

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОТИПОВ HELICOBACTER PYLORI У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИЕЙ HELICOBACTER PYLORI

Сарсенбаева А. С.¹, Домрачева Е. В.¹, Рустамов М. Н.²

¹ ГБОУ ВПО Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет Минздрава России

² Белорусский Государственный Медицинский Университет

CLINICAL RELEVANCE HELICOBACTER PYLORI GENOTYPES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND CONCOMITANT INFECTIONS HELICOBACTER PYLORI

Sarsenbaeva A. S.¹, Domracheva E. V.¹, Rustamov M. N.²

¹ Medical University of South Ural State Medical University

² Belarusian State Medical University

Домрачева Екатерина Владимировна

Domracheva Ekaterina V.
agelstar.es@gmail.com

Сарсенбаева А. С. — ГБОУ ВПО Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, г. Челябинск, РФ, д. м. н., профессор

Домрачева Е. В. — ГБОУ ВПО Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, г. Челябинск, РФ, аспирант

Рустамов М. Н. — Белорусский Государственный Медицинский Университет, г. Минск, Республика Беларусь, д. м. н., профессор

Sarsenbaeva A. — Medical University of South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, MD, PhD

Domracheva E. — Medical University of South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, a graduate student

Rustamov M. — Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus, Ph. D., Professor

Резюме:

Актуальность. В настоящее время назрела необходимость в изучении генетического разнообразия *H.pylori* у пациентов с различными кислото-зависимыми заболеваниями, в разработке новых стратегий лечения *H.pylori* с прогнозируемой высокой эффективностью.

Цель: оценить эффективность схем эрадикационной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом и сопутствующей инфекцией *H.pylori*.

Материалы и методы. В исследование включены 108 пациентов с инфекцией *H.pylori*, из них 63 пациента с хроническим панкреатитом и сопутствующей *H.pylori*-инфекцией, 45 пациентов с инфекцией *H.pylori* с хроническим гастритом без хронического панкреатита. У всех пациентов определялись факторы патогенности *H.pylori* методом иммуноблоттинга. После формирования групп методом случайной выборки пациентам назначались схемы эрадикационной терапии I линии и схема эрадикационной терапии I с включением висмута трикалия дигидрата.

Выводы. Эффективность эрадикационной терапии *H.pylori* зависит от генетической составляющей *H.pylori*. При наличии у *H.pylori* факторов патогенности p33, p30, p26, p19, p17 с целью повышения эффективности лечения необходимо включать в схему эрадикационной терапии I линии препараты висмута трикалия дигидрата.

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

Summary:

Relevance. Currently, there is a need to study the genetic diversity of *H.pylori* in patients with variety of acid-related diseases to develop new strategies for the treatment of patients with *H.pylori* to predict high efficiency of treatment.

Objective: To assess the effectiveness of schemes of eradication therapy in patients with chronic pancreatitis and concomitant *H.pylori* infection.

Materials and methods. The study included 108 patients with *H.pylori* infection: 63 patients had chronic pancreatitis and were concomitant with *H.pylori*-infection and 45 patients were without chronic pancreatitis and had *H.pylori* infection with a chronic gastritis. All patients were determined by factors of pathogenicity of *H.pylori* by immunoblotting. After forming the group randomized patients received eradication therapy scheme I and the scheme I with inclusion of bismuth tripotassium dicitrate.

Conclusions. The effectiveness of *H.pylori* eradication therapy is dependent on the genetic component of *H.pylori*. In the presence of *H.pylori* pathogenicity factors p33, p30, p26, p19, p17 in order to increase the effectiveness of treatment the scheme of eradication therapy I line drugs bismuth tri dicitrate should be included.

