



Н. Б. Губерґріц, Н. В. Беляєва, П. Г. Фоменко,  
О. М. Агібалов, І. В. Василенко

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького,  
Красний Лиман

## Захворювання підшлункової залози та *Helicobacter pylori*: чи є зв'язок?

**Мета** — підвищити ефективність лікування хронічного панкреатиту (ХП) у поєднанні з гелікобактеріозом.

**Матеріали та методи.** Обстежено 96 хворих на ХП і 30 здорових осіб. У хворих на ХП оцінювали частоту інфікування *H. pylori*, ендоскопічних змін стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), морфологічні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони. Проведено порівняльну оцінку ерадикаційної терапії при ХП із застосуванням пантопразолу («Нольпаза») та омепразолу.

**Результати.** Частота інфікування *H. pylori* при ХП становила 86,5%. У хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*, ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка мали місце у 77,1% випадків, а слизової оболонки ДПК — у 85,0% випадків, що в 2,50 і 1,38 рази частіше, ніж у хворих на ХП, не інфікованих *H. pylori*. Встановлено морфологічні особливості слизової оболонки шлунка і ДПК у хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*: високу частоту вираженої клітинної інфільтрації в антральному відділі шлунка і ДПК; фундальну метаплазію в антральному відділі шлунка і пілоричну — у фундальній слизовій оболонці шлунка; кишкову метаплазію, яка в 2,36 рази частіше виникала в антральному відділі шлунка порівняно з фундальним; гіперплазію паріетальних клітин (в 1,68 рази частіше, ніж при ХП без інфекції *H. pylori*). Частота кишкової метаплазії в антральному відділі шлунка при алкогольному ХП з інфекцією *H. pylori* в 1,67 рази перевищує показник в інших хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*. Хворим на ХП, інфікованим *H. pylori*, необхідно в комплексному лікуванні проводити ерадикацію цього мікроорганізму.

**Висновки.** Антигелікобактерна терапія із застосуванням «Нольпази» у подвійній дозі сприяє зменшенню клінічних виявів захворювання, феномену «ухилення» ферментів у кров, поліпшенню зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, зниженню частоти і вираженості сонографічних симптомів ХП. Ерадикаційна терапія з «Нольпазою» має суттєві переваги перед лікуванням омепразолом.

**Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, панкреатит, рак підшлункової залози, ерадикаційна терапія, «Нольпаза».

*Helicobacter pylori* — бактерія, яка привертає увагу вчених і практичних лікарів вже понад 30 років. Близько половини населення світу інфіковано *H. pylori*. Частота інфікування варіює від 6–90% в Японії, Центральній та Східній Європі, Росії до 30–40% у Західній Європі і США [15]. Доведено, що інфекція *H. pylori* асоційована з підвищенням ризику раку шлунка [45], пептичної гастродуоденальної виразки [33], лімфоми шлунка [36]. Проте роль *H. pylori* в етіології і патогенезі захворювань підшлункової залози (ПЗ) залишається остаточно не з'ясованою, а результати досліджень з цієї проблеми є суперечливими [16].

***H. pylori* і панкреатит.** Досі жоден автор не виявив достовірного зв'язку між інфекцією *H. pylori* і гострим панкреатитом у людини, хоча опублі-

ковано експериментальні дані про роль цієї бактерії в розвитку захворювання [46]. Частіше отримують негативні клінічні результати. Наприклад, J. Khan та співавтори обстежили 50 пацієнтів з гострим алкогольним панкреатитом і 50 пацієнтів, які зловживали алкоголем, але не мали панкреатиту. Автори не встановили взаємозв'язку між частотою панкреатиту та інфікуванням *H. pylori* [24, 25]. Інші автори, навпаки, виявляють такий зв'язок [35].

Більше досліджень присвячено хронічному панкреатиту (ХП) і *H. pylori*, особливо автоімунному панкреатиту (АІП) [16]. Більше, ніж у половині випадків (близько 60%) АІП асоціюється з іншими автоімунними захворюваннями: із синдромом Шегрена, склерозуючим холангітом, первинним біліарним цирозом печінки, автоімунним гепатитом, ретроперитонеальним фіброзом, парозом

титом, тиреоїдитом Хашимото, запальними захворюваннями кишечника тощо [26, 34, 42]. Усі ці захворювання, і зокрема АІП, характеризуються схожими патогістологічними змінами (фіброзом і/або лімфоплазмоцитарною інфільтрацією) [4]. Проте в жодному випадку АІП не було виділено ДНК *H. pylori* з тканини ПЗ [16, 23].

Запропоновано гіпотезу про те, що *H. pylori* може відігравати роль загальної причини зазначених автоімунних захворювань через механізм молекулярної мімікрії [27, 28]. Ще в 2005 р. F. Guarneri та співавтори виявили значну схожість між карбоангідразою II типу людини і  $\alpha$ -карбоангідразою *H. pylori* — ферментом, потрібним бактерії для виживання в шлунку хазяїна [21]. *H. pylori* може бути тригерним чинником АІП, оскільки карбоангідраза II типу експресується в протоковому епітелії ПЗ людини. У 2009 р. L. Frulloni та співавтори виявили у 95 % хворих на АІП антитіла до плазміноген-зв'язувального білка *H. pylori* [19]. Ці антитіла не визначаються при інших варіантах ХП, наприклад, при алкогольному ХП, а також при внутрішньопротоковій папілярній муцинозній неоплазії. Антитіла до плазміноген-зв'язувального білка *H. pylori* мають значну схожість з білковою структурою UBR-2, яка також експресується в ацинарних клітинах ПЗ людини. Це може бути ще одним варіантом мімікрії, через який *H. pylori* провокує розвиток АІП [16].

J. M. Lohr та співавтори досліджували тканину ПЗ пацієнтів з АІП (проводили генний, білковий аналіз, імуногістохімію). Було підтверджено, що протокові та ацинарні клітини ПЗ є мішенню автоімунного процесу на основі молекулярної мімікрії плазміноген-зв'язувального білка *H. pylori* і UBR-2 людини. Автори дійшли висновку, що *H. pylori* може бути тригером АІП за наявності генетичної схильності хазяїна [30]. Цікаво, що в групі хворих на ХП M. P. Dore та співавтори зареєстрували зниження початково підвищеної активності панкреатичних ферментів крові після успішної ерадикації *H. pylori* [18].

Незважаючи на результати, що свідчать про роль *H. pylori* в патогенезі АІП, ще зарано говорити про необхідність ерадикаційної терапії на практиці. Потрібні подальші дослідження в цьому напрямі [16].

