



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-64-70

УДК: 616–022.7.9; 616.37–002.

## Дифференцированный подход к эрадикационной терапии у больных хроническим панкреатитом

Сарсенбаева А. С., Домрачева Е. В.

Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, улица Воровского, 64)

### Differentiated approach to eradication therapy in patients with chronic pancreatitis

A. S. Sarsenbaeva, E. V. Domracheva

South-Ural State Medical University (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

**Для цитирования:** Сарсенбаева А. С., Домрачева Е. В. Дифференцированный подход к эрадикационной терапии у больных хроническим панкреатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 64–70. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-64-70

**For citation:** Sarsenbaeva A. S., Domracheva E. V. Differentiated approach to eradication therapy in patients with chronic pancreatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6): 64–70. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-64-70

✉ **Corresponding author:**

**Домрачева**

**Екатерина Владимировна**

Ekaterina V. Domracheva

agelstar.es@gmail.com

**Сарсенбаева Айман Силкановна**, декан ИДПО, кафедра терапии ИДПО, профессор, д.м.н.

**Домрачева Екатерина Владимировна**, аспирант кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования

**Aiman S. Sarsenbaeva**, Dean of the ICPE, Department of Therapy ICPE, Professor, Doctor of Medical Sciences;

Scopus Author ID: 8580282400

**Ekaterina V. Domracheva**, graduate student; Scopus Author ID: 57206222066

## Резюме

**Цель исследования.** Сравнить эффективность различных схем эрадикационной терапии у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом, ассоциированным с различными генетическими вариантами *H. pylori*.

**Материалы и методы:** обследовано 63 больных с хроническим панкреатитом и сопутствующим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом. Группу контроля составили 45 больных с хроническим гастритом. Диагностика хронического панкреатита базировалась на анамнестических, клинических данных, инструментальных исследованиях (МСКТ). Диагностика инфекции *H. pylori* проводилась морфологическим методом, уреазным дыхательным тестом 13C, методом иммуноблоттинга. Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistic 17.0.

**Результаты.** У больных с хроническим панкреатитом CagA-позитивные штаммы *H. pylori* встречались на 19,3% реже по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ), VacA-позитивные — на 21,9% реже ( $p < 0,05$ ). В исследуемой группе достоверно чаще встречались гены *H. pylori*, кодирующие выработку уреазы A и гены, кодирующие синтез белков наружной мембраны *H. pylori* (p33, p30, p29, p26, p19, p17). В группе больных с хроническим панкреатитом стандартная тройная терапия 1 линии с включением висмута трикалия дицитрата оказалась эффективнее на 86,8% ( $p < 0,01$ ) по сравнению со стандартной тройной терапией 1 линии, причем максимальный прирост эффективности отмечен у обладателей штаммов *H. pylori*, экспрессирующих уреазу A и с представителем на наружной мембране белков p30, p33, p26, p19, p17 ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Эрадикационная терапия у пациентов с хроническим панкреатитом при наличии у *H. pylori* комплекса патогенности p30, p33, уреазы A, p26, p19, p17, по протоколу стандартной тройной терапии 1 линии с включением висмута трикалия дигидрата обладает преимуществами по сравнению с протоколом стандартной тройной терапии 1 линии ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия

## Summary

**Purpose of the study.** Compare the effectiveness of different eradication therapy regimens in patients with chronic pancreatitis with concomitant gastritis associated with various genetic variants of *H. pylori*.

**Materials and methods:** 63 patients with chronic pancreatitis and concomitant *Helicobacter pylori*-associated gastritis were examined. The control group consisted of 45 patients with chronic gastritis. Diagnosis of chronic pancreatitis was based on anamnestic, clinical data, instrumental studies (MSCT). Diagnosis of *H. pylori* infection was carried out by the morphological method, <sup>13</sup>C urease breath test, and immunoblotting. Statistical processing was carried out using application packages SPSS Statistic 17.0.