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

Актуальность

С 1983 г., когда В. Marshall и Р. Warren открыли микроорганизм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), мировое гастроэнтерологическое сообщество устремило свои интересы в область по изучению свойств *H. pylori*, звеньев патогенеза заболеваний, развивающихся при инфицировании *H. pylori*, разработку методов диагностики и оптимальных схем лечения. Однако, остаются дискуссионными некоторые аспекты проблемы хеликобактериоза, такие как степень патогенности *H. pylori*, пути реализации его болезнетворного действия. Гастродуоденальные заболевания, ассоциированные с *H. pylori*, отличаются большим разнообразием морфологических, эндоскопических и клинических проявлений. Вопрос о том, что предопределяет развитие той или иной формы заболевания, является наиболее сложным и до настоящего времени не решен [1]. Большинство исследователей высказывают предположение о ведущем значении внутривидового разнообразия штаммов, генетической предрасположенности [2, 3], длительности заболевания, степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка (СОЖ), характера иммунного ответа [4]. В научной литературе ведется настойчивый поиск свойств *H. pylori*, специфичных для развития конкретных *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний.

По признаку специфичности все антигены *H. pylori* можно разделить на три категории.

1. Перекрестно-реагирующие и неопределенные антигены с молекулярной массой 41 кДа, 50 кДа, 54 кДа, 57 кДа, 67 кДа и 75 кДа.
2. Антиген с молекулярной массой 66 кДа (уреаза В).
3. Видоспецифичные и высокоспецифичные антигены с молекулярной массой 17 кДа, 19 кДа, 26 кДа, 29 кДа, 30 кДа, 33 кДа, VacA (p95) и CagA (p120), iceA, babA, dupA.

В геноме *H. pylori* имеются гены, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма — vacA, cagA, iceA, babA, dupA. В генном кластере уреазы *H. pylori* обнаружено семь генов: ureA, ureB (кодируют структурные субъединицы уреазы), ureE, ureF, ureG, ureH (кодируют дополнительные белки, необходимые для сборки и включения ионов Ni²⁺), ureI (кодирует канал уреазы для H⁺ и является, по существу, транспортной системой для перемещения мочевины в цитоплазму бактерии) [8].

Все факторы патогенности и вирулентности *H. pylori* можно разделить на факторы, обеспечивающие цитотоксичность и факторы, ответственные за колонизацию микроба. Возможно, преобладание того или иного набора факторов патогенности *H. pylori* обуславливает клиническое выражение при воздействии бактерии на уровне слизистых оболочек и на системном уровне у отдельно взятого пациента.

На сегодняшний момент основными компонентами схем эрадикационной терапии (ЭТ) инфекции *H. pylori* являются антибактериальные препараты. При этом эффективность данных препаратов, а следовательно, и протоколов ЭТ напрямую зависит от чувствительности микроорганизма к ним. В настоящее время актуально стоит вопрос

снижения эффективности традиционных схем ЭТ. В последние годы отмечен рост антибиотико-резистентных штаммов *H. pylori* в мире [9,10]. Так, в конце 1980-х гг. были описаны лишь единичные случаи выявления резистентных штаммов. К настоящему времени эта проблема приобрела более значимый характер.

Согласно систематическому обзору DeFrancesco и соавт. (2010) в общемировой популяции отмечаются следующие показатели резистентности *H. pylori* к основным антибиотикам, применяемым в схемах ЭТ: кларитромицин — 17,2%, метронидазол — 26,7%, амоксициллин — 11,2%, левофлоксацин — 16,2%, тетрациклин — 5,9%, рифабутин — 1,4%, полирезистентность — 9,6% [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 и не превышает 1%. [9]. Основной причиной резистентности *H. pylori* к амоксициллину являются мутации в гене *rbp1A*, кодирующем пенициллин-связывающий белок 1A (PBP1), ответственный за катализацию терминальной стадии образования пептидогликана клеточной стенки бактерий [11,12]. Определенную роль в формировании резистентности *H. pylori* к амоксициллину могут играть механизмы, задействованные в снижении проницаемости мембраны микроорганизма. Последнюю биологическую характеристику связывают с альтерацией функций белков наружной мембраны *H. pylori*, кодируемых генами *hopV* и *hopC*.

В соответствии с консенсусом Маастрихт-IV принято: в регионах, где первичная резистентность к кларитромицину не превышает 15–20%, в качестве ЭТ первой линии рекомендуется либо стандартная тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), кларитромицин и амоксициллин, либо квадротерапия с препаратом висмута (ИПП + висмута трикалиядигидрат + метронидазол + тетрациклин). В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (15–20%) в качестве ЭТ первой линии рекомендуется только квадротерапия с препаратом висмута. Квадротерапия с препаратом висмута также сохранила свое значение как основная схема второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. 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 настоящее время назрела необходимость в изучении генетического разнообразия *H. pylori* у пациентов с различными кислотозависимыми заболеваниями, в разработке новых стратегий лечения инфекции *H. pylori* с прогнозируемой высокой эффективностью. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности схем эрадикационной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом и сопутствующей инфекцией *H. pylori*.