**Н. pylori і рак ПЗ.** Хоча немає даних про проникнення *H. pylori* в тканину ПЗ [23, 32], припускають, що інфекція здатна провокувати канцерогенез ПЗ через деякі патофізіологічні механізми. Колонізація *H. pylori* антрального відділу шлунка призводить до зменшення кількості D-кліток і зниження продукції соматостатину. Результатом

є гіперацидність, підвищення продукції секретину та надлишкова секретинова стимуляція ПЗ. Відбувається збільшення синтезу панкреатичних бікарбонатів. Показано, що секретин бере участь у збільшенні ПЗ у мишей, а також у синтезі ДНК у протокових клітинах ПЗ [22]. Можливо, секретин бере участь також у проліферації епітелію проток ПЗ і підтримує ефект відомих канцерогенів (наприклад, N-нітрозамінів), сприяючи формуванню аденокарциноми ПЗ [16].

У низці досліджень отримано дані про асоціацію між наявністю антитіл до *H. pylori* і раком ПЗ [17, 20, 29, 37, 39, 40, 43]. M. Raderer та співавтори дійшли висновку щодо збільшення ризику раку ПЗ удвічі за наявності в крові цих антитіл [37]. Ці результати було підтверджено в проспективному когортному дослідженні чоловіків-курців, у яких був значно підвищений ризик раку ПЗ за наявності антитіл до *H. pylori* [43]. В інших дослідженнях не було підтверджено таку асоціацію [17, 29]. C. de Martel та співавтори не виявили зв'язку не лише між *H. pylori* і раком ПЗ, а і між CagA *H. pylori* і раком ПЗ [17]. Схожі результати отримано в польському дослідженні [20].

H. A. Risch та співавтори за результатами популяційного дослідження типу випадок-контроль, проведеного в США, припустили, що CagA-негативний *H. pylori* може бути чинником ризику раку ПЗ [40]. Цікаво, що при виявленні CagA-позитивного *H. pylori* достовірного зв'язку з раком ПЗ не встановлено. Більше того, асоціація між CagA-негативним *H. pylori* і аденокарциномою ПЗ мала місце лише за відсутності антигену 0 (система АВ0-групи крові). Ті самі автори провели дослідження в Китаї. Встановлено підвищений ризик раку ПЗ у пацієнтів з антитілами до CagA-негативного *H. pylori*, тоді як антитіла до CagA-позитивного *H. pylori* виявилися протекторним чинником щодо раку ПЗ [39].

F. Ai та співавтори, навпаки, показали, що не лише інфікування *H. pylori*, а і наявність саме CagA-позитивного *H. pylori* є чинником ризику раку ПЗ. Причому цей ризик також був прямо пов'язаний з тривалістю куріння та анамнезу ХП [14].

Проведено кілька метааналізів, які узагальнили результати окремих досліджень [38, 44, 47]. За даними цих метааналізів, ризик раку ПЗ при інфікуванні *H. pylori* достовірно підвищений, але достовірного зв'язку між наявністю CagA-позитивного *H. pylori* і цим захворюванням не виявлено [44, 47].

Таким чином, дані про зв'язок між *H. pylori* та захворюваннями ПЗ є суперечливими і потребують проведення подальших досліджень.

Мета дослідження — підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з гелікобактеріозом.

#### Завдання

1. Вивчити частоту інфікування *H. pylori* у хворих на ХП.

2. Оцінити ендоскопічну картину шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*.

3. Виявити особливості морфологічних змін слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у *H. pylori*-позитивних хворих на ХП.

4. Оцінити ефективність ерадикаційної терапії при ХП з включенням до схеми пантопразолу («Нольпаза») і омепразолу.

#### Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 96 хворих на ХП, з них 58 (60,4 %) жінок і 38 (39,6 %) чоловіків віком від 16 до 75 років. Контрольну групу склали 30 здорових осіб віком від 17 до 62 років (17 чоловіків і 13 жінок).

Зовнішньосекреторну функцію ПЗ вивчали зондовим і беззондовим методами. Останні застосовували до і після лікування. Зондове дослідження проводили одноразово після купірування загострення.

Як беззондові методи оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ використовували визначення активності амілази крові та сечі за Каравеем [8], дебітів уроамілази ( $D_1$  — базального,  $D_2$  — через 30 хв та  $D_3$  — через 60 хв після стандартного харчового навантаження), коефіцієнтів індукції ендогенного панкреозиміну ( $K_1$  — через 30 хв та  $K_2$  — через 60 хв після такого самого харчового навантаження) [11], активності ліпази крові за Тітцем [3], вмісту імунореактивного трипсину (ІРТ) у крові з використанням наборів CIS (Франція). Стандартний сніданок: 100 г білого хліба з 20 г вершкового масла, 100 г сиру та 200 мл чаю з 5 г цукру.

Для прямого дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ застосовували двоканалний гастродуоденальний зонд [6] та еуфілін-кальцієвий тест [7]. Вивчали 15-хвилинну базальну секрецію і дебіт-годину бікарбонатів амілази, трипсину та ліпази (з урахуванням об'єму та активності ферментів у кожній з чотирьох 15-хвилинних порцій, одержаних після введення стимуляторів). Методи вивчення показників у дуоденальному вмісті були такими: результати бікарбонатів оцінювали за методом зворотного титрування [3], трипсину — за методом Гросса [3], ліпази — за методом Тітца [3], амілази — за методом Каравея [8].

Структурні зміни ПЗ вивчали за допомогою ультразвукового дослідження (апарат АЛОКА SSD-630). Крім суб'єктивної оцінки результатів ультразвукового дослідження, обчислювали показники ультразвукової гістограми у ділянці голівки ПЗ до і після лікування. Контролювали рівень шкали сірого тінювого компонента, найтипівший для досліджуваної ділянки (L), показник однорідності тканини досліджуваної ділянки (N), гістографічний коефіцієнт ( $K_{gst}$ ) [5].

Окрім вивчення екзо- та ендокринної функції ПЗ, хворим на ХП до і після лікування (через 4 тиж після виписки) проводили фіброезофагогастродуоденоскопію апаратом Olympus GIF Q10 (Японія). Під час фіброезофагогастродуоденоскопії проводили уреазний тест (набори виробництва Українського НДІ гастроентерології, м. Дніпропетровськ) та біопсію слизової оболонки фундального та антрального відділів шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК), тобто *H. pylori* виявляли двома методами: за допомогою уреазного тесту і шляхом забарвлення гістологічних зрізів за Гімзою [2]. Ступінь виразності результатів обох тестів оцінювали півкількісно: «-» — інфікування *H. pylori* немає; «+» — інфікування слабе, «++» — помірне, «+++» — виразне.

