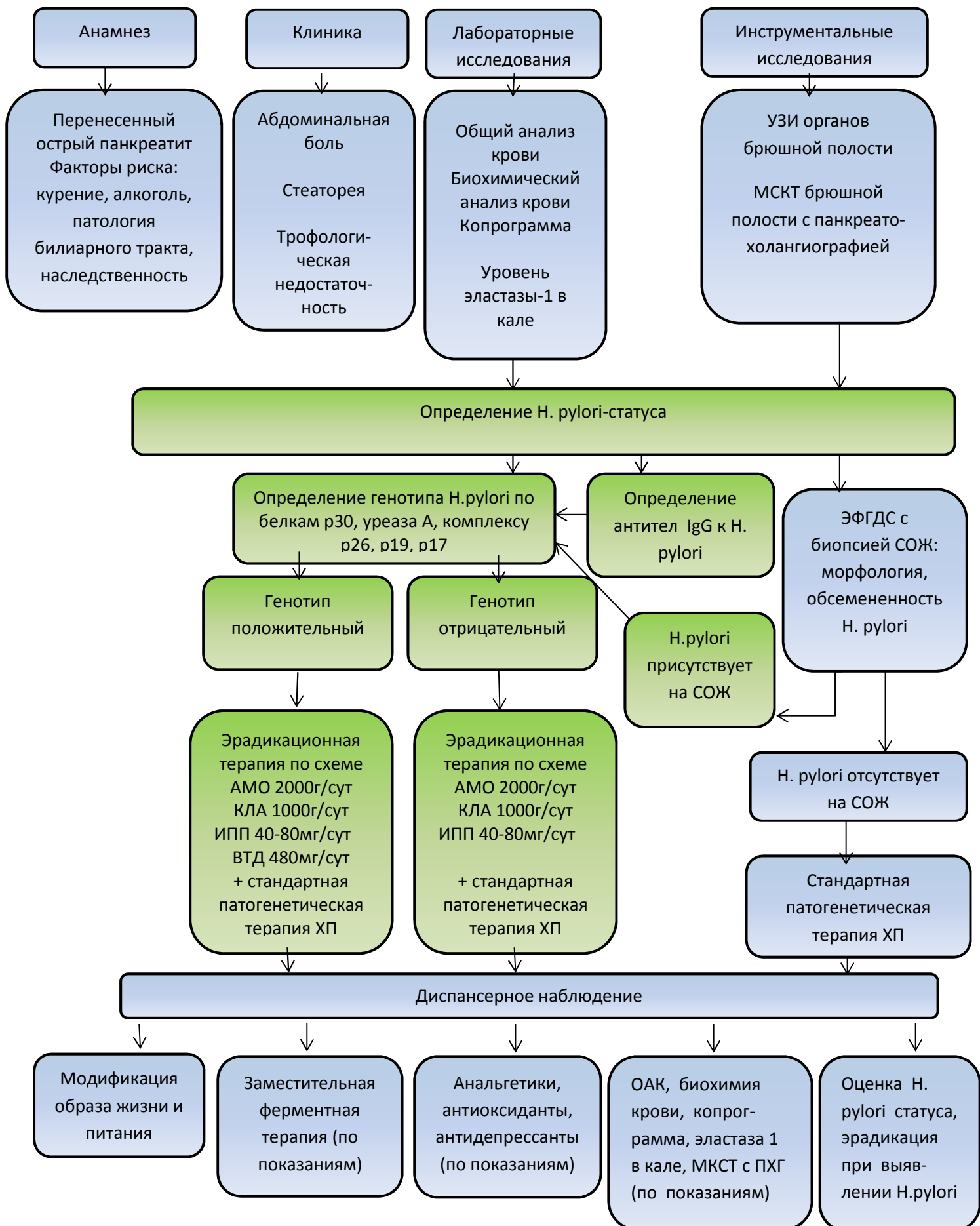


Рисунок 2 – Алгоритм диагностики и лечения больных с ХП

ВЫВОДЫ

1. При анализе факторов риска ХП в исследуемой группе установлено ведущее значение сочетанного воздействия эндогенных и экзогенных факторов риска: сочетание табакокурения, употребления алкоголя и нарушение липидного спектра – у 89,7% больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (в контрольной группе - 46,7% больных, хи-квадрат 11,631, $p=0,001$; ОШ 10,000, 95% ДИ 2,348-42,581), сочетание употребления алкоголя с избытком в питании животных жиров и белков – у 86,4% больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом (в контрольной группе - 40% больных, хи-квадрат 5,067, $p=0,024$, ОШ 9,500, 95% ДИ 1,091-82,725). Присутствие инфекции *H. pylori* оценено как вторичный, модифицируемый фактор риска формирования и течения ХП.