Материалы и методы

В исследование включены 108 пациентов. В исследуемую группу вошли 63 пациента с хроническим панкреатитом (ХП) и сопутствующей *H. pylori*-инфекцией. Группу контроля составили 45 пациентов с инфекцией *H. pylori* с хроническим гастритом (ХГ) без хронического панкреатита. Диагностика инфекции *H. pylori* проводилась следующими методами: морфологическим, уреазным дыхательным тестом (Корниенко Е. А., Милейко В. Е., 1996), серологическим (определение концентрации IgG к *H. pylori* и иммуноблоттинг). Степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка оценивали согласно критериям Аруин Л. И. с соавт. (1993). Для проведения иммуноблоттинга использовали тест Anti-Helicobacterpylori EUROLINE-Westernblot (IgG), снованный на методе Вестерн-блот.

Метод иммуноблоттинга определял спектр неспецифических и специфических генов *H. pylori*, в том числе:

1. Неспецифические белки, к числу которых относятся: белки с молекулярной массой 75 кДа, 50 кДа, 41 кДа, 57 кДа, 67 кДа, 66 кДа, 54 кДа.
2. Видоспецифичны и предположительно специфичные белки: 19 кДа, 17 кДа, 33 кДа, 30 кДа;
3. Высокоспецифичные белки — 120 кДа (CagA), 95 кДа (VacA), 29 кДа (UreA), 26 кДа.

Все пациенты (n=108) были разделены

на 2 группы методом случайной выборки для назначения схемы эрадикации *H. pylori*. Первая группа получала стандартную 10-дневную тройную эрадикационную терапию 1 линии (ЭТ-1): рабепразол 40 мг/сут + кларитромицин 1000 мг/сут+амоксциллин 2000 мг/сут. В первую группу вошли 29 пациентов с ХП и 25 пациентов с ХГ без ХП. Вторая группа пациентов получала 10-дневную эрадикационную тройную терапию 1 линии с включением висмута трикалиядицитрата (ЭТ-1+ВТД): рабепразол 40 мг/сут + кларитромицин 1000 мг/сут+амоксциллин 2000 мг/сут + висмута трикалиядицитрат 480 мг/сут. Во вторую группу вошли 34 пациента с ХП и 20 пациентов с ХГ без ХП. Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и генетическому разнообразию *H. pylori*. Оценка эффективности эрадикации *H. pylori* проводилась через 2 месяца после окончания терапии гистоморфологическим методом с забором биопсийного материала из антрального отдела желудка и из тела желудка, а так же серологическим методом.

Статистическая компьютерная обработка проводилась с использованием пакетов прикладных программ SPSS Statistic 17.0. Результаты исследований представлены в таблице отношения шансов, критерия хи-квадрат. Достоверность различий оценивали непараметрическими методами.

Результаты и обсуждение

С помощью метода иммуноблоттинга IgG Helicobacter pylori у пациентов с ХП и с ХГ установлены разные по вирулентности генотипические варианты *H. pylori*. В таблице 1 представлен спектр генотипов *H. pylori* у больных ХП и с ХГ. Из таблицы 1 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 так же встречался реже, чем в группе контроля (на 21,9%, p<0,05). Из приведенных в таблице 1 данных можно видеть достоверно более частую встречаемость 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. Тем самым подтверждается, что колонизация желудка *H. pylori*, скорее всего, была бы невозможна, если бы микроб не мог защитить себя от действия соляной кислоты. Для этого он наделен достаточно плотной гладкой клеточной стенкой, кнаружи от которой определяется капсулоподобная оболочка — гликокаликс и способностью к образованию уреазы. В состав гликокаликса входят углеводсодержащие полимеры (липополисахариды) и белки, необходимые для адгезии *H. pylori* на поверхности эпителиоцитов, вызывающие развитие воспаления слизистой желудка [7]. Гликокаликс защищает микроорганизм от иммунного ответа хозяина, предопределяя хронический характер процесса.