Залежно від виявлення *H. pylori*-інфекції хворих на ХП розподілили на дві групи: 83 (86,5 %) хворих, інфікованих *H. pylori* (перша група), і 13 (13,5 %) хворих, у яких *H. pylori* не виявлено жодним із методів (друга група).

Для оцінки морфологічних змін слизової оболонки шлунка (СОШ) та слизової оболонки ДПК (СОДПК) (лише до лікування) тканинні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, ставили PAS-реакцію, яка виявляла слизоутворювальні клітини та інтенсивність слизоутворення в них, а також наявність глікогену у сегментарних лейкоцитах. Це дає змогу відрізнити фракцію лейкоцитів, які щойно вийшли із крові, в яких ще не відбувся метаболічний вибух та був збережений глікоген. Кількість таких лейкоцитів є показником гостроти процесу [2]. Характеристики хронічного гастриту оцінювали за аналогічною півкількісною шкалою згідно із Сіднейською системою у сучасній модифікації [1]. Таким чином враховували атрофію залоз або ворсинок, виразність клітинної інфільтрації у власній пластинці, наявність сегментарних лейкоцитів у ній та внутрішньоепітеліально — як показник активності процесу. Враховували також наявність шлункової метаплазії у СОДПК та кишкової метаплазії у СОШ. Крім того, відзначали випадки виявлення обкладкованих клітин в антральному відділі шлунка (фундальна

метаплазія) та пілоричних залоз у фундальному його відділі (пілорична метаплазія).

Інтенсивність болю та інших суб'єктивних виявів ХП оцінювали за півкількісною шкалою з обчисленням середнього ступеня тяжкості (ССТ) [9].

Лікування хворих на ХП було традиційним. Воно передбачало діету, антисекреторні засоби (блокатори протонної помпи), ферментні препарати («Креон»), спазмолітики. За потреби призначали інфузійну терапію. Хворі на ХП, інфіковані *H. pylori*, додатково до основного лікування отримували ерадикаційну терапію першої лінії згідно з Маастрихтським консенсусом IV [31] протягом 10 днів (83 пацієнти). Хворим основної лікувальної підгрупи (38 пацієнтів) у складі ерадикаційної терапії призначали пантопразол (20 мг 2 рази на день; «Нольпаза»), а хворим лікувальної підгрупи порівняння (45 пацієнтів) — омепразол у подвійних дозах.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel. Обчислювали середню величину ( $M$ ), її похибку ( $m$ ), критерій Стюдента ( $t$ ), можливість ( $p$ ) із забезпеченням імовірності різниці не менше ніж 95%. Незважаючи на різну кількість хворих на ХП у першій і другій групах (відповідно 83 і 13 пацієнтів), зіставлення отриманих результатів допускається методами медичної статистики, тому що в меншу групу включено більше ніж 6 хворих [12].

### Результати

Інфікування *H. pylori* виявлено у 83 (86,5%) хворих на ХП та у 20 (66,7%) здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

У 60 (62,5%) хворих на ХП *H. pylori* виявлено обома методами (гістологічним та уреазним тестом), у 23 (24,0%) — лише одним методом, найчастіше за допомогою уреазного тесту (21 хворий). Збіг ступеня обсіменіння *H. pylori* за результатами обох методів встановлено у 25 хворих (30,1% від усіх випадків інфікування *H. pylori*), різницю в 1 бал — у 28 (33,8%), в 2 бали — у 7 (8,4%) хворих на ХП. Отже, результати обох тестів абсолютно збігаються лише у 30,1% випадків ХП. Використання обох методів діагностики *H. pylori*-інфекції паралельно виправдано, тому що кожний з них має свої переваги і недоліки [10, 13].

Висока інфікованість *H. pylori* мала місце у 21 (25,3% випадків ХП із супутньою інфікованістю *H. pylori* та 21,9% випадків ХП взагалі) хворого, помірна — у 26 (31,3 та 27,1% випадків відповідно), слабка — у 36 (43,4 та 37,5% випадків) хворих на ХП.

Результати ендоскопії стравоходу практично не відрізнялися в інфікованих та неінфікованих *H. pylori* хворих на ХП. У 39 (40,6%) із 96 пацієнтів з ХП виявлено гіперемію слизової оболонки стравоходу, найчастіше у нижній його третині. У 16 (16,7%) хворих на тлі гіперемії спостерігали ерозії, а в 1 (1,0%) — виразку. Функція кардії була послаблена (заяння) у 20 (20,8%) хворих, у 18 (18,8%) визначався пролапс СОШ у стравохід.

На відміну від ендоскопічної картини стравоходу результати ендоскопії шлунка істотно відрізнялися в інфікованих та неінфікованих *H. pylori* хворих з ХП. Так, набряк, гіперемію слизової оболонки переважно в антральному, препілоричному відділах шлунка спостерігали у 80 (83,3%) пацієнтів: у 72 (86,7%) інфікованих та у 8 (61,5%) неінфікованих *H. pylori* ( $p < 0,05$ ). Ерозії, переважно в тих самих відділах шлунка, виявлено у 64 (66,7%) хворих з ХП: відповідно у 60 (72,3%) та 4 (30,8%) ( $p < 0,05$ ). Крім того, у 4 (4,8%) інфікованих *H. pylori* виявлена виразка шлунка. Звертала увагу частота дуоденогастрального рефлюксу при ХП — у 57 (59,4%) хворих, але цей показник істотно не відрізнявся в інфікованих та неінфікованих *H. pylori*. Про важливе патогенетичне значення цього рефлюксу свідчить те, що у 49 пацієнтів він поєднувався з ерозивним або виразковим пошкодженням антрального або препілоричного відділів шлунка. Атрофічні зміни СОШ при ендоскопії у хворих на ХП діагностували рідко — у 15 (15,6%) хворих в антральному та у 8 (8,3%) — у фундальному відділі шлунка.