**Results.** In patients with chronic pancreatitis, CagA-positive *H. pylori* strains were found 19.3% less often compared with the control group ( $p < 0.05$ ), VacA-positive — 21.9% less often ( $p < 0.05$ ). In the study group, *H. pylori* genes encoding urease A production and genes encoding the synthesis of *H. pylori* outer membrane proteins (p33, p30, p29, p26, p19, p17) were significantly more frequently met. In the group of patients with chronic pancreatitis, the standard triple therapy of the 1<sup>st</sup> line with the inclusion of bismuth tripotassium dicitrate was 86.8% more effective ( $p < 0.01$ ) compared to the standard triple therapy of the 1st line, and the maximum increase in efficiency was observed among owners of *H. pylori* strains, expressing urease A and with the representation on the outer membrane of the proteins p30, p33, p26, p19, p17 ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Eradication therapy in patients with chronic pancreatitis in the presence of pathogenicity complex p30, p33, urease A, p26, p19, p17 in *H. pylori* according to the standard line triple therapy protocol with the inclusion of bismuth tripotassium dicitrate has advantages compared to the standard triple therapy protocol 1 line ( $p < 0.001$ ).

**Keywords:** chronic pancreatitis, *Helicobacter pylori*, eradication therapy

В настоящее время основными компонентами схем эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) являются антибактериальные препараты. Исследователи отмечают рост антибиотикорезистентности *H. pylori* во всем мире [1, 2]. Показатель успешности элиминации *H. pylori* при классической тройной терапии постепенно снижается [3]. Ведется поиск повышения эффективности эрадикационной терапии у больных с ХП [4]. Среди путей преодоления антибиотикорезистентности предлагается продление сроков лечения, использование многокомпонентных схем, включение в схемы лечения препаратов висмута [5–9]. В литературе имеются данные о том, что эффективность лечения зависит от генотипа CYP2C19 макроорганизма и от генотипа *H. pylori* [10].

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. Основной причиной резистентности *H. pylori* к амоксициллину являются мутации в гене *pbp1A*, кодирующем пенициллин-связывающий белок 1A (PBP1), ответственный за катализацию терминальной стадии образования пептидогликана клеточной стенки бактерий (V.D. Francesco, A. Zullo, C. Hassan 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% [11]. Большое количество работ объясняют устойчивость *H. pylori* к кларитромицину генотипом *H. pylori* [12]. Показано, что менее вирулентные CagA-негативные и VacA S2-содержащие штаммы связаны с первичной устойчивостью к кларитромицину [13].

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) [14]. Квадротерапия с препаратом висмута также сохранила свое значение как основная схема второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии.

На сегодняшний день недостаточно данных об эффективности различных схем ЭТ у определенных категорий пациентов. В частности, отсутствуют данные об эффективности ЭТ у больных хроническим панкреатитом (ХП). Это и послужило основой для нашего исследования.

**Цель исследования:** сравнить эффективность стандартной тройной эрадикационной терапии I линии и стандартной тройной эрадикационной терапии I линии с включением в схему висмута

трикалия дицитрата у больных хроническим панкреатитом с сопутствующим гастритом, ассоциированным с различными генетическими вариантами *H. pylori*.

## Материалы и методы

В исследование вошли 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). Критерием отбора пациентов было наличие у них рецидивирующего течения ХП и сопутствующего *H. pylori*-ассоциированного гастрита с наличием показаний к эрадикационной терапии. Группу контроля составили 45 пациентов с хроническим гастритом (ХГ), 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).

Диагноз ХП базировался на клинических и анамнестических данных, результатах МСКТ. Инфекция *H. pylori* диагностировалась с использованием нескольких методов: серологическим (определяли уровень IgG к *H. pylori*), гистологическим (определяли степень обсемененности СОЖ *H. pylori*), уреазным дыхательным тестом и методом иммуноблоттинга IgG к *H. pylori*. Всем пациентам проводилась гастроскопия аппаратами Olympus GIF-E, Pentax FG-29V (Япония). Во время эндоскопического исследования пациентам выполнялась биопсия 2-х точек 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). Методом иммуноблоттинга 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 (heatshockprotein), 67 кДа FSH (p67) – белок оболочки жгутиковых (flagellarsheathprotein) – 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) – неспецифичен, обуславливает перекрестную реактивность с другими жгутиковыми бактериями;

2. Видоспецифичные и предположительно специфичные белки: 19 кДа ОМР (p19) – белок наружной мембраны, видоспецифичен; 17 кДа (p17) – предположительно специфичен; 33 кДа

(p33) – предположительно специфичен, 30 Да ОМР (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).