Таблица 1.
Генетическое представительство *H. pylori* у пациентов с хроническим панкреатитом и пациентов с хроническим гастритом без хронического панкреатита

| Генетическое представительство <i>H. pylori</i> | Группа пациентов с ХП ¹ n=63 | | Группа пациентов с ХГ ² без ХП ¹ n=45 | | ОШ ³ | Критерий хи-квадрат | Уровень достоверности, p |
|---|--|-------|---|-------|-----------------|---------------------|--------------------------|
| | абс. | % | абс. | % | | | |
| CagA (p120) | 41 | 65,1% | 38 | 84,4% | 0,34 | 5,01 | P<0,05 |
| VacA (p95) | 24 | 38,1% | 27 | 60% | 0,41 | 5,05 | p<0,05 |
| p33 | 42 | 66,7% | 17 | 37,8% | 3,29 | 8,84 | p<0,01 |
| p30 | 46 | 73% | 22 | 48,9% | 2,83 | 6,55 | p<0,05 |
| Уреазы А (p29) | 49 | 77,8% | 27 | 60% | 2,33 | 3,98 | p<0,05 |
| p26 | 51 | 81% | 25 | 55,6% | 3,40 | 8,12 | p<0,01 |
| p19 | 51 | 81% | 25 | 55,6% | 3,40 | 8,12 | p<0,01 |
| p17 | 49 | 77,8% | 25 | 55,6% | 2,80 | 6,01 | p<0,05 |

¹ хронический панкреатит

² хронический гастрит

³ отношение шансов

Далее, в соответствии с целью исследования, проведен анализ эффективности ЭТ. В группу пациентов, получавших ЭТ-I вошли 54 пациента, среди них 29 пациентов с ХП и 34 пациента с ХГ без ХП. В группу пациентов, получавших ЭТ-I+ВТД так же вошло 54 пациента, среди которых 34 пациента с ХП и 20 пациентов с ХГ без ХП.

Как видно из таблицы 2, у пациентов 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; $p < 0,01$). Капсулоподобная оболочка *H. pylori* — гликокаликс — способствует невосприимчивости бактерии к антибиотикотерапии. В группе пациентов с ХП гликокаликс представлен более мощным комплексом белков и липополисахаридов по сравнению с группой пациентов с ХГ, чем и объясняется более низкий процент ЭТ.

В таблице 2 представлена эффективность ЭТ-I и ЭТ-I+ВТД при различных генетических характеристиках выделенных штаммов *H. pylori*. Из таблицы 2 видно, что 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 *r30*, *r33*, *ureaA*, *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.

В таблице 3 отражена эффективность схем ЭТ у пациентов с ХП и у пациентов с ХГ без ХП. Из таблицы 3 следует, что 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* ($p < 0,01$).

Бактерия *H. pylori*, являющаяся основной причиной кислотозависимых заболеваний, реализует свое действие посредством факторов патогенности — вырабатывает ряд ферментов: уреазу, фосфатазу, протеазу, гемолизин, вакуолизирующий цитотоксин, белки адгезины и прочее. Продукты жизнедеятельности *H. pylori* оказывают прямое повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка и ДПК, способствуя высвобождению лизосомальных энзимов, ряда цитокинов, что вызывает развитие воспалительных процессов в слизистой оболочке. Было установлено, что под воздействием *H. pylori* повышается уровень гастрина, снижается количество соматостатина с последующим усилением секреции соляной кислоты.

Белки наружной оболочки бактерии обладают свойством адгезии к наружной оболочке мембран клеток слизистой желудка, способствуют *H. pylori* противостоять стрессу со стороны окружающей среды (один из потенциальных механизмов развития антибиотикорезистентности). Липополисахариды наружной оболочки *H. pylori* вызывают иммунный ответ организма хозяина и развитие хронического воспаления на системном уровне.

Полученные данные позволяют судить о механизмах воздействия инфекции *H. pylori* на функциональное состояние поджелудочной железы.