Під час ендоскопічної оцінки стану СОДПК виявлено набряк і гіперемію практично в усіх хворих з ХП, ерозії — у 68 (70,8%), зокрема у 61 (73,5%) інфікованого *H. pylori* та у 7 (53,8%) неінфікованих ( $p < 0,05$ ), виразку ДПК — в 11 (11,5%) пацієнтів (відповідно у 10 (12,1%) та 1 (7,7%)), рубцево-виразкову деформацію цибулини ДПК — у 16 (16,7%) хворих (у 15 (18,1%) та 1 (7,7%);  $p < 0,05$ ). Атрофічні зміни СОДПК спостерігали рідше, ніж шлунка, — у 6 (6,3%) хворих. Ерозії та виразки шлунка і ДПК часто виявляли у хворих з ХП, які перенесли холецистектомію у різні терміни до госпіталізації у гастроентерологічний стаціонар. Із 20 таких пацієнтів ерозивно-виразкові зміни мали місце у 17 (85,0%), що дещо частіше, ніж у загальній вибірці обстежених хворих з ХП.

У пацієнтів з ХП, інфікованих *H. pylori*, виразність запальних, ерозивних та виразкових змін СОШ і СОДПК була більшою, причому ерозії та виразки у ДПК виявляли частіше, ніж у шлунку.

Такі зміни у хворих з ХП, неінфікованих *H. pylori*, і у частини інфікованих можуть бути пов'язані з «панкреатогенним» впливом на гастродуоденальну слизову оболонку.

Результати морфологічного дослідження СОШ і СОДПК у обстежених хворих наведено в табл. 1. В окремих випадках серед біоптатів був відсутній матеріал з того чи іншого відділу шлунка або із ДПК, тому кількість біоптатів кожного відділу менша за кількість хворих у відповідній групі.

Запальну інфільтрацію власної пластинки спостерігали в усіх біоптатах СО всіх досліджуваних відділів. У хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*, виразна інфільтрація виявлялася частіше, ніж у хворих на ХП другої групи. Звертає увагу той факт, що у хворих на ХП першої групи інфільтрація СО антрального відділу шлунка та ДПК у більшості випадків була виразною, а СО фундального відділу шлунка — невиразною. У хворих на ХП, неінфікованих *H. pylori*, виразність інфільтрації всіх відділів була однаковою (див. табл. 1). У фундальному відділі шлунка у *H. pylori*-позитивних хворих на ХП частіше виявляли неактивний гастрит, рідше — гастрит зі слабкою активністю. В антральному відділі СОШ у цих хворих рідко спостерігали запалення без ознак активності, найчастіше це запалення мало слабку або помірну активність. Таку саму тенденцію відзначено у СОДПК. У хворих на ХП, не

інфікованих *H. pylori*, частіше виявляли запалення без активності, причому це стосувалося СО всіх досліджуваних відділів. У хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*, активне запалення траплялося частіше, ніж у решти хворих (див. табл. 1). Переважно це стосувалося СОДПК та антрального відділу СОШ, дещо менше — СО фундального відділу. Ці дані свідчать, по-перше, про більшу активність гастриту та інфільтрації СОШ та СОДПК у хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*, по-друге, про істотніші запальні зміни СО антрального відділу шлунка і СОДПК у хворих на ХП першої групи порівняно з хворими другої. Це пояснюється тим, що *H. pylori* переважно локалізується в антральному відділі шлунка, у вогнищах шлункової метаплазії, СОДПК [2].

Помірну і високу активність дуоденіту виявлено в 12 (18,7%) випадках при ХП з *H. pylori*, шлункову метаплазію, вогнища якої заселяють *H. pylori*, — у 7 (10,9%). З огляду на наявність вогнищ, можливо, у частині випадків вони не потрапили до біоптату і фактична їх частота є значно більшою. Не виключено, що активність запалення СОДПК у хворих на ХП першої групи визначається не лише *H. pylori*, а і патогенетичними механізмами, пов'язаними з самим панкреатитом. Можливо, цим пояснюється висока частота дуоденіту зі слабкою активністю у цих хворих (див. табл. 1).

Таблиця 1. Зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічний панкреатит

Відділ	Ступінь змін	Клітинна інфільтрація		Активність запалення		Атрофія	
		<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -	<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -	<i>H. pylori</i> +	<i>H. pylori</i> -
СОДПК (n = 64)	-	-	-	-	6 (50,0%)	23 (35,9%)	6 (50,0%)
	+	2 (3,1%)	5 (41,7%)	52 (81,3%)	5 (41,7%)	28 (43,8%)	4 (33,3%)
	++	19 (29,7%)	3 (25,0%)	11 (17,2%)	1 (8,3%)	9 (14,1%)	1 (8,3%)
	+++	43 (67,2%)	4 (33,3%)	1 (1,5%)	-	4 (6,2%)	1 (8,3%)
СОШ, антральний відділ (n = 68)	-	-	-	4 (5,9%)	7 (58,3%)	12 (17,7%)	5 (41,7%)
	+	6 (8,8%)	3 (25,0%)	34 (50,0%)	3 (25,0%)	20 (29,4%)	4 (33,3%)
	++	17 (25,0%)	5 (41,7%)	18 (26,5%)	2 (16,7%)	27 (39,7%)	2 (16,7%)
	+++	45 (66,2%)	4 (33,3%)	12 (17,6%)	-	9 (13,2%)	1 (8,3%)
СОШ, фундальний відділ (n = 69)	-	-	-	31 (44,9%)	6 (50,0%)	28 (40,6%)	6 (50,0%)
	+	28 (40,6%)	5 (41,7%)	23 (33,3%)	5 (41,7%)	22 (31,9%)	3 (25,0%)
	++	15 (21,7%)	3 (25,0%)	9 (13,1%)	1 (8,3%)	12 (17,4%)	2 (16,7%)
	+++	26 (37,7%)	4 (33,3%)	6 (8,7%)	-	7 (10,1%)	1 (8,3%)

Примітка. *H. pylori*+ — *H. pylori*-позитивні пацієнти; *H. pylori*- — *H. pylori*-негативні пацієнти.

Тяжкі атрофічні зміни СОШ обох вивчених відділів і СОДПК при ХП трапляються рідко (див. табл. 1). Так, у хворих на ХП першої групи такі зміни виявлено в 6,2 % випадків у СОДПК, у 13,2 % випадків — в антральному відділі СОШ та в 10,1 % випадків — у фундальному відділі СОШ. Дещо рідше тяжку атрофію СОШ спостерігали у хворих на ХП другої групи. У хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*, атрофію залоз найчастіше спостерігали в антральному відділі шлунка (82,3 %), друге та третє місця посідали атрофія ворсинок СОДПК (64,1 %) та атрофія залоз у фундальному відділі шлунка (59,4 %). У хворих на ХП, неінфікованих *H. pylori*, також частіше (у 58,3 % випадків) атрофію виявляли в СОШ антрального відділу. Найбільші частота і тяжкість атрофії в антральному відділі СОШ у хворих на ХП першої групи є як особливістю *H. pylori* асоційованого гастриту [2], так і наслідком змін у СОШ при панкреатиті.

