

на правах рукописи

ДОМРАЧЕВА ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВЯЗИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА
С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С *HELICOBACTER
PYLORI***

14.01.28 – гастроэнтерология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Сарсенбаева Айман Силкановна

Официальные оппоненты:

Гриневич Владимир Борисович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им С.М. Кирова» Минобороны России, 2 кафедра (терапии усовершенствования врачей), заведующий кафедрой

Самсонов Алексей Андреевич – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18»__мая__2020 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Хронический панкреатит (ХП) - это заболевание поджелудочной железы (ПЖ) с плохим прогнозом, которое клинически характеризуется болью в животе, морфологически - камнями ПЖ / кальцификацией, дилатацией и атрофией протоков и функционально - экзокринной и эндокринной недостаточностью ПЖ (Olesen S.S. et al, 2019; Shimosegawa T., 2019). ХП является одной из важнейших тем современной гастроэнтерологии. Актуальность вопросов, касающихся диагностики и лечения ХП, обусловлена, прежде всего, высокой распространенностью, особенно среди взрослых слоев населения (40-60 лет) (Levy P., 2006). Распространенность ХП в России - 27,4-50 случаев на 100 тыс. населения (Минушкин О.Н., 2007). Отмечается общемировая тенденция к ежегодному росту заболеваемости ХП. Распространенность ХП в звене первичной медицинской помощи составляет 30,2 – 44,0 на 100 000 случаев (Capurso G. et al, 2017). Отмечается высокая смертность от острых атак или осложнений ХП (Husu HL et al, 2019). ХП известен как фактор риска развития рака ПЖ (Sollie S. et al, 2019; Syed A. et al, 2019). В литературе имеются данные о том, что при 20-летнем стаже ХП риск рака ПЖ повышается в 5 раз (Охлобыстин А. В., Кучерявый Ю. А., 2013). В морфогенезе ХП важнейшая роль принадлежит фиброзу ПЖ, точные механизмы которого изучены не полностью. К настоящему времени имеются данные о возможном влиянии инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на функцию ПЖ. Показано, что инфекция *H. pylori* способна вызывать ХП в эксперименте (Rieder G., Karnholz A. et al, 2007). Установлена высокая частота обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка у больных ХП (Губергриц Н.Б. и др., 2002). Ряд авторов отмечает положительный эффект антихеликобактерной терапии на панкреатическую секрецию у *H. pylori*-позитивных больных ХП (Кучерявый Ю.А., 2004). Патогенные свойства бактерия *H.pylori* реализует посредством различных факторов патогенности и вирулентности: вакуолизирующего цитотоксина (VacA), цитотоксического белка (CagA), компонентов бактериальной оболочки, жгутиков, уреазы,

липополисахарида, белков наружной мембраны и др. Влияние инфекции *H. pylori* на формирование и течение ХП изучено недостаточно. Научный и практический интерес представляют вопросы влияния вирулентности и патогенности различных штаммов *H. pylori* на функциональное состояние ПЖ. 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*.

Практическая значимость

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).

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 коррелирует 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 представителем 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

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.

Внедрение в практику

Основные результаты диссертационной работы внедрены в работу гастроэнтерологического отделения и кабинета врача гастроэнтеролога поликлиники ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», г. Челябинск. Материалы работы также используются в учебном процессе при реализации дополнительных профессиональных программ на кафедре Терапии Института дополнительного профессионального образования и на кафедре Клинической фармакологии и терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Определены критерии включения и исключения из исследования. От

каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании. Обследование пациентов на всех этапах исследования, сбор анамнеза, принятие решения о включении пациента в исследование, непосредственное ведение, анализ результатов комплексного лабораторно-инструментального исследования с последующей статистической обработкой данных и формированием заключений и выводов по полученным результатам проведены автором лично.

Апробация работы

Основные положения, результаты исследования и выводы по работе были представлены на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Д.А. Глубокова «Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине» (Челябинск, 2013), 14-м съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2014), Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» (Челябинск, 2017).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр Терапии Института дополнительного профессионального образования, Клинической фармакологии и терапии Института дополнительного профессионального образования, Госпитальной терапии, Поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» Минздрава России (протокол заседания № 1 от 12.09.2018).

Публикации

Всего по теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 – в рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации изданиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.28
Гастроэнтерология.

Формула специальности:

Гастроэнтерология – область медицинской науки, занимающаяся изучением заболеваний органов пищеварительной системы.