В результате участия уреазы *H. pylori* поддерживает системный воспалительный процесс, реализуемый в том числе и на уровне поджелудочной железы посредством стимуляции внешней

Таблица 2

Эффективность стандартной тройной терапии 1 линии и стандартной тройной терапии 1 линии с висмутом трикалия дицитрата при различных генетических характеристиках выделенных штаммов *H. pylori*.

| всего | ЭТ-I ¹ | | | | | | | | | | ЭТ-I+ВТД ² | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------------|------|-----|------|-----------------|------|-----|------|-------|-------|-----------------------|-----------------|------|----|------|-----------------|------|----|-------|------|-------|---|
| | ХГ ³ | | | | ХП ⁴ | | | | | | р | ХГ ³ | | | | ХП ⁴ | | | | | | р |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | Хи-кв | абс | | % | абс | % | абс | % | абс | % | Хи-кв | | | |
| n=54 | 25 | 46,3 | 25 | 100 | 29 | 53,7 | 3 | 10,3 | 43,23 | <0,01 | n=54 | 20 | 37 | 17 | 85 | 34 | 63 | 33 | 97,1 | 2,67 | >0,05 | |
| CagA n=42 | 22 | 52,4 | 22 | 100 | 20 | 47,6 | 3 | 15 | 31,42 | <0,01 | CagA n=37 | 16 | 43,2 | 13 | 81,3 | 21 | 56,8 | 20 | 95,2 | 1,84 | >0,05 | |
| VacA n=29 | 17 | 58,6 | 17 | 100 | 12 | 41,4 | 0 | 0 | 29,00 | <0,01 | VacA n=22 | 10 | 45,5 | 8 | 80 | 12 | 54,5 | 11 | 91,7 | 0,63 | >0,05 | |
| P33 n=27 | 8 | 29,6 | 8 | 100 | 19 | 70,4 | 3 | 15,8 | 16,54 | <0,01 | P33 n=32 | 9 | 28,1 | 9 | 100 | 23 | 71,9 | 22 | 95,7 | 0,40 | >0,05 | |
| P30 n=37 | 14 | 37,8 | 14 | 93,3 | 23 | 62,2 | 1 | 4,3 | 33,03 | <0,01 | P30 n=31 | 8 | 25,8 | 8 | 100 | 23 | 74,2 | 22 | 95,7 | 0,40 | >0,05 | |
| УреазаА, n=40 | 17 | 42,5 | 17 | 100 | 23 | 57,5 | 2 | 8,7 | 32,68 | <0,01 | УреазаА, n=36 | 10 | 27,8 | 9 | 90 | 26 | 72,2 | 25 | 96,2 | 0,52 | >0,05 | |
| P26 n=37 | 13 | 35,1 | 13 | 100 | 24 | 64,9 | 0 | 0 | 37,00 | <0,01 | P26 n=39 | 12 | 30,8 | 10 | 83,3 | 27 | 69,2 | 26 | 96,3 | 1,97 | >0,05 | |
| P19 n=37 | 13 | 35,1 | 13 | 100 | 24 | 64,9 | 0 | 0 | 37,00 | <0,01 | P19 n=39 | 12 | 30,8 | 10 | 83,3 | 27 | 69,2 | 26 | 96,3 | 1,97 | >0,05 | |
| P17 n=35 | 13 | 37,1 | 13 | 100 | 22 | 62,9 | 1 | 4,5 | 31,02 | <0,01 | P17 n=39 | 12 | 30,8 | 10 | 83,3 | 27 | 69,2 | 26 | 96,3 | 1,97 | >0,05 | |

¹эрадикационная терапия 1 линии

²эрадикационная терапия 1 линии с висмутом трикалия дицитрата

³пациенты с хроническим гастритом

⁴пациенты с хроническим панкреатитом

Таблица 3.