Поряд з атрофією при тривалому перебігу запалення у СО виникає метаплазія епітелію: у ДПК — шлункова, у шлунку — кишкова, у фундальному відділі шлунка — пілорична, в антральному — поява паріетальних клітин. Кишкову метаплазію у шлунку при ХП з *H. pylori* частіше виявляли в антральному відділі (у 13,2 % випадків), ніж у фундальному (у 5,6 % випадків), що відповідає більшій частоті і тяжкості атрофії СОШ у цьому відділі. Майже з однаковою частотою у хворих на ХП першої групи траплялися пілорична метаплазія у фундальній СОШ (у 14,5 % випадків) і наявність паріетальних клітин в антральній СОШ (у 16,2 % випадків).

Оскільки пілоризація фундальних залоз зазвичай пов'язана з їх атрофією, поява паріетальних клітин в антральній СОШ, можливо, зумовлена процесами компенсації атрофії фундальних залоз. Для перевірки цієї гіпотези ми порівняли у хворих на ХП з *H. pylori* наявність паріетальних клітин в антральній СОШ з наявністю та виразністю атрофії фундальних залоз і кислотністю у шлунку. Лише в одному випадку виявлено помірну атрофію фундальних залоз з кишковою метаплазією, в чотирьох — слабку атрофію, з них в одному випадку з кишковою метаплазією. У більшості випадків паріетальні клітини в антральній СОШ спостерігали за відсутності атрофії фундальних залоз (поверхневий гастрит). У 6 спостереженнях виявлено одночасну гіперплазію паріетальних клітин у фундальному відділі. Наявність паріетальних клітин в антральній СОШ і одночасна гіперплазія їх у фундальному відділі у 2 хворих з ХП першої групи супроводжувалась гіпоацидністю, у 4 —

нормаацидністю і лише в 1 спостереженні — гіперацидністю. Гіперплазія паріетальних клітин у шлунку при ХП з *H. pylori* траплялася часто — у 29 (42,0 %) випадках: у 16 випадках у поєднанні з гіперацидністю, в 11 — з нормаацидністю, у 2 — з гіпоацидністю. Щодо останнього поєднання виявлено розходження у результатах морфологічного і функціонального досліджень, яке важко пояснити. Можливо, збільшення кількості паріетальних клітин є компенсаторним процесом у відповідь на зниження їх функціональної активності, вірогідніше, що порушення регуляторної ланки секреції соляної кислоти *H. pylori* призводить до локального залужування СОШ завдяки уреазі, що вмикає механізм посилення продукції і викиду гастрину [13]. Як трофічний гормон для фундальних залоз, гастрин спричиняє не лише гіперплазію паріетальних клітин у цих залозах, а й появу їх в антральних залозах [2].

Серед хворих на ХП, неінфікованих *H. pylori*, гіперплазія паріетальних клітин траплялася рідше — у 25,0 % випадків. Це свідчить про провідну роль *H. pylori* у розвитку цієї гіперплазії, оскільки за відсутності *H. pylori* частота гіперплазії паріетальних клітин була меншою (у хворих на ХП другої групи).

У 24 хворих на ХП першої групи виявлено роль зловживання алкоголем в етіології захворювання. Цю підгрупу порівняли з 59 хворими на ХП з *H. pylori*-інфекцією, які не зловживали алкоголем, за виразністю атрофії залоз, частотою кишкової метаплазії, зниженням секреції слизу покривно-ямковим епітелієм, частотою внутрішньоепітеліальних лейкоцитів у фундальному та антральному відділах шлунка (табл. 2).

Установлено, що хворі на ХП з *H. pylori*-інфекцією мають різну тяжкість пошкодження СОШ залежно від етіології захворювання. При алкогольному ХП збільшується частота випадків з атрофією залоз як в антральному, так і у фундальному відділі шлунка, підвищується частота зниження секреції слизу покривно-ямковим епітелієм у пілоричному відділі (у фундальному вона приблизно однакова) і збільшується кількість випадків з наявністю внутрішньоепітеліальних лейкоцитів, тобто з лейкопедезом. Отже, зростають показники як хронізації гастриту, так і його активності.

Особливу увагу при алкогольному ХП привертає вища частота кишкової метаплазії як в антральному, так і у фундальному відділі шлунка. Кишкова метаплазія розглядається як передракова зміна [2]. *H. pylori*-інфекція значно посилює активність алкогольдегідрогенази, і за наяв-

Таблиця 2. Зміни слизової оболонки шлунка у підгрупах хворих на хронічний панкреатит алкогольної і неалкогольної етіології

Морфологічні зміни	Відділ	Алкогольний ХП (n = 22)	Неалкогольний ХП (n = 46)
Атрофія залоз	Антральний	20 (90,9%)	36 (78,2%)
	Фундальний	16 (72,7%)	25 (54,3%)
Кишкова метаплазія	Антральний	4 (18,2%)	5 (10,9%)
	Фундальний	3 (13,6%)	1 (2,2%)
Зниження секреції слизу поверхневим епітелієм	Антральний	14 (63,6%)	15 (32,6%)
	Фундальний	4 (18,2%)	10 (21,7%)
Наявність внутрішньо-епітеліальних лейкоцитів	Антральний	5 (22,7%)	4 (8,7%)
	Фундальний	1 (4,5%)	—

Примітка. n — кількість біоптатів.

ності надлишку етанолу продукується більша кількість ацетальдегіду, який чинить токсичну дію і пригнічує регенерацію слизової оболонки шлунка [41]. Таким чином, посилення *H. pylori*-інфекцією токсичності продуктів метаболізму етилового спирту може бути одним із механізмів впливу цієї інфекції на розвиток ХП.

Ефективність призначеної схеми антигеліко-бактерної терапії з включенням «Нольпази» становила 94,7%, а з включенням омепразолу — 88,9% ( $p > 0,05$ ).

Під час лікування у хворих обох підгруп відзначено чітке клінічне зменшення больового та диспепсичного синдромів, виявів зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

В основній підгрупі біль зник у 6 (15,8%) хворих, зменшився — у 26 (68,4%), залишився без змін — у 6 (15,8%), у групі порівняння — відповідно у 5 (11,1%), 24 (53,3%), 14 (31,1%). У 2 (4,5%) хворих групи порівняння біль посилювався, оскільки на тлі лікування ці пацієнти порушили дієту. У хворих основної підгрупи ССТ інтенсивність болю перед випискою становив 0,96, у хворих підгрупи порівняння — 1,23, тобто ССТ при включенні до терапії ерадикаційних засобів зменшився на 1,44, а у решти хворих — на 1,17. Ці дані свідчать про більшу ефективність основного варіанта лікування і про стійкіший терапевтичний результат у хворих основної підгрупи.