Области исследований: эпидемиология заболеваний пищеварительной системы, клиническая (прижизненная) морфология, этиологические факторы (микробные) заболеваний органов пищеварения, регуляторные механизмы органов пищеварения, пути их повреждений при патологии органов пищеварения, лечебные и профилактические методы при гастроэнтерологических заболеваниях, диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения, заболевания желудка, заболевания поджелудочной железы.

Отрасль наук: медицинские науки.

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 142 страницы машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, включая обзор литературы, материалы и методы, результаты собственного исследования, заключение, выводы и список литературы, содержащего 147 источников, из которых 16 - отечественных и 131 - зарубежных. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 2 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось 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 2017г. 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). Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование больных с ХП с сопутствующей инфекцией *H. pylori*.

Для реализации поставленных задач проведено простое сравнительное исследование (случай-контроль). Генеральную совокупность составили 230 человек с ХП и с ХГ, наблюдавшиеся у гастроэнтеролога (1 этап исследования). Основную группу на 2 этапе исследования представляли больные с ХП с сопутствующей инфекцией *H. pylori* (88 человек), группу контроля - больные с ХП без сопутствующей *H. pylori*-инфекции (32 человека). На 3 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 ХП (45 человек) для оценки эффективности лечения.

Критерии включения в исследование: возраст 20-65 лет, указание на клинические проявления ХП в анамнезе, эпизод острого панкреатита в анамнезе, характерный болевой абдоминальный синдром, признаки секреторной и экскреторной недостаточности ПЖ, клинические проявления диспепсии и морфологически подтвержденные признаки ХГ, положительный *Helicobacter pylori* статус (на 2-м этапе исследования).

Критерии исключения из исследования: клинико-инструментальные признаки острого панкреатита; аутоиммунный панкреатит, указание в анамнезе на наличие язвенной болезни желудка и/или ДПК; острые язвы, эрозии гастродуоденальной зоны любой этиологии; состояние после резекции желудка или гастрэктомии, резекции тонкой кишки, холецистэктомии (в ближайшем послеоперационном периоде - до 28 дней); сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечно-сосудистая, печеночная или почечная недостаточность, сахарный диабет и др.); злокачественные заболевания органов пищеварения и других локализаций, химиотерапия и лучевая терапия в анамнезе; наличие анамнестических данных о проводимой ранее ЭТ.

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. 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 ЭТ (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 ХП (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 ХГ, ассоциированным с *H. pylori*-инфекцией без ХП (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. 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 ЭТ 1 линии (ЭТ-I): рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут + амоксициллин 2000мг/сут. Пациенты группы В получали 10-дневную трехкомпонентную ЭТ 1 линии с включением висмута трикалия дицитрата (ЭТ-I+ВТД): рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут + амоксициллин 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.

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.

Диагноз ХП базировался на классических клинических проявлениях, на данных лабораторных и инструментальных исследований (рентгеноконтрастная компьютерная томография) в соответствии с существующими рекомендациями. У больных с ХП определяли уровень интерлейкина-8, уровень базального гастрина 17, пепсиногена I и пепсиногена II в крови. Для оценки внешнесекреторной недостаточности определяли уровень фекальной панкреатической эластазы 1 (ФПЭ-1) (иммуноферментным методом). Выраженность боли оценивалась от 1 до 4-х баллов в зависимости от частоты появления боли, ее интенсивности и необходимости приема ненаркотических или наркотических анальгетиков.

Пациентам выполнялась гастроскопия с забором биопсийного материала из СОЖ для проведения гистологического исследования (оценивали выраженность атрофических изменений, интенсивность нейтрофильной и лимфоплазмочитарной инфильтрации, степень обсемененности СОЖ *H. pylori*).

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

1. Неспецифичные белки, к числу которых относятся: 75 кДа p 75, 50 кДа p50, 41 кДа p41, 57 кДа гомолог HSP, p57 гомолог белка теплового шока (heat shock protein), 67 кДа FSH, p67 - белок оболочки жгутиковых (flagellar sheath protein) - обуславливает перекрестную реактивность с другими бактериями, 66 кДа UreB, p66 -тяжелая субъединица уреазы, обуславливает перекрестную реактивность с другими бактериями, содержащими уреазу; 54 кДа флагеллин, p54 флагеллин, неспецифичен, обуславливает перекрестную реактивность с другими жгутиковыми бактериями;

2. Видоспецифичные и предположительно специфичные белки: 19 кДа OMP, p19 - белок наружной мембраны, видоспецифичен; 17 кДа p17 - предположительно специфичен; 33 кДа p33 - предположительно специфичен; 30 кДа OMP, p30 - белок наружной мембраны, видоспецифичен;

3. Высокоспецифичные белки - 20 кДа CagA, p120 - белок, связанный с цитотоксином А, 95 кДа VacA, p95 – вакуолизирующий цитотоксин А, 29 кДа UreA, p29 - легкая субъединица уреазы, 26 кДа p26 – белок наружной мембраны, показатель активности алкилгидропероксидредуктазы (AhpC).