2. У больных с хроническим панкреатитом выявлена инфекция *H. pylori* со специфическим набором факторов патогенности. Характерными являются компоненты гликокаликса p26 и p19 (81% случаев), белки наружной мембраны p30 (73%), p33 (66,7%); субъединица А уреазы и экспрессия белка p17 (77,8% случаев). Отмечена селективность распределения патогенных свойств при вариантах хронического панкреатита: белок наружной мембраны p30 достоверно чаще выявлен у пациентов с билиарнозависимым ХП (87,1% больных), CagA/VacA-позитивные штаммы - у пациентов с алкогольным ХП (28,1% больных).

3. Инфекция *H. pylori* вносит вклад в клиническую картину ХП, сопровождаясь более частым (93,2% против 78,1% случаев, $p=0,019$) и более интенсивным болевым синдромом (средний балл боли у *H. pylori*-позитивных больных с ХП - 1,4; у *H. pylori*-негативных больных - 1,0 ($p=0,040$), появлением эпигастральных болей, преимущественно при инфицировании CagA-позитивными штаммами с высоко- и видоспецифичными белками p26, p19 и p17.

4. Уровень базального гастрина 17 выше у больных ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом ($5,69 \pm 1,69$ пмоль/л, контроль $3,42 \pm 1,23$ пмоль/л, $p=0,014$) и коррелирует со степенью тяжести морфологических изменений ПЖ и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ. Наличие у бактерии *H. pylori* высоко- и видоспецифичных белков наружной мембраны p26, p19, p17, субъединицы А уреазы, сочетание цитотоксина CagA с белками p33, p26, p17, p19 чаще ассоциируется с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ (62,5% и 87,5% случаев соответственно). Наличие у бактерии *H. pylori* комбинации островка патогенности CagA с белками наружной мембраны p30 + p26 + p19 + p17, вакуолизирующего цитотоксина VacA с мембранными белками p33 + p26 + p19 + p17, в комбинации субъединицы А уреазы с белками p26 + p19 + p17, а также комбинации белков мембраны p30 + p26 + p19 + p17, ассоциировано с более высокими значениями базального гастрина 17 у больных ХП.

5. Эрадикационная терапия в составе комплексной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом при наличии у *H. pylori* комплекса патогенности p30, p33, уреазы, p26, p19, p17, по протоколу стандартной тройной терапии 1 линии с включением висмута трикалия дицитрата обладает преимуществами по сравнению с протоколом стандартной тройной терапии 1 линии (97,1% против 10,3%, ($p<0,001$)) и оказывает положительное влияние на течение хронического панкреатита по показателю количества обострений в течение года наблюдения. При отсутствии маркеров патогенности *H. pylori* p30, p33, уреазы, p26, p19, p17 показана эффективность классической тройной эрадикационной терапии 1 линии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации диагностики обострения хронического панкреатита и обоснования варианта терапии необходимо проводить индикацию и идентификацию инфекции *Helicobacter pylori* с использованием скрининговых и уточняющих методов (иммуноблоттинг).
2. Для повышения эффективности лечения больных с хроническим панкреатитом и инфекцией *Helicobacter pylori* с комплексом патогенных белков p30, p33, уреазы, p26, p19, p17 следует применять комплексную терапию, включающую базисную терапию хронического панкреатита и эрадикационную терапию по протоколу стандартной тройной терапии 1 линии с включением висмута трикалия дицитрата.
3. Внедрять в практику работы врачей гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики (семейной медицины) применение алгоритма диагностики и лечения хронического панкреатита для ведения больных, включенных в группу диспансерного наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖВП – желчевыводящие пути

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ–компьютерная томография

МРТ–магнитно-резонансная томография

МРХПГ –магнитно-резонансная холангиопанкреатография

ОШ – отношение шансов

ПЖ–поджелудочная железа

СО – слизистая оболочка

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ХП –хронический панкреатит

ХГ – хронический гастрит

УЗИ–ультразвуковое исследование

ХЦК–холецистокинин

ЭГДС–эзофагогастродуоденоскопия

ЭПСТ-эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХПГ–эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭТ – эрадикационная терапия

ЭТ-I – стандартная 10-дневная тройная эрадикационная терапия 1 линии:
рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут+амоксициллин 2000мг/сут.

Пациенты группы В получали

ЭТ-I+ВТД – 10-дневная эрадикационная тройная терапия 1 линии с
включением висмута трикалия дицитрата: рабепразол 40мг/сут +
кларитромицин 1000мг/сут+амоксициллин 2000мг/сут + висмута трикалия
дицитрат 480мг/сут.

ЭУС –эндоскопическая ультрасонография

H. pylori – *Helicobacter pylori*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеева Е. С. Эффекты цитокинов в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных хронического гастрита и язвенной болезни // Сиб. мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 5-8.
2. Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога // РМЖ. – 2017. – № 10. – С. 730-737.
3. Гречушников В.Б., Нелюбин В.Н., Молчанов О.В. Состояние внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом, инфицированных *Helicobacter pylori* // Международный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 102-108.
4. Губергриц Н.Б., Остроухова И.Н. Выраженность инфицированности *Helicobacter pylori* больных хроническим панкреатитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2002. – № 5. – Прил. № 17. – С. 70.
5. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Охлобыстин А. В и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2014. – № 4. – С. 70-97.
6. Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А., Демочко Е. А. и др. Ранние и отдаленные эффекты эрадикационной терапии у больных хроническим панкреатитом при наличии инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 3. – Прил. № 19. – С. 66.
7. Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания поджелудочной железы // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – Т.13. – № 1. – С. 40-43.
8. Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит как кислотозависимое заболевание // Экспериментальная и кл. гастроэнтерология. – 2010. – № 9. – С. 107–115.
9. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Петрова Н.В. и соавт. Хронический панкреатит в свете последних открытий в молекулярной генетике // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2012. – № 4. – С. 3-10.

10. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит // Нов. Мед. Журн. – 1997. – № 2. – С. 7-11.
11. Маев И.В. Хронический панкреатит / И.В. Маев, А.Н. Казюлин. Ю.А. Кучерявый. – М.: Медицина, 2005. – 240 с.
12. Маев И.В., Самсонов А.А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 512 с.
13. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 53-56.
14. Момыналиев К. Т., Смирнова О. В., Челищева В. В. и др. Инфекция *H. pylori* в желчных камнях у детей // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 2003. – № 3. – Прил. № 19. – С.17-20.
15. Околоков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения. – М.: Мед. лит., 2000. – С. 560.
16. Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект) // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. – 2013. – № 23(1). – С. 66-87.
17. Ai F., Hua X., Liu Y. et al. Preliminary study of pancreatic cancer associated with *Helicobacter pylori* infection // Cell Biochem Biophys. – 2015. – № 71. – P. 397-400. doi: 10.1007/s12013-014-0211-2.
18. Alarcón-Millán J., Fernández-Tilapa G., Cortés-Malagón EM. et al. Clarithromycin resistance and prevalence of *Helicobacter pylori* virulent genotypes in patients from Southern México with chronic gastritis // Infect Genet. – 2016. – № 44. – P. 190-198. doi: 10.1016/j.meegid.2016.06.044.
19. Al-Eryani S., Duris I., Huorka M. et al. Plasma gastrin levels in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis patients free from *Helicobacter pylori* infection // Ann Saudi Med. – 2001. – № 21(1-2). P. 9-12.
20. Al-Ezzy AIA. Immunopathological and Modulatory Effects of Cag A+ Genotype on Gastric Mucosa, Inflammatory Response, Pepsinogens, and Gastrin-17 Secretion in

- Iraqi Patients infected with *H. pylori* // Open Access Maced J Med Sci. – 2018. – № 6(5). – P. 794–802. doi:10.3889/oamjms.2018.178
21. Alimohammadi H., Fouladi N., Salehzadeh F. et al. Childhood recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* infection, Islamic Republic of Iran // East Mediterr Health J. – 2017. – № 22(12). – P. 860-864.
22. Arismendi-Morillo G., Cardozo-Ramones V., Torres-Nava G., Romero-Amaro Z. Histopathological study of the presence of *Helicobacter pylori*-type bacteria in surgical specimens from patients with chronic cholecystitis // Gastroenterol Hepatol. – 2011. – № 34(7). – P. 449-453. doi: 10.1016/j.gastrohep.2011.05.003.
23. Auttajaroon J., Chotivitayatarakorn P., Yamaoka Y., Vilaichone RK. CYP2C19 genotype, CagA genotype and antibiotic resistant strain of *Helicobacter pylori* infection // Asian Pac J. Cancer Prev. – 2019. – № 20(4). P. 1243-1247.
24. Azer S.A., Akhondi H. Gastritis. [Updated 2019 Jun 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>
25. Bao Y. et al. History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men // Gastroenterology. – 2010. – № 138. – P. 541–549.
26. Bharmal SH, Pendharkar SA, Singh RG, Petrov MS. Associations between gastrointestinal humoral factors and pancreatic proteolytic enzymes in alcohol-related versus non-alcohol-related pancreatitis // Alcohol. – 2019. – № 76. – P. 1-10. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.06.005.
27. Bovo P., Cataudella G., DiFrancesco V. et al. Intraluminal gastric pH in chronic pancreatitis // Gut. – 1995. – Vol. 36. – P. 294-298.
28. Brennan DE., Dowd C., O'Morain C. et al. Can bacterial virulence factors predict antibiotic resistant *Helicobacter pylori* infection? // World J. Gastroenterol. – 2018. – № 24(9). – P. 971-981. doi: 10.3748/wjg.v24.i9.971.
29. Capurso G., Archibugi L., Pasquali P. et al. Prevalence of chronic pancreatitis: results of a primary care physician-based population study // Dig Liver Dis. – 2017. – № 49(5). – P. 535-539. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.024.