Ефективність обох варіантів терапії була виразною переважно щодо диспепсичного синдрому. В основній підгрупі диспепсичні явища зникли у 8 (21,1% пацієнтів), зменшилися — у 28 (73,7%), залишилися без змін — у 2 (5,2%). ССТ диспепсичних явищ в основній підгрупі наприкінці лікування становив 0,63, зменшившись у процесі терапії на 1,51. У підгрупі порівняння

диспепсичні явища під впливом лікування зникли у 7 (15,6% хворих), зменшилися — у 28 (62,2%), залишилися без змін — у 8 (17,8%), посилювалися — у 2 (4,4%). ССТ після лікування становив 0,92, зменшившись на 1,20. Отже, виявлено перевагу основного варіанта лікування також щодо диспепсичного синдрому.

Із 38 хворих на ХП, у яких при госпіталізації мали місце клінічні вияви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, 20 ввійшли до основної лікувальної підгрупи, решта — до підгрупи порівняння. Суттєвих відмінностей у впливі двох варіантів терапії на клінічні вияви панкреатичної недостатності не виявлено, оскільки всі хворі отримували ферментні препарати. Так, зникнення або зменшення зазначених виявів відзначено у 16 (80,0%) хворих основної підгрупи та у 14 (77,7%) — підгрупи порівняння. ССТ після лікування становив відповідно 0,42 і 0,44, а його зменшення — 0,35 і 0,33.

У хворих на ХП, яким було призначено «Нольпазу», значно зменшилася частота ерозивно-виразкових пошкоджень гастродуоденальної зони. Так, після лікування ерозії антрального відділу шлунка виявлено у 5 (3,2%) хворих, ерозії ДПК — у 3 (7,9%), виразку ДПК — в 1 (2,6%) випадку. У пацієнтів, які отримували омепразол, ерозії шлунка зафіксовано у 29 (64,4%), виразку шлунка — в 1 (2,2%), ерозії ДПК — у 28 (62,2%), виразку ДПК — у 3 (6,7%). Це свідчить про ефективніше сприяння «Нольпази» процесу загоєння ерозивно-виразкових дефектів. Отже, частота ерозій та виразок шлунка і ДПК знизилася більше в основній підгрупі. Проте наявність таких змін слизової оболонки гастродуоденальної зони у невеликій кількості хворих з ХП і після ерадикації *H. pylori* свідчить,

на нашу думку, не стільки про недоліки антигелікобактерної терапії, скільки про вплив інших (панкреатогенних) механізмів ерозивно-виразкового її пошкодження.

Із 30 хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*, у яких при госпіталізації виявлялася стеаторея при копроскопії, 14 увійшли до основної лікувальної підгрупи (36,8% хворих цієї підгрупи), а решта — до підгрупи порівняння (35,5% хворих цієї підгрупи). Після лікування стеаторею реєстрували значно рідше — у 2 (5,3%) хворих основної підгрупи та у 3 (6,7%) — підгрупи порівняння. Отже, лікування було ефективним щодо компенсації зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Переваг основного варіанта лікування не встановлено. Аналогічну ситуацію спостерігали при аналізі впливу лікування на клінічні вияви панкреатичної недостатності (див. вище), що пояснюється ефектом ферментних препаратів, які входили до терапевтичного комплексу обох підгруп хворих на ХП, інфікованих *H. pylori*.

Динаміку результатів беззондових (опосередкованих) методів оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ під впливом двох варіантів лікування наведено в табл. 3.

Тенденція до зниження вмісту загальної  $\alpha$ -амілази в крові та сечі в процесі лікування була невірогідною. Ці показники не відрізнялись від контрольних і вихідних даних, тобто не мали

суттєвої діагностичної інформативності. Можливо, цим пояснюється відсутність чіткої динаміки рівня  $\alpha$ -амілази в крові і сечі в процесі лікування у хворих обох підгруп.

Вміст ІРТ у крові вірогідно знижувався під впливом обох варіантів терапії, а ліпази — лише в основній підгрупі (див. табл. 3). Перед випискою рівень обох ферментів у крові в основній підгрупі був вірогідно нижчим, ніж у хворих підгрупи порівняння, і наближався до показників контрольної групи на відміну від підгрупи порівняння.

Базальний дебіт уроамілази ( $D_1$ ) у процесі лікування мав лише невірогідну тенденцію до зниження у хворих обох підгруп, залишаючись у межах контрольних показників як при госпіталізації, так і при виписці. Дебіт уроамілази через 30 хв після прийому стандартного сніданку вірогідно знижувався лише у хворих основної підгрупи, досягаючи норми. У хворих підгрупи порівняння тенденція до зниження початково підвищеного  $D_2$  була невірогідною. У пацієнтів основної підгрупи цей показник після лікування був істотно нижчим, ніж у хворих підгрупи порівняння. Величина  $D_3$  зменшувалася невірогідно під впливом лікування у хворих на ХП обох підгруп, істотних відмінностей за цим показником перед випискою між підгрупами не виявлено. Значення  $K_1$  вірогідно зменшувалося порів-

Таблиця 3. Результати беззондових методів дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит ( $M \pm m$ )

Показник	Основна підгрупа (n = 38)		Підгрупа порівняння (n = 45)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Амілаза в крові, г/(л·год)	29,6 ± 9,2	28,3 ± 8,6	28,8 ± 9,0	28,5 ± 8,8
Амілаза в сечі, г/(л·год)	120,4 ± 15,2	115,2 ± 14,1	116,3 ± 13,6	113,7 ± 13,8
Ліпаза в крові, од.	2,2 ± 0,3	1,5 ± 0,1* <sup>&amp;</sup>	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,3 <sup>#</sup>
Імунореактивний трипсин, нг/мл	117,2 ± 6,2	53,6 ± 4,5* <sup>&amp;</sup>	110,9 ± 5,4	86,8 ± 5,0* <sup>#</sup>
Дебіти уроамілази, г/(л·год)				
$D_1$	538 ± 46	522 ± 36	526 ± 39	514 ± 32
$D_2$	1232 ± 89	723 ± 90* <sup>&amp;</sup>	1194 ± 102	998 ± 93 <sup>#</sup>
$D_3$	1241 ± 112	1156 ± 82	1250 ± 89	1167 ± 86
Коефіцієнти індукції панкреозиміну				
$K_1$	2,29 ± 0,17	1,39 ± 0,09* <sup>&amp;</sup>	2,31 ± 0,14	1,96 ± 0,11 <sup>#</sup>
$K_2$	2,32 ± 0,19	2,21 ± 0,18	2,36 ± 0,22	2,27 ± 0,16

Примітка. \* Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

<sup>#</sup>Різниця щодо показників основної підгрупи після лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

<sup>&</sup>Під впливом лікування показник хворих досяг показника здорових осіб (різниця між ними невірогідна).