Лечение ХП 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 ХГ, 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).

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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании 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. Статистически значимых различий по отдельным факторам риска между группами больных не получено, но при этом, отмечены значимые различия по сочетаниям факторов риска. У пациентов с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом значимо чаще факторами риска являлись 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); употребление алкоголя с избытком в питании животных жиров (86,4% против 40% случаев, хи-квадрат 5,067, $p=0,024$, ОШ 9,500; 95% ДИ 1,091-82,725).

Болевой абдоминальный синдром отмечен у 82 *H. pylori*-позитивных больных с ХП (93,2%), а в контрольной группе 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%). 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% пациентов и в эпигастрии – у 30,7% больных. Также были установлены отличия по локализации болей в группе с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита в виде преобладания боли в левом подреберье (53,1% больных), реже - опоясывающие боли (в 40,6% случаев), относительно редко - эпигастральные боли (в 12,5% случаев), при этом, статистически значимые различия получены только по локализации болей в эпигастрии.

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 лабораторных биохимических показателей у больных с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом были сопоставимы с показателями больных с ХП без сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита.

При инструментальном обследовании у 42,86% пациентов выявлено увеличение размеров ПЖ (менее двух норм) и гетерогенность паренхимы, у 34,92% больных неровность контуров ПЖ, повышение эхогенности стенки протоков, увеличение размеров ПЖ, неоднородность паренхимы, у 22,22% больных выявлены единичные полости размером более 10мм (преимущественно с локализацией в головке ПЖ). У пациентов с легким и умеренно-тяжелым ХП уровень ФПЭ-1 был выше 200 мкг/г, при тяжелом ХП в интервале от 100 до 200 мкг/г (64,3% случаев) и менее 100 мкг/г (35,7% случаев) ($p<0,001$).

Нами не выявлено значимых различий содержания ФПЭ-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) пациентов с ХП ($p=0,351$).

По данным КТ не выявлено статистически значимых различий у пациентов с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом и в контрольной группе. У пациентов с легким ХП бактерия *H. pylori* обнаружена в 48,1% случаев. Среди пациентов с умеренно-тяжелым ХП в 45,5% случаев был установлен *H.*

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

Среднее значение гастрина 17 у больных с ХП составило 4,535 пмоль/л (минимум 0,8 пмоль/л, максимум 40 пмоль/л), пепсиногена I составило 69,032 мкг/л (минимум 4 мкг/л, максимум 147 мкг/л), пепсиногена II – 8,302 мкг/л (от 2 до 16 мкг/л), отношение пепсиногена I к пепсиногену II – 8,933 (от 0,8 до 20). У пациентов с ХП с *H. pylori*-положительным статусом уровень гастрина 17, пепсиногена I, пепсиногена II статистически значимо выше по сравнению с *H. pylori*-негативными больными ХП.

При легкой степени тяжести ХП среднее значение базального гастрина 17 составило $1,66 \pm 0,23$ пмоль/л, при средней степени тяжести – $4,41 \pm 1,74$ пмоль/л, при тяжелом ХП – $12,62 \pm 4,09$ пмоль/л ($p < 0,001$) независимо от *H. pylori* – статуса. У пациентов с ХП различной степени тяжести уровень пепсиногена I, пепсиногена II, их соотношение и уровень базального гастрина 17 значимо коррелировал с атрофическими изменениями тела желудка. 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), со средней степенью тяжести – $9,84 \pm 0,80$ мкг/л (диапазон от 0,8 до 16,0 мкг/л) и было значительно ниже при ХП тяжелой степени – $6,38 \pm 0,65$ мкг/л, (диапазон значений от 0,80 до 9,30 мкг/л), $p = 0,046$. У пациентов с ХП корреляция уровня базального гастрина 17 со степенью выраженности атрофических изменений тела желудка прослеживалась только в подгруппе больных с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом ($p=0,03$) и отсутствовала у *H. pylori*-негативных пациентов.