30. Cen L., Pan J., Zhou B. et al. Helicobacter Pylori infection of the gallbladder and the risk of chronic cholecystitis and cholelithiasis: a systematic review and meta-analysis // *Helicobacter*. – 2018. № 23(1). doi: 10.1111/hel.12457.
31. Chang MC., Chang YT., Wei SC. et al. Autoimmune pancreatitis associated with high prevalence of gastric ulcer independent of Helicobacter pylori infection status // *Pancreas*. – 2009. – № 38(4). – P. 442-446. doi: 10.1097/MPA.0b013e31819b5f3c.
32. Chen TA., Lo GH., Lin CK. et al. Acute pancreatitis-associated acute gastrointestinal mucosal lesions: incidence, characteristics, and clinical significance // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – № 41. – P. 630–634. doi: 10.1097/01.mcg.0000225638.37533.8c.
33. Chirica LC., Petersson C., Hurtig M. et al. Expression and localization of alpha- and beta-carbonic anhydrase in Helicobacter pylori // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2002. – № 1601. – P.192–199.
34. Chuang CH., Sheu BS., Yang HB. et al. Hypergastrinemia after Helicobacter pylori infection is associated with bacterial load and related inflammation of the oxyntic corpus mucosa // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – № 19(9). – P. 988-993.
35. Culver EL., Smit WL., Evans C. et al. No evidence to support a role for Helicobacter pylori infection and plasminogen binding protein in autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease in a UK cohort // *Pancreatology*. – 2017. – № 17(3). – P. 395-402. doi: 10.1016/j.pan.2017.04.002.
36. Dai YC., Tang ZP., Zhang YL. How to assess the severity of atrophic gastritis // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – № 17(13). – P. 1690–1693. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i13.1690>. PMID:21483628 PMCID:PMC3072632.
37. Daugule I., Ruskule A., Moisejevs G. et al. Long-term dynamics of gastric biomarkers after eradication of Helicobacter pylori infection // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – № 27(5). – P. 501-505. doi: 10.1097/MEG.0000000000000308.
38. De Francesco V. A novel hybrid first-line therapy for H. pylori eradication: results of a pilot study // *J. Gastrointest. Liver. Dis.* – 2019. – № 28(1). – P. 129-130. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.281.hyb.

39. Di Campli C., Nocente R., Costamagna G. et al. No evidence of *Helicobacter* sequences in pancreatic juices of patients affected by chronic pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.* – 2000. – Vol.28. – P. 181-185.
40. Di Magno EP., Chari S. Acute pancreatitis // *Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th Ed. Philadelphia, PA: Saunders. – 2002. – P. 913-941.
41. Di Sebastiano P., di Mola FF., Di Febbo C. et al. Expression of interleukin 8 (IL-8) and substance P in human chronic pancreatitis // *Gut*. – 2000. – № 47(3). – P. 423-428.
42. Dobrila-Dintinjana R., Vanis N., Dintinjana M., Radić M. Etiology and oncogenesis of pancreatic carcinoma // *Coll. Antropol.* – 2012. – № 36. – P. 1063-1067.
43. Dominguez-Munoz J- E., Malfertheiner P. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 1141-1147.
44. Domschke S., Domschke W., Rosch W. et al. Inhibition by somatostatin of secretin-stimulated pancreatic secretion in man: a study with pure pancreatic juice // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1977. – Vol.12. – P. 59-63.
45. Ebule IA., Djune Fokou AK., Sitedjeyi et al. Prevalence of *H. pylori* infection and atrophic gastritis among dyspeptic subjects in Cameroon using a panel of serum biomarkers (PGI, PGII, G17, Hp Ig) // *Sch. J. App. Med. Sci.* – 2017. – № 5(4A). – P. 1230–1239.
46. Fiorini G., Zullo A., Saracino IM., Gatta L., Pavoni M., Vaira D. Pylera and sequential therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a culture-based study in real clinical practice // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – № 30(6). – P. 621-625. doi: 10.1097/MEG.0000000000001102.
47. Fjeld K., Weiss F.U., Lasher D. et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47. – P. 518-522.
48. Fox J. G., Dewhirst F. £., Shen Z. et al. Hepatic species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114. – P. 755-763.

49. Fox J. G., Li X., Yan L. et al. Chronic proliferative Hepatitis in A/JCr Mice associated with persistent *Helicobacter hepaticus* infection: a model of *Helicobacter* – induced carcinogenesis // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 1548.
50. Gu L., Li S., He Y. et al. Bismuth, rabeprazole, amoxicillin, and doxycycline as first-line *Helicobacter pylori* therapy in clinical practice: a pilot study // *Helicobacter.* – 2019. – № 24(4). P. 12594. doi: 10.1111/hel.12594..
51. Guarneri F., Guarneri C., Benvenga S. *Helicobacter pylori* and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? // *J. Cell Mol. Med.* – 2005. – № 9. – P. 741-744. doi: 10.1111/j.1582-4934.2005.tb00506x.
52. Gubina A.V., Tsaregorodtseva T.M., Sokolova G.N., Serova T.I. [Chronic pancreatitis and anti-*Helicobacter pylori* antibodies] // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* – 2006. – № 1. – P. 69-71.
53. Güven B., Gülerman F., Kaçmaz B. *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in a pediatric population in Turkey: a cross-sectional study // *Helicobacter.* – 2019. – № 24(3). – P. 12581. doi: 10.1111/hel.12581.
54. Hajjani E., Alavinejad P., Avandi N. et al. Comparison of levofloxacin-based, 10-day sequential therapy with 14-day quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized clinical trial // *Middle East J. Dig. Dis.* – 2018. – № 10(4). – P. 242-248. doi: 10.15171/mejdd.2018.117.
55. Hamlet A., Olbe L. The influence of *Helicobacter pylori* infection on postprandial duodenal acid load and duodenal bulb pH in humans // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 391-400.
56. Hassan MM., Bondy ML., Wolff RA. et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – № 102. – P. 2696-2707. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01510.x.
57. Hidalgo M. Pancreatic cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – № 362. – P. 1605-1617. doi: 10.1056/NEJMra0901557.
58. Hirabayashi M., Inoue M., Sawada N. et al. *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis, and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in a large