Методом случайных чисел проведена рандомизация пациентов, в результате были сформированы две группы больных (группа А – 54 чел. и группа В – 54 чел.) для анализа эффективности терапии. Пациенты в сравниваемых группах А и В были сопоставимы по полу, возрасту, численности, факторам риска, сопутствующей патологии. 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 I линии (ЭТ-I): рабепразол 40 мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут+амоксциллин 2000мг/сут. Пациенты группы В получали 10-дневную эрадикационную тройную терапию I линии с включением висмута трикалия дицитрата (ЭТ-I+ВТД): рабепразол 40мг/сут + кларитромицин 1000мг/сут+амоксциллин 2000мг/сут + висмута трикалия дицитрат 480мг/сут. 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*.

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. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

С помощью метода иммуноблоттинга IgG *H. pylori* у пациентов с ХП и с ХГ установлены разные генотипические варианты *H. pylori*. В таблице 1 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

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

в исследуемой группе также встречался реже, чем в группе контроля (на 21,9%,  $p<0,05$ ). Из приведенных в таблице 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.

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,  $p<0,05$ ). CagA-VacA-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,  $p<0,05$ ). 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. 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,  $\chi^2 16,75$ ,  $p<0,01$ ). «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 ( $\chi^2 12,22$ ,  $p<0,01$ ). Комбинация компонентов гликокаликса p26, p19, p17 отмечена в ассоциации с p30 у 55,6% больных с ХП (в контрольной группе у 24,4% больных,  $\chi^2 10,39$ ,  $p<0,01$ ), а в ассоциации с p33 у 47,6% больных с ХП (в контрольной группе у 24,4% больных,  $\chi^2 5,99$ ,  $p<0,05$ ). 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  $\chi^2 11,96$ ,  $p<0,05$ ). Комплекс уреазы А, p26, p19, p17 ассоциировался с p33 у 38,1% больных с ХП и у 6,7% больных контрольной группы ( $\chi^2 13,83$ ,  $p<0,01$ ), а с p30 – у 44,4% больных с ХП и у 15,6% больных контрольной группы ( $\chi^2 10,00$ ,  $p<0,01$ ). Сочетание

уреазы А с белками наружной мембраны p33, p30, p26, p19, p17 отмечено у 27% больных с ХП и не выявлено в контрольной группе.

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-1 прошла у 10,3% пациентов, тогда как ЭТ-1+ВТД оказалась успешной у 97,1% пациентов (эффективность выше на 86,8%, критерий хи-квадрат 48,05;  $p<0,01$ ).

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 лимфоплазматитарной 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 ( $p<0,01$ ).

В таблице 2 представлена эффективность ЭТ-1 у больных с ХП и больных с ХГ при различных генетических характеристиках выделенных штаммов *H. pylori*.

Эффективность ЭТ-1+ВТД у пациентов с ХП и у пациентов с ХГ без ХП статистически значимо не отличалась и в обеих группах была высокоэффективна (таблица 3).

Таблица 1.

Генетическое представительство *H. pylori* у пациентов с хроническим панкреатитом и пациентов с хроническим гастритом без хронического панкреатита

**Примечание:**

ХП – хронический панкреатит

ХГ – хронический гастрит

абс. – абсолютное число пациентов

Table 1.

Genetic representation of *H. pylori* in patients with chronic pancreatitis and patients with chronic gastritis without chronic pancreatitis

**Note:**

ХП – chronic pancreatitis

ХГ – chronic gastritis

абс. – absolute number of patients

**Таблица 2.**  
Эффективность стандартной тройной терапии 1 линии у больных с хроническим панкреатитом и больных контрольной группы при различных генотипических свойствах *H. Pylori*

**Примечание:**  
ХП – хронический панкреатит  
ХГ – хронический гастрит  
ЭТ – эрадикационная терапия

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
УреазаA, 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

**Table 2.**  
The effectiveness of standard triple therapy of 1 line in patients with chronic pancreatitis and patients in the control group with different genotypic properties of *H. pylori*  
**Note:**  
ХП – chronic pancreatitis  
ХГ – chronic gastritis  
ЭТ – eradication therapy

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*.