Уровень базального гастрина 17 у пациентов с ХП с сопутствующим *H. pylori*-ассоциированным гастритом обратно коррелировал с выраженностью атрофии в антральном отделе желудка (от $6,24 \pm 1,72$ пмоль/л при слабой степени атрофии слизистой оболочки до $2,00 \pm 0,55$ пмоль/л при умеренной степени выраженности атрофии), $p=0,012$.

Уровень базального гастрина 17 и пепсиногена II значимо коррелировал с выраженностью нейтрофильной инфильтрации антрального отдела и со степенью лимфоплазмочитарной инфильтрации слизистой оболочки тела желудка ($p=0,004$) в подгруппе *H. pylori* – позитивных пациентов ХП.

Обнаружена обратная корреляция между уровнем базального гастрина 17 и содержанием ФПЭ-1 как в подгруппе *H. pylori*–позитивных, так и в подгруппе *H. pylori* – негативных пациентов с ХП. У больных с ХП с уровнем ФПЭ-1 выше 200 мкг/г среднее значение базального гастрина 17 составило $2,69 \pm 0,80$ пмоль/л; с уровнем ФПЭ-1 от 100 до 200 мкг/г - $9,80 \pm 3,79$; с уровнем ФПЭ-1 менее 100 мкг/г - $13,180 \pm 6,73$ ($p=0,001$).

В соответствии с целями и задачами исследования методом иммуноблоттинга IgG *H. pylori* у пациентов с ХП и с ХГ установлены разные генотипические варианты *H. pylori*. При анализе выявлены статистически значимые различия генотипов *H. pylori* у пациентов с ХП алкогольной и билиарнозависимой этиологии ХП. Белок наружной мембраны p30 достоверно чаще выявлен у пациентов с ХП билиарнозависимой природы (87,1% больных) по сравнению с группой ХП алкогольной этиологии (59,4%, хи-квадрат 6,172, $p<0,05$, ОШ 2,495, 95% ДИ 1,024-6,078). CagA-VacA-позитивные штаммы статистически значимо чаще выявлены у пациентов 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).

У пациентов 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 (в 100% случаев). У пациентов с ХП с интенсивным болевым синдромом (3 балла) комбинация белков p26, p19 и p17 с CagA выявлена в 66,7% случаев.

У пациентов с ХП выявлены наиболее высокие значения базального гастрина 17 в присутствии *H. pylori*, обладающего комбинацией факторов патогенности: островка патогенности CagA с белками наружной мембраны p30 + p26 + p19 + p17 ($p=0,013$); вакуолизирующего цитотоксина VacA с мембранными

белками p33 + p26 + p19 + p17 ($p=0,034$); субъединицы А уреазы с белками p26 + p19 + p17 ($p=0,021$) и комбинацией белков мембраны p30 + p26 + p19 + p17 ($p=0,013$).

Далее был проведен анализ факторов патогенности *H. pylori* у больных с ХП при различной степени дисфункции ПЖ (по содержанию ФПЭ-1) (таблица 1).

Таблица 1 - Уровень ФПЭ-1 у больных ХП с сопутствующим гастритом, ассоциированным с различными генотипами *H.pylori*

ФПЭ-1	Более 200 мкг/г, n=20	100-200 мкг/г, n=35	Менее 100 мкг/г, n=8	Крите- рий 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
ФПЭ-1	Более 200 мкг/г, n=20	100-200 мкг/г, n=35	Менее 100 мкг/г, n=8	Крите- рий χ^2	Значи- мость
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

Таким образом, 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).

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), $p=0,357$. Среднее значение ИЛ-8 после элиминации *H. pylori* составило $23,08 \pm 1,49$ пг/мл, то есть уровень сывороточного ИЛ-8 значительно уменьшился, $p=0,041$.

Элиминация *H.pylori* достигнута при эрадикации по протоколу ЭТ-1+ВТД у 92,6% пациентов, тогда как при использовании схемы ЭТ-1 лишь у 77,8% больных (различия статистически значимы, $\chi^2=4,7$; $p<0,05$). У пациентов с ХП эффективность ЭТ-1+ВТД оказалась существенно выше эффективности ЭТ-1, причем максимальный прирост эффективности отмечен у обладателей *H.pylori* с представительством на наружной мембране белков p30, p26, p19, p17 ($p<0,01$).