- Japanese population: the JPHC Study // Scientific reports. – 2019. – № 9(1). – P. 6099. doi:10.1038/s41598-019-42365-w
59. Holt S. Chronic pancreatitis // South. Med. J. – 1993. – Vol. 86. – № 2. – P.201-207.
60. Hong Y., Lai YT., Chan GC., Sun H. Glutathione and multidrug resistance protein transporter mediate a self-propelled disposal of bismuth in human cells // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2015. – № 112(11). – P. 3211-3216. doi: 10.1073/pnas.1421002112.
61. Hori Y., Takeyama Y., Shinkai M. et al. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini // Pancreas. – 1999. – Vol.18. – P.324-327.
62. Husu HL., Leppäniemi AK., Lehtonen TM. et al. Short- and long-term survival after severe acute pancreatitis: a retrospective 17 years' cohort study from a single center // J. Crit. Care. – 2019. – № 53. – 81-86. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.001.
63. Jansson L., Agardh D. Prevalence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in children living in South of Sweden: a 12-year follow-up // Scand. J. Gastroenterol. – 2019. – № 15. – P. 1-5. doi: 10.1080/00365521.2019.1637452.
64. Jaworek J., Bilski J., Jachimczak B. et al. The effects of ammonia on pancreatic enzyme secretion in vivo and in vitro // J. Physiol. Pharmacol. – 2000. – Vol. 51. – P. 315-332.
65. Kang R., Tang D. Autophagy in pancreatic cancer pathogenesis and treatment // Am. J. Cancer Res. – 2012. – № 2. – P. 383-396.
66. Kikuchi R., Abe Y., Iijima K. et al. Low serum levels of pepsinogen and gastrin-17 are predictive of extensive gastric atrophy with high-risk of early gastric cancer // Tohoku J. Exp. Med. – 2011. – № 223. – P. 35–44. <https://doi.org/10.1620/tjem.223.35> PMID:21222340.
67. Kim SH., Park JG., Sung GH. et al. Kaempferol, a dietary flavonoid, ameliorates acute inflammatory and nociceptive symptoms in gastritis, pancreatitis, and abdominal pain // Mol. Nutr. Food Res. – 2015. – № 59(7). – P. 1400-1405. doi: 10.1002/mnfr.201400820.

68. Khan J., Pelli H., Lappalainen-Lehto R. et al. *Helicobacter pylori* in alcohol induced acute pancreatitis // *Scand J. Surg.* – 2009. – № 98(4). – P. 221-224.
69. Kleeff J., Whitcomb DC., Shimosegawa T. et al. Chronic pancreatitis // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2017. – № 3. – P. 17060. doi: 10.1038/nrdp.2017.60.
70. Klöppel G., Lüttges J., Löhr M. et al. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features // *Pancreas.* – 2003. – № 27. – P. 14-19.
71. Kovac S., Loh SW., Lachal S. et al. Bismuth ions inhibit the biological activity of non-amidated gastrins in vivo // *Biochem. Pharmacol.* – 2012. – № 83(4). – P. 524-530. doi: 10.1016/j.bcp.2011.11.030.
72. Koval' VIu, Kotsiubniak LA., Moskal' OM. [Estimation of efficiency of anti-helicobacter therapy in patients with a chronic pancreatitis combined with an erosive gastropathy] // *Wiad. Lek.* – 2014. – № 67 (2 Pt 2). – P. 335-337.
73. Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D. Autoimmune pancreatitis, helicobacter pylori infection and apoptosis: a proposed relationship // *Pancreas.* – 2005. – № 30. – P. 192–193.
74. Kuhlmann L., Olesen SS., Grønlund D. et al. Patient and disease characteristics associate with sensory testing results in chronic pancreatitis // *Clin. J. Pain.* – 2019. – № 35(9). – P. 786-793. doi: 10.1097/AJP.0000000000000740.
75. Kusters JG., Van Vliet AHM., Kuipers EJ. Pathogenesis of helicobacter pylori infection // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – № 19 (3). – P. 449–490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05> PMID:16847081. PMCID:PMC1539101.
76. Lahner E., Carabotti M., Annibale B. Treatment of helicobacter pylori infection in atrophic gastritis // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – № 24(22). – P. 2373-2380. doi: 10.3748/wjg.v24.i22.2373.
77. Larsen S., Pedersen N., Seidelin J., Nielsen H. O. Alcohol modulates circulating levels of interleukin-6 and monocyte chemotactic protein-1 in chronic pancreatitis // *Gut.* – 2003. – Vol. 52 (suppl. 6). – P. 174.
78. Larsson LI. Developmental biology of gastrin and somatostatin cells in the antropyloric mucosa of the stomach // *Microsc. Res. Tech.* – 2000. – № 48. – P. 272-281. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029.