Эффективность схем эрадикационной терапии у пациентов с хроническим панкреатитом и с хроническим гастритом без хронического панкреатита.

| всего | ХГ ³ | | | | | | | | | | всего | ХП ⁴ | | | | | | | | | |
|-------------------|-------------------|------|---------|-----|-----------------------|------|---------|------|-------|-------|-------------------|-------------------|------|---------|------|-----------------------|------|---------|------|-------|-------|
| | ЭТ-1 ¹ | | | | ЭТ-1+ВТД ² | | | | | | | ЭТ-1 ¹ | | | | ЭТ-1+ВТД ² | | | | | |
| | Общее колич | | Успешно | | Общее колич | | Успешно | | Хи-кв | р | | Общее колич | | Успешно | | Общее колич | | Успешно | | Хи-кв | р |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % | | | | абс | % | абс | % | абс | % | | | | |
| n=45 | 25 | 55,6 | 25 | 100 | 20 | 44,4 | 17 | 85 | 4,02 | >0,05 | n=63 | 29 | 46 | 3 | 10,3 | 34 | 54 | 33 | 97,1 | 48,05 | <0,01 |
| CagA n=38 | 22 | 57,9 | 22 | 100 | 16 | 42,1 | 13 | 81,3 | 4,48 | >0,05 | CagA n=41 | 20 | 48,8 | 3 | 15 | 21 | 51,2 | 20 | 95,2 | 26,78 | <0,01 |
| VacA n=27 | 17 | 63 | 17 | 100 | 10 | 37 | 8 | 80 | 3,67 | >0,05 | VacA n=24 | 12 | 50 | 0 | 0 | 12 | 50 | 11 | 91,7 | 20,34 | <0,01 |
| P33 n=17 | 8 | 47,1 | 8 | 100 | 9 | 52,9 | 9 | 100 | - | - | P33 n=42 | 19 | 45,2 | 3 | 15,8 | 23 | 54,8 | 22 | 95,7 | 27,54 | <0,01 |
| P30 n=22 | 14 | 63,6 | 14 | 100 | 8 | 36,4 | 8 | 100 | - | - | P30 n=46 | 23 | 50 | 1 | 4,3 | 23 | 50 | 22 | 95,7 | 38,35 | <0,01 |
| Уреаза А, n=27 | 17 | 63 | 17 | 100 | 10 | 37 | 9 | 90 | 1,77 | >0,05 | Уреаза А, n=49 | 23 | 46,9 | 2 | 8,7 | 26 | 53,1 | 25 | 96,2 | 37,73 | <0,01 |
| P26 n=25 | 13 | 52 | 13 | 100 | 12 | 48 | 10 | 83,3 | 2,36 | >0,05 | P26 n=51 | 24 | 47,1 | 0 | 0 | 27 | 52,9 | 26 | 96,3 | 47,15 | <0,01 |
| P19 n=25 | 13 | 52 | 13 | 100 | 12 | 48 | 10 | 83,3 | 2,36 | >0,05 | P19 n=51 | 24 | 47,1 | 0 | 0 | 27 | 52,9 | 26 | 96,3 | 47,15 | <0,01 |
| P17 n= | 13 | 52 | 13 | 100 | 12 | 48 | 10 | 83,3 | 2,36 | >0,05 | P17 n=49 | 22 | 44,9 | 1 | 4,5 | 27 | 55,1 | 26 | 96,3 | 41,25 | <0,01 |

¹эрадикационная терапия 1 линии

²эрадикационная терапия 1 линии с висмутом трикалия дицитрата

³пациенты с хроническим гастритом

⁴пациенты с хроническим панкреатитом

секреции ПЖ и повышенной нагрузки на панкреатоцитозинусы [13]. Увеличение синтеза белка в экзокринной паренхиме поджелудочной железы на фоне увеличения концентрации интрадуоденального NH₄OH приводит к увеличению вязкости и снижению скорости оттока панкреатического секрета, что впоследствии влечет за собой образование «белковых пробок» в протоках поджелудочной железы.

Висмута трикалия дицитрат обладает многокомпонентным механизмом действия в отношении *H. pylori*, в это число входят: возможность преципитации на бактериальной мембране, нарушение ее проницаемости с вакуолизацией и фрагментацией, приводящими к цитолиту микроорганизма; подавление подвижности и адгезивных свойств *H. pylori*; ингибирование роста *H. pylori*; действие на вегетативные и кокковые формы *H. pylori*; способность потенцировать в отношении *H. pylori* действие других антимикробных препаратов (метронидазола, кларитромицина, тетрациклина, фуразолидона). При контакте висмута трикалия дицитрата с *H. pylori* наблюдается модификация метаболизма железа и никеля в бактериальной клетке, происходит подавление синтеза АТФ, белков бактериальной стенки, бактериальной протеазы, фосфолипазы и уреазы, повреждается внеклеточный