Первичный контроль качества эрадикации проводился через 2 месяца 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 ХП. У пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* в 83,3% случаев не наблюдалось обострения воспалительного процесса, а в группе ХП без элиминации *H. pylori* рецидивы в течение первого года после ЭТ наблюдались в 51,9% случаев (достоверно чаще по сравнению с пациентами, успешно прошедшими эрадикацию, $p<0,01$). При этом было зарегистрировано меньшее количество обострений ХП в течение года у пациентов, успешно прошедших ЭТ, чем в группе безуспешной эрадикации *H. pylori* (различия статистически значимы, $p<0,01$) (таблица 2).

Таблица 2 - Течение ХП в течение года после проведения эрадикационной терапии

Критерии оценивания	Эрадикация <i>H. pylori</i> достигнута, n=36		Эрадикация <i>H. pylori</i> не достигнута, n=27		Критерий достоверности различий	Значимость
Количество случаев с обострением ХП в течение года	6 пациентов	16,7%	14 пациентов	51,9%	Хи-квадрат Пирсона 8,82	$<0,01$
Количество обострений ХП в течение года	6 обострений в группе	0,17 обостр/чел	17 обострений в группе	0,63 обостр/чел	Манна-Уитни 303,00	$<0,01$

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 с достоверно меньшим количеством обострений и отсутствием осложнений 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, определении 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 1).