няно з початково збільшеним рівнем у хворих на ХП з успішною ерадикацією *H. pylori*. У хворих підгрупи порівняння істотного зниження величини  $K_1$  під впливом терапії не виявлено. Цей показник перед випискою із клініки досягав контрольного рівня і був вірогідно нижчим у хворих основної підгрупи порівняно з показником хворих підгрупи порівняння. Величина  $K_2$  зменшувалася несуттєво під впливом лікування в обох підгрупах хворих на ХП.

Панкреотоксичний компонент патогенезу ХП ефективно пригнічувався під впливом антигелікобактерної терапії в основній підгрупі (істотне зменшення величини  $D_2$  і  $K_1$ ) на відміну від хворих на ХП підгрупи порівняння (див. табл. 3). Крайні результати лікування ХП при застосуванні «Нольпази» підтверджуються кращою динамікою вмісту ліпази та ІРТ у крові. Значного поліпшення відтоку секрету ПЗ під впливом лікування не виявлено в жодній підгрупі. Про це свідчить підвищена величина  $D_3$ ,  $K_2$ , а також те, що наприкінці лікування зберігалися співвідношення  $D_3 > D_2$  та  $K_2 > K_1$ . Можливо, холінолітичних і спазмолітичних засобів у комплексі терапії було недостатньо для корекції цих порушень у хворих на ХП, особливо при стенозувальних папілітах та білкових преципітатах у панкреатичних протоках (відповідно при біліарній та алкогольній етіології захворювання).

Результати беззондових тестів порівняли з даними зондового дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ (табл. 4). Пряме вивчення панкреатичної секреції проводили одноразово — лише перед випискою. В зв'язку з цим оцінку ефекту лікування проводили не за динамікою показників, а за кінцевим результатом. Важливо, що за 2–3 дні до зондування хворі не отримували ферментних препаратів, тобто оцінювали власне зовнішню секрецію ПЗ, а не результат її компенсації ферментними препаратами.

Показники базальної панкреатичної секреції вірогідно не відрізнялися у підгрупах (див. табл. 4). Об'єм стимульованої секреції ПЗ був вірогідно зниженим у хворих обох підгруп без суттєвої різниці між підгрупами. У хворих на ХП, які отримували «Нольпазу», цей показник був дещо більшим, хоча і невірогідно. Знижений об'єм панкреатичного секрету при обох варіантах лікування відповідає співвідношенням  $D_3 > D_2$  та  $K_2 > K_1$ , що свідчить про утруднення відтоку секрету ПЗ перед випискою із клініки. Дебіт-година трипсину у хворих на ХП основної підгрупи була вірогідно вищою, ніж у хворих підгрупи порівняння, хоча і не досягала контрольного рівня. Дебіт-година амілази у хворих обох підгруп не відрізнялася як у підгрупах, так і у хворих та здорових осіб. Дебіт-година бікарбонатів і ліпази у хворих обох підгруп була вірогід-

Таблиця 4. Результати прямого (зондового) дослідження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози після лікування залежно від варіанта антигелікобактерної терапії

Показник	Контрольна група (n = 30)	Основна підгрупа (n = 38)	Підгрупа порівняння (n = 45)
Базальна секреція			
Об'єм, мл/15 хв	18,4 ± 1,3	16,8 ± 1,7	17,3 ± 1,3
Дебіт бікарбонатів, мг-екв./15 хв	0,57 ± 0,07	0,62 ± 0,14	0,60 ± 0,11
Дебіт амілази, г/(л·год) за 15 хв	14894 ± 714	15239 ± 847	15048 ± 819
Дебіт ліпази, од./15 хв	589 ± 71	536 ± 65	558 ± 82
Дебіт трипсину, од./15 хв	6430 ± 310	6523 ± 348	6332 ± 324
Стимульована секреція			
Об'єм, мл/год	158,6 ± 18,4	102,6 ± 10,2*	81,5 ± 8,9*
Дебіт бікарбонатів, мг-екв./год	8,0 ± 0,9	5,6 ± 0,4*	3,9 ± 0,2*#
Дебіт амілази, г/(л·год)	205092 ± 18308	172223 ± 18836	164328 ± 19102
Дебіт ліпази, од./год	6040 ± 232	4412 ± 192*	4065 ± 175*#
Дебіт трипсину, од./год	118452 ± 1641	99878 ± 1022*	78543 ± 1428*#

Примітка. \* Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

#Різниця щодо показників основної підгрупи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

но нижчою, ніж у здорових осіб (див. табл. 4). Обидва показники були істотно вищими у пацієнтів з ерадикацією *H. pylori*. Отже, у хворих на ХП основної підгрупи суттєво вищою була продукція бікарбонатів, ліпази і трипсину, ніж у хворих підгрупи порівняння.

Гіперсекреторний і нормальний тип секреції ПЗ траплялися лише в основній підгрупі (рис. 1). Верхній обтураційний тип у цій підгрупі реєстрували значно рідше, ніж у підгрупі порівняння. У хворих обох підгруп переважав нижній обтураційний тип секреції ПЗ, причому з однаковою частотою. Це відповідає низьким показникам об'єму секрету ПЗ у пацієнтів обох підгруп (див. табл. 4) та опосередкованим ознакам збереження внутрішньопроктової гіпертензії після лікування (див. табл. 3). Істотно кращі дебіти трипсину, ліпази та бікарбонатів після ерадикації *H. pylori* пояснюються тим, що в основній підгрупі у 2 хворих було досягнуто нормалізації екзокринної функції ПЗ, у 4 мало місце найменш тяжке порушення цієї функції — гіперсекреторний тип секреції, який характеризується помірною гіперпродукцією ферментів та бікарбонатів, рідше спостерігали гіпосекреторний тип секреції ПЗ. Отже, результати прямого (зондового) дослідження внутрішньосекреторної функції ПЗ свідчать про більшу ефективність лікування ХП із застосуванням «Нольпази». Виявлено чітке зменшення панкреотоксичного впливу під дією цієї терапії (зниження частоти верхнього обтураційного типу панкреатичної секреції).