бактериальный гликокаликс. Висмута трикалия дицитрат создает в слизистой оболочке желудка очень высокие локальные концентрации, бактерицидное действие развивается быстро путем непосредственного контакта с бактериями. Важно отметить, что препарат легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет оказывать влияние на кокковые формы и бактерии с мощным представительством высокоспецифичных белков на наружной мембране. Нарушая целостность бактериальной мембраны, висмута трикалия дицитрат оказывает прямое бактерицидное действие, а так же потенцирует действие антибиотиков, повышая их проницаемость в бактериальную клетку.

Таким образом, открытия последних лет не только выявили механизмы, по которым *H. pylori* может манипулировать иммунным ответом хозяина, но также могут дать фундаментальные представления о патогенезе других заболеваний, которые развиваются в рамках воспалительных реакций, индуцированных патогенами пищеварительного тракта. Открываются новые горизонты в индивидуализированном подходе в выборе эрадикационной терапии *H. pylori* в зависимости от сопутствующих заболеваний гастродуоденальной зоны с прицелом на максимальную эффективность.

Выводы

У пациентов с хроническим панкреатитом и сопутствующей инфекцией *Helicobacter pylori* преобладающими факторами патогенности и адгезии *H. pylori* являются: уреазы А — легкая субъединица

уреазы и высокоспецифические белки наружной мембраны p33, p30, p26, p19, p17.

У пациентов с хроническим панкреатитом эффективность стандартной тройной эрадикационной

терапии была существенно ниже, чем в группе пациентов с инфекцией *H.pylori* с хроническим гастритом (на 89,7%, $p < 0,01$).

Наименее эффективна тройная эрадикационная терапия 1 линии у пациентов с хроническим панкреатитом при наличии у *H.pylori* факторов патогенности и адгезии p30, p33, уреазы A, p26, p19, p17.

Одним из путей повышения эффективности эрадикационной терапии 1 линии у больных с хроническим панкреатитом является добавление в схему висмута трикалия дицитрата.

Максимальный прирост эффективности эрадикационной терапии отмечен при наличии у *H.pylori* на наружной мембране представителя белков p30, p26, p19, p17 ($p < 0,01$).

Список литературы:

1. Пасечников В. Д., Чуков С. З. Значение геномной гетерогенности штаммов НР в развитии ассоциированной патологии гастродуоденальной зоны. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000; 3: 7–11.
2. Аруин Л. И. Helicobacterpyloris патогенезе язвенной болезни: что известно и что узнать предстоит. // 5_я сессия Российской группы по изучению НР. — Омск, 1997 — С. 3–5.
3. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Роль молекул адгезии в патогенезе инфекции Helicobacterpylori. Рос. журнал гастроэн. гепатол. колопект. 1997; 6: 32–37.
4. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада_X, 1998. — 496 с.
5. Van Doorn L. J. Geographic distribution of vacA allelic types of Helicobacter pylori. Gastroenterology. 1999; 116: 823–830.
6. Ющук Н. И. Инфекция Helicobacter pylori / Н. И. Ющук, В. Т. Ивашкин, И. В. Маев // Мед. Газета, 2006. — № 40.
7. Фадеенко Г. Д. Инфекция Helicobacterpylori: итоги 20-летнего изучения ее патогенности // Вестник Харьковского нац. универс., 2004. — № 614.
8. De Francesco V., Ierardi E, Hassan C., Zullo A. Helicobacter pylori therapy: Present and future // World J. GastrointestPharmacol. Ther. 2012. № 3 (4). P. 68–73.
9. Castro-Fernandez M., Vargas-Romero J. Infection with Helicobacter pylori. Prevalence, research and impact of antibiotic resistance // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2009. № 101 (11). P. 743–756.
10. Wu W., Yang Y, Sun G Recent Insights into Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori Eradication // Gastroenterol. Res. Pract. 2012. 2012. 723183.
11. Francesco V. D., Zullo A, Hassan C., et al. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: An updated appraisal // World J. Gastrointest. Pathophysiol. 2011. № 2 (3). P. 35–41.
12. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.