79. Lee KM., Paik CN., Chung WC., Yang JM. Association between acute pancreatitis and peptic ulcer disease // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – № 17. – P. 1058-1062. doi: 10.3748/wjg.v17j8.1058.
80. Levy P. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2006. – Vol. 30. – № 6-7. – P. 838-844.
81. Liao J, Wen S, Cao L. et al. Effect of eradication of helicobacter pylori on expression levels of FHIT, IL-8 and P73 in gastric mucosa of first-degree relatives of gastric cancer patients // *PLoS One.* – 2015. – № 10(4):e0124576. doi: 10.1371/journal.pone.0124576.
82. Lim H., Bang CS., Shin WG. et al. Modified quadruple therapy versus bismuth-containing quadruple therapy in first-line treatment of helicobacter pylori infection in Korea; rationale and design of an open-label, multicenter, randomized controlled trial // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – № 97(46):e13245. doi: 10.1097/MD.00000000000013245.
83. Liou JM., Fang YJ., Chen CC. et al. Taiwan gastrointestinal disease and helicobacter consortium. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial // *Lancet.* – 2016. – № 388 (10058). – P. 2355-2365. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31409-X.
84. Lin Y., Tamakoshi A., Matsuno S. et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan // *J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35, № 2. – P. 136-141.
85. Lindkvist B., Johansen D., Borgström A., Manjer J. A prospective study of *Helicobacter pylori* in relation to the risk for pancreatic cancer // *BMC Cancer.* – 2008. – №8. – P. 321. doi: 10.1186/1471-2407-8-321.
86. Löhr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // *United European Gastroenterol. J.* – 2017. – Vol. 5(2). – P. 153-199.
87. Luo J., et al. The risk of pancreatic cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease // *Int. J. Cancer.* – 2007. – №120. – P. 368–372.

88. Maisonneuve P., Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update // *Dig Dis.* – 2010. – № 28. – P. 645–656. doi: 10.1159/000320068.
89. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain CA. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut.* – 2017. – № 66. – P. 6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288
90. Manes G., Balzano A., Vaira D. *Helicobacter pylori* and pancreatic disease // *JOP.* – 2003. – № 4. – P. 111–116.
91. Manes G., Dominguez-Munoz J. E., Hackelsberger A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal abnormalities in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 1097-1100.
92. Marcus EA., Moshfegh AP., Sachs G., Scott DR. The periplasmic alpha-carbonic anhydrase activity of *Helicobacter pylori* is essential for acid acclimation // *J. Bacteriol.* – 2005. – № 187. – P. 729-738.
93. Marcus EA., Sachs G., Scott DR. Colloidal bismuth subcitrate impedes proton entry into *Helicobacter pylori* and increases the efficacy of growth-dependent antibiotics // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2015. – № 42(7). – P. 922-933. doi: 10.1111/apt.13346.
94. Marušić M., Dominković L., Majstorović Barać K. et al. Bismuth-based quadruple therapy modified with moxifloxacin for *Helicobacter pylori* eradication // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* – 2017. – № 63(2). – P. 80-84. doi: 10.23736/S1121-421X.16.02354-0.
95. Michaud DS. Role of bacterial infections in pancreatic cancer // *Carcinogenesis.* – 2013. – № 34. – P. 2193-2197. doi: 10.1093/carcin/bgt249.
96. Miftahussurur M., Nusi IA., Akil F., Syam AF. et al. Gastric mucosal status in populations with a low prevalence of *Helicobacter pylori* in Indonesia // *PLoS One.* – 2017. – № 12(5):e0176203. doi: 10.1371/journal.pone.0176203.
97. Monstein H. J., Jonsson Y., Zdolsek J., Svanvik J. Identification of *helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37 (1). – P. 112-119.