Дані щодо частоти сонографічних симптомів ХП після лікування наведено на рис. 2. Під впливом лікування в обох підгрупах зменшувалася частота збільшення розміру ПЗ, нечіткості її контурів, неоднорідності структури, зменшення ехогенності, найбільше — у хворих на ХП, яким призначали «Нольпазу». Це підтверджує результати зондового та беззондових методів вивчення зовнішньосекреторної функції ПЗ, які вказують на зменшення пошкодження паренхіми органа переважно у хворих основної підгрупи. Інертнішою була частота підвищення ехогенності ПЗ, оскільки вона залежить не від деструктивних процесів, набряку панкреатичної паренхіми, а від її фіброзу. Можливо, цим пояснюється те, що цей сонографічний симптом рідше зменшував виразність під впливом лікування, ніж інші ознаки. Мало змінювалася частота розширення вірсунгової протоки, причому цей показник мало відрізнявся перед випискою у підгрупах хворих на ХП (див. рис. 2). Це відповідає частому виявленню нижнього обтураційного типу панкреатичної

секреції та опосередкованим ознакам порушення відтоку секрету ПЗ після лікування у хворих обох підгруп. Кальцинати, кісти ПЗ, зменшення її розмірів траплялися після лікуван-

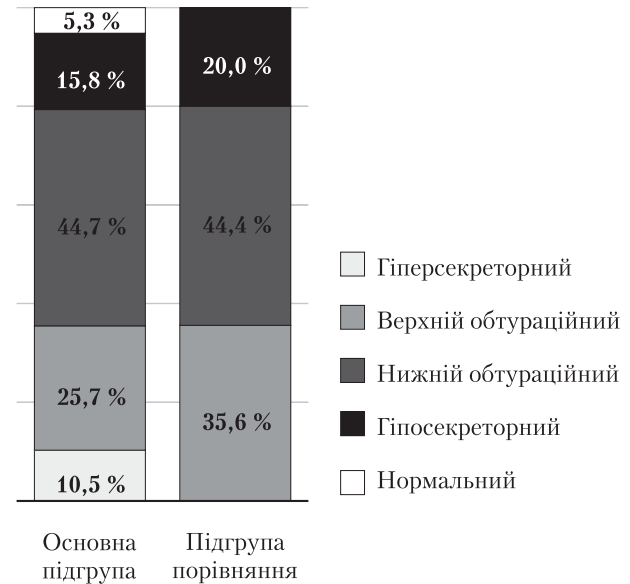


Рис. 1. Розподіл типів панкреатичної секреції у хворих на ХП залежно від варіанта лікування

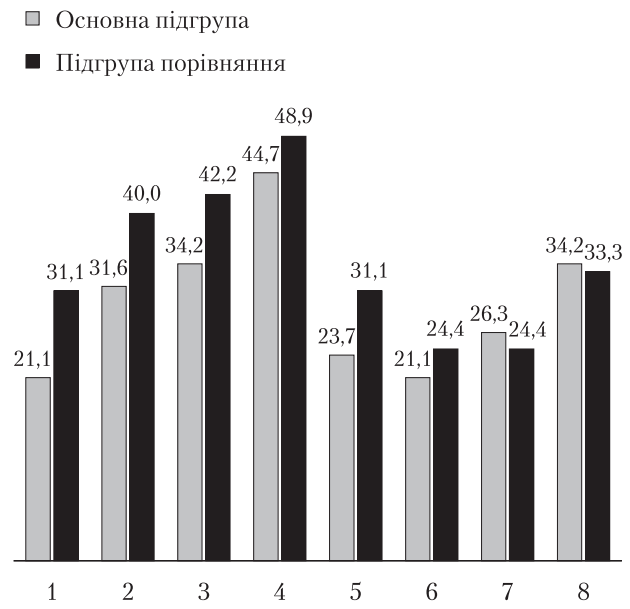


Рис. 2. Частота сонографічних симптомів хронічного панкреатиту перед випискою з клініки залежно від варіанта терапії:

- 1 — збільшення розмірів підшлункової залози;
- 2 — нечіткість контурів;
- 3 — неоднорідність структури;
- 4 — підвищення ехогенності;
- 5 — зниження ехогенності;
- 6 — розширення панкреатичної протоки;
- 7 — кальцинати в тканині підшлункової залози;
- 8 — кісти, псевдокісти підшлункової залози;
- 9 — зменшення розмірів підшлункової залози

ня практично з такою самою частотою, що і при госпіталізації, ці показники істотно не відрізнялися у підгрупах хворих на ХП після лікування (див. рис. 2).

Показник L ультразвукової гістограми ПЗ у процесі лікування залишався істотно підвищеним (в основній підгрупі —  $35,0 \pm 1,9$ , у підгрупі порівняння —  $32,1 \pm 2,1$ ; різниця обох показників порівняно з нормою була вірогідною ( $p < 0,05$ )). Цікаво, що після лікування у хворих основної підгрупи L був невірогідно дещо вищим, ніж у пацієнтів групи порівняння. Можливо, це пов'язано зі зменшенням набряку ПЗ, в зв'язку з чим складова, яка знижує L, нівелювалась, і чинник зростав.

Структура ПЗ унаслідок лікування ставала одноріднішою через зменшення набряку, інфільтрації, альтерації її тканини. Внаслідок цього зменшувалася частота неоднорідності структури ПЗ при ультразвуковому дослідженні, особливо у хворих основної підгрупи (див. рис. 2). Свідченням цього було збільшення показника однорідності ультразвукової гістограми, проте це збільшення було вірогідним лише при включенні до терапії «Нольпази», у решти хворих на ХП тенденція до підвищення зазначеного показника була невірогідною, причому різниця між двома підгрупами перед випискою була істотною. Так, до лікування в основній групі величина N дорівнювала у середньому  $3,12 \pm 0,18$ , а після лікування —  $3,87 \pm 0,18$  ( $p < 0,05$ ), у хворих підгрупи порівняння — відповідно  $3,26 \pm 0,23$  та  $3,35 \pm 0,16$  ( $p > 0,05$ ).

Гістографічний коефіцієнт у процесі лікування у хворих підгрупи порівняння вірогідно не збільшувався на відміну від хворих основної підгрупи. Різниця за цим показником між підгрупами перед випискою ставала істотною. Так, у хворих основної підгрупи