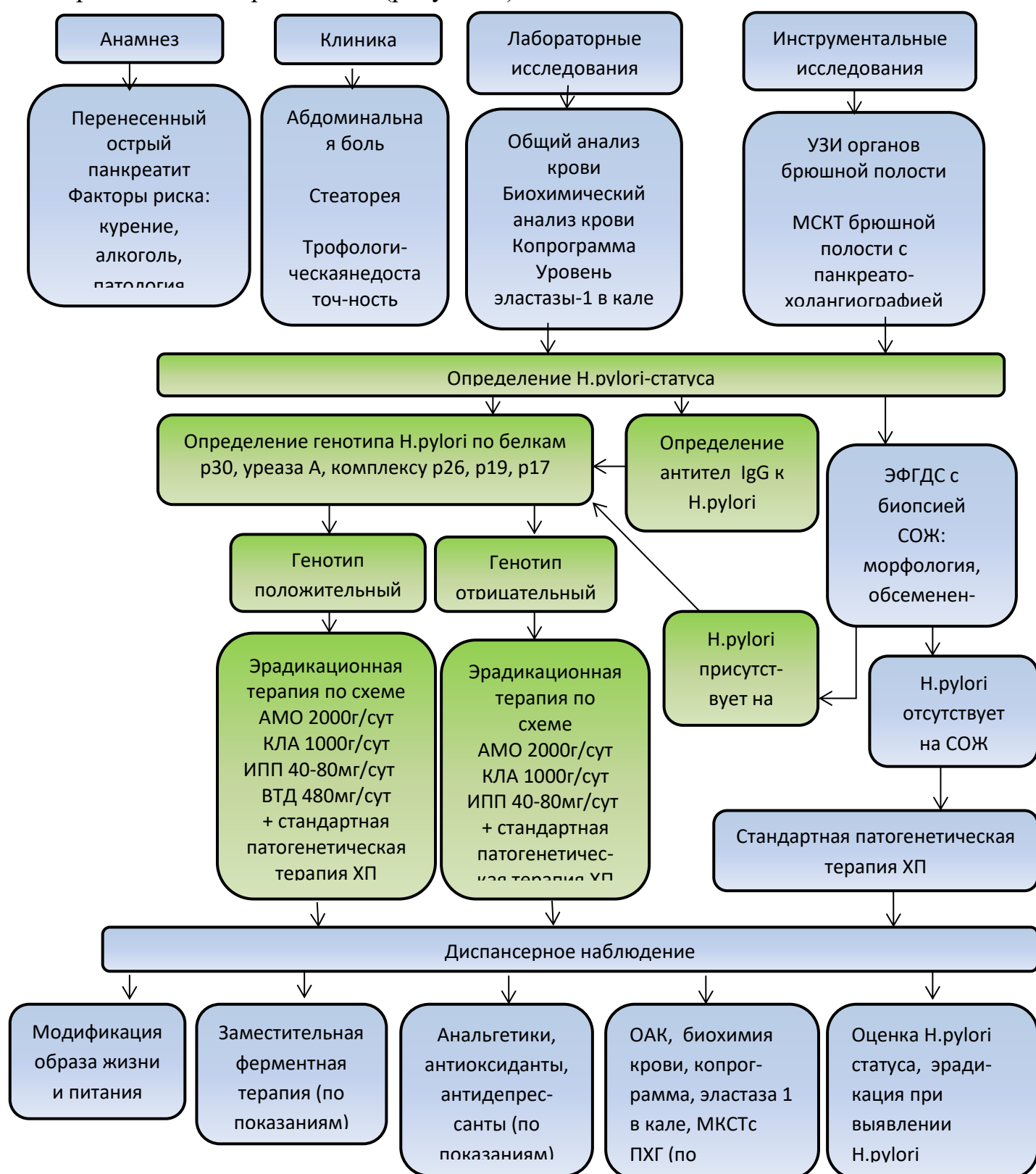


Рисунок 1 – Алгоритм диагностики и лечения больных с ХП

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 А, 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 А, 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 А, 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Домрачева Е.В.** Генотипы *Helicobacter pylori* при разных вариантах кислото-зависимых заболеваний / **Домрачева Е.В.**, Сарсенбаева А.С.
// Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине. Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Д.А. Глубокова. Под ред. проф. О.Ф. Калева, проф. А.С. Празднова, д.м.н. Ю.Ю. Шамуровой. - Челябинск, 2013. - С.94-98.
2. **Домрачева Е.В.** Генетические особенности *Helicobacter pylori* у больных с хроническим панкреатитом с сопутствующей хеликобактерной инфекцией / **Домрачева Е.В.**, Сарсенбаева А.С. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014.- №2 (102). – С.59.
3. **Домрачева Е.В.** Неоднородность генетических вариантов *Helicobacter pylori* у пациентов с различными кислото-зависимыми заболеваниями / **Домрачева Е.В.**, Сарсенбаева А.С., Уфимцев К.А. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2014.- №11 (111). - С.8-13.
4. **Домрачева Е.В.** Клиническое значение генотипов *Helicobacter pylori* у пациентов с хроническим панкреатитом и сопутствующей инфекцией *Helicobacter*

pylori / **Домрачева Е.В.**, Сарсенбаева А.С., Рустамов М.Н. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. - 2016. – №5 (129). - С.22-27.

5. **Домрачева Е.В.** Белки наружной мембраны *Helicobacter pylori* как определяющий фактор при выборе схемы эрадикации / **Домрачева Е.В.**, Сарсенбаева А.С., Уфимцев К.А. // **Экспериментальная и практическая гастроэнтерология**.- 2016. - №3 (127).- С.67-67а.

6. **Домрачева Е.В.** Взаимосвязь генетических вариантов *Helicobacter pylori* и характера морфологических изменений слизистой оболочки желудка у больных с хроническим панкреатитом / **Домрачева Е.В.** // **Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований**. – 2016. – № 9-1. – С. 40-45.

7. **Домрачева Е.В.** Хронический панкреатит. Современные подходы к диагностике и лечению: учеб. пособие для слушателей доп. проф. образования врачей по спец. терапия и гастроэнтерология / **Домрачева Е.В.**, Сарсенбаева А.С. // Южно-Уральский гос. мед. ун-т, Кафедра терапии ин-та дополнительного проф. образования. - Челябинск: [б. и.], 2017. - 70 с.

8. **Домрачева Е.В.** Морфологические изменения слизистой оболочки желудка и уровень системного воспалительного ответа у больных с хроническим панкреатитом и инфекцией *Helicobacter pylori* / **Домрачева Е.В.**, Сарсенбаева А.С., Дроздов И.В. // **Дневник казанской медицинской школы**. – 2018. - № 2 (20). – С. 48-55.

9. **Домрачева Е. В.** Клинико-функциональные особенности больных хроническим панкреатитом и сопутствующим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом / **Домрачева Е. В.**, Сарсенбаева А. С. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2019. № 163(3). – С. 31-37

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМО – амоксициллин

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КЛА – кларитромицин

КТ – компьютерная томография

СО – слизистая оболочка

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ПЖ – поджелудочная железа

ФПЭ-1 – фекальная панкреатическая эластаза 1

ХГ – хронический гастрит

ХП – хронический панкреатит

ЭТ – эрадикационная терапия

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

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.

H. pylori – *Helicobacter pylori*