98. Mulholland G., Ardill JE., Fillmore D. et al. Helicobacter pylori related hypergastrinaemia is the result of a selective increase in gastrin 17 // Gut. – 1993. – № 34(6). – P. 757-761.
99. Nadella S., Burks J., Huber M. et al. Endogenous gastrin collaborates with mutant KRAS in pancreatic carcinogenesis // Pancreas. – 2019. № 48(7). – P. 894-903. doi: 10.1097/MPA.0000000000001360.
100. Niemann T., Larsen S., Mouritsen EA., Thorsgaard N. Helicobacter pylori infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – № 32. – P. 1201–1203.
101. Nilsson HO., Stenram U., Ihse I., Wadstrom T. Helicobacter species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients // World J. Gastroenterol. – 2006. – № 12(19). – P. 3038-3043.
102. Odum L., Petersen H. D., Andersen I. B. et al. Gastrin and somatostatin in Helicobacter pylori infected antral mucosa // Gut. – 1994. – Vol. 35. – P. 615-618.
103. Okazaki K., Chiba T. Autoimmune related pancreatitis // Gut. – 2002. – №51. – P. 1–4. doi: 10.1136/gut51.1.1.
104. Okazaki K., Uchida K., Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis // J. Gastroenterol. – 2001. – № 36. – P. 293-302. doi: 10.1007/s005350170094.
105. Olesen SS., Lisitskaya MV., Drewes AM. et al. Scandinavian Baltic Pancreatic Club. Pancreatic calcifications associate with diverse aetiological risk factors in patients with chronic pancreatitis: A multicentre study of 1500 cases // Pancreatology. – 2019. – pii: S1424-3903(19)30690-8. doi: 10.1016/j.pan.2019.08.009.
106. Ozturk O., Doganay L., Colak Y. et al. Therapeutic success with bismuth-containing sequential and quadruple regimens in Helicobacter pylori eradication // Arab. J. Gastroenterol. – 2017. – № 18(2). – P. 62-67. doi: 10.1016/j.ajg.2017.05.002.
107. Parhusip DH., Siregar GA., Dairi LB.. The difference of serum gastrin-17 level based on gastritis severity and Helicobacter pylori Infection // OAMJMS. – 2019. – № 7(8). – P. 1266-1269.

108. Park SM., Lee HR., Kim JG. et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on antral gastrin and somatostatin cells and on serum gastrin concentrations // *Korean J. Intern. Med.* – 1999. – № 14. – P. 15-20.
109. Pérez-Arellano E., Rodriguez-Garcia MI., Galera Rodenas AB., de la Morena-Madrigal E. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with a new bismuth-based quadruple therapy in clinical practice // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – № 41(3). – P. 145-152. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.08.005.
110. Pezzilli R., Caputo F., Testino G. et al. Italian Society of Alcoholology (SIA). Alcohol-related chronic exocrine pancreatic insufficiency: diagnosis and therapeutic management. A proposal for treatment by the Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP) and the Italian Society of Alcoholology (SIA) // *Minerva Med.* – 2019. – № 110(5). – P. 425-438. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06043-9.
111. Piubello W., Vantini I., Scum L. A. et al. Gastric secretion, gastroduodenal histological changes, and serum gastrin in chronic alcoholic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol. 77. – P. 105-110.
112. Queiroz D. M., Moura S. B., Mendes E. N. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on G-cell and D-cell density in children // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 1191—1193.
113. Regan P. T., Malagelada J. R., DiMagno E. P., Go V. L. W. Postprandial gastric function in pancreatic insufficiency // *Gut.* – 1979. – Vol. 20. – P. 249-254.
114. Rieder G., Karnholz A., Stoeckelhuber M. et al. *Helicobacter pylori* infection causes chronic pancreatitis in Mongolian gerbils // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – № 13(29). – P. 3939-3947.
115. Risch HA. Etiology of pancreatic cancer, with a hypothesis concerning the role of N-nitroso compounds and excess gastric acidity // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – № 95. – P. 948-960. doi: 10.1093/jnci/95.13.948.
116. Sato T., Kameyama J., Sasaki I. et al. Gastric acid secretion and serum gastrin levels in chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Jpn.* – 1981. – № 16(2). – P. 93-99.

117. Savarino V., Mela GS., Zentilin P. et al. Circadian gastric acidity and *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – № 45(6). – P. 1079-1083.
118. Seo JW., Park JY., Shin TS., Kim JG. The analysis of virulence factors and antibiotic resistance between *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric antrum and body // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – № 19(1). – P. 140. doi: 10.1186/s12876-019-1062-5.
119. Sewald X., Jimenez-Soto L., Haas R. PKC-dependent endocytosis of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin in primary T lymphocytes // *Cell Microbiology.* – 2011. – Vol. 13. – № 3. – P. 482-496.
120. Shi X., Zhang J., Mo L. et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – № 98 (15): e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180.
121. Shimosegawa T. A New Insight into Chronic Pancreatitis // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2019. – № 248(4). – P. 225-238. doi: 10.1620/tjem.248.225.
122. Shinji A., Sano K., Hamano H. et al. Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – № 59. – P. 506–511. doi: 10.1016/S0016-5107(03)02874-8.
123. Shojaee Tabrizi A., Derakhshandeh A., Esfandiari A., Ali Atashi Z. Identification of *Helicobacter* spp. in gastrointestinal tract, pancreas and hepatobiliary system of stray cats // *Iran J. Vet. Res.* – 2015. – № 16(4). – P. 374-376.
124. Sipponen P., Maaroos HI. Chronic gastritis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2015. – № 50(6). – P. 657–667. PMID:25901896 PMCID:PMC4673514.
125. Sjödin S., Trowald-Wigh G., Fredriksson M.. Identification of *Helicobacter* DNA in feline pancreas, liver, stomach, and duodenum: comparison between findings in fresh and formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples // *Res. Vet. Sci.* – 2011. – № 91 (3): e28-30. doi: 10.1016/j.rvsc.2011.02.001.