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

Обсуждение

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, кнаружи от которой определяется капсулоподобная оболочка – гликокаликс. В его состав входят углеводсодержащие полимеры (липополисахариды) и белки, необходимые для адгезии *H. pylori* на поверхности эпителиоцитов.

В настоящее время в научных кругах активно обсуждаются висмутсодержащие схемы антихеликобактерной терапии [15, 16, 17]. Ряд авторов проводят рандомизированные исследования по эффективности различных висмутсодержащих схем в качестве терапии первой линии [18]. В проведенном нами исследовании элиминация *H. pylori* достигнута при эрадикации по протоколу ЭТ-I+ВТД у 92,6% больных, тогда как при использовании схемы ЭТ-I – лишь у 77,8% больных (p<0,05). Среди механизмов повышения эффективности схем с включением препаратов висмута рассматриваются токсическое воздействие висмута на *H. pylori* ввиду отсутствия у данной бактерии внутриклеточного глутатиона [19], изменение цитоплазматического pH бактерии [20],

стойкое ингибирование металло-β-лактамаз [21]. В литературе также описана способность висмута блокировать биологическую активность неамидированных гастринов in vivo [22]. Таким образом, по мере роста резистентности штаммов *H. pylori* возросла значимость препаратов висмута, которые наряду с ИПП претендуют на роль второго базисного компонента ЭТ, особенно в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину. В нашем исследовании 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 представительством 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

**Таблица 3.**  
Эффективность стандартной тройной терапии 1 линии с включением висмута трикалия дигидрата у больных с хроническим панкреатитом и больных контрольной группы при различных генотипических свойствах *H. Pylori*

**Примечание:**  
ХП – хронический панкреатит  
ХГ – хронический гастрит  
ЭТ – эрадикационная терапия

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
УреазаA, 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

**Table 3.**  
The effectiveness of standard triple therapy of the 1st line with the inclusion of bismuth tripotassium dicitrate in patients with chronic pancreatitis and patients in the control group with different genotypic properties of *H. pylori*  
**Note:**  
ХП – chronic pancreatitis  
ХГ – chronic gastritis  
ЭТ – eradication therapy

*H. pylori* является одним из потенциальных механизмов развития антибиотикорезистентности. По данным литературы, штамм *H. pylori* относится к одному из факторов неэффективной антихеликобактерной терапии, помимо курения, низкой приверженности к лечению, избыточного веса,

повышения устойчивости к антибиотикам, высокой кислотности желудка [23, 24, 25].

Таким образом, выявление генетических свойств *H. pylori* защитно-приспособительного характера у больных с ХП имеет прикладное значение в выборе схемы ЭТ.

## Выводы

1. 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%, ( $p < 0,001$ )).
2. При отсутствии маркеров патогенности *H. pylori* p30, p33, уреазы А, p26, p19, p17 у больных хроническим панкреатитом показана эффективность классической тройной эрадикационной терапии 1 линии.

## Литература | References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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..
6. Hajiani 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.
7. 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.
8. Pérez-Arellano E., Rodríguez-García 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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
15. Fiorini G., Zullo A., Saracino IM., Gatta L., Pavoni M., Vaira D. Pylora 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.
16. 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.
17. De Francesco V. A novel hybrid first-line therapy for *H. pylori* eradication: results of a pilot study // J. Gastrointestin. Liver. Dis. – 2019. – № 28(1). – P. 129–130. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.281.hyb.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Wang R., Lai TP., Gao P. et al. Bismuth antimicrobial drugs serve as broad-spectrum metallo- $\beta$ -lactamase inhibitors // Nat. Commun. – 2018. – № 9 (1). – P. 439. doi: 10.1038/s41467-018-02828-6.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.