126. Sollie S., Michaud DS., Sarker D. et al. Chronic inflammation markers are associated with risk of pancreatic cancer in the Swedish AMORIS cohort study // *BMC Cancer*. – 2019. – № 19(1). – P. 858. doi: 10.1186/s12885-019-6082-6.
127. Solomon T. E., Jaworek J. Comparative potencies of cholecystokinin and gastrin for gastric and pancreatic secretion in dogs // *Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 86. – P. 1260.
128. Stolzenberg-Solomon RZ., Blaser MJ., Limburg PJ. et al. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2001. – № 93. – P. 937–941. doi: 10.1093/jnci/93.12.937.
129. Sugano K., Tack J., Kuipers EJ. et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut*. – 2015. – № 64(9). – P. 1353-1367. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
130. Syed A., Babich O., Thakkar P. et al. Defining pancreatitis as a risk factor for pancreatic cancer: the role, incidence, and timeline of development // *Pancreas*. – 2019. – № 48(8). – P. 1098-1101. doi: 10.1097/MPA.0000000000001367.
131. Takayama S., Takahashi H., Matsuo Y. et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on human pancreatic cancer cell line // *Hepatogastroenterology*. – 2007. – № 54. – P. 2387–2391.
132. Tarhane S., Anuk T., Gülmez Sağlam A. et al. [*Helicobacter pylori* Positivity and Risk Analysis in Patients with Abdominal Pain Complaints] // *Mikrobiyol. Bul.* – 2019. – № 53 (3). – P. 262-273. doi: 10.5578/mb.68267.
133. Tham TC., Chen L., Dennison N. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on antral somatostatin cell density in humans // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – № 10. – P. 289-291.
134. Trikudanathan G., Philip A., Dasanu CA., Baker WL. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis // *JOP*. – 2011. – № 12. – P. 26-31.
135. Vaananen H., Vauhkonen M., Helske T. et al. Non endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum

- level of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – № 15 (8). – P. 885–891. PMID:12867799.
136. Wang R., Lai TP., Gao P. et al. Bismuth antimicrobial drugs serve as broad-spectrum metallo- β -lactamase inhibitors // *Nat. Commun.* – 2018. – № 9 (1). – P. 439. doi: 10.1038/s41467-018-02828-6.
137. Wang C., Li J. Pathogenic Microorganisms and Pancreatic Cancer // *Gastrointest. Tumors.* – 2015. – № 2 (1). – P. 41-47. doi:10.1159/000380896
138. Wang Y., Zhang FC., Wang YJ. Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a meta- analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* – 2014. – № 15. – P. 4449–4454.
139. Warzecha Z., Dembiński A., Ceranowicz P. et al. Deleterious effect of Helicobacter pylori infection on the course of acute pancreatitis in rats // *Pancreatology.* – 2002. – № 2. – P. 386-395. doi: 10.1159/000065086.
140. Weiss FU., Laemmerhirt F., Lerch MM. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis // *Visc. Med.* – 2019. – № 35 (2). – P. 73-81. doi: 10.1159/000499138.
141. Xiao M., Wang Y., Gao Y. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis // *PLoS One.* – 2013. – № 8: e75559. doi: 10.1371/journal.pone.0075559.
142. Yang D., Forsmark CE. Chronic pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2017. – № 33 (5). – 396-403. doi: 10.1097/MOG.0000000000000377.
143. Yi DM., Yang TT., Chao SH. et al. Comparison the cost-efficacy of furazolidone-based versus clarithromycin-based quadruple therapy in initial treatment of Helicobacter pylori infection in a variable clarithromycin drug-resistant region, a single-center, prospective, randomized, open-label study // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – № 98 (6): e14408. doi: 10.1097/MD.00000000000014408.
144. Yucebilgili K., Mehmetoğlu T., Gucin Z. Helicobacter pylori DNA in gallbladder tissue of patients with cholelithiasis and cholecystitis // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2009. – № 3 (11). – P. 856-859.

145. Zagari RM., Rabitti S., Greenwood DC. et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2017. – № 46 (7). – P. 657-667. doi: 10.1111/apt.14248.
146. Zavros Y., Rieder G., Ferguson A. et al. Hypergastrinemia in response to gastric inflammation suppresses somatostatin // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – № 282(1). – P. 175-183.
147. Zhang SH., Zhu X., Li BM., Li H. The effect of virulence genotypes of *Helicobacter pylori* on eradication therapy in children // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2018. – № 24 (4). – P. 249-254. doi: 10.4103/sjg.SJG_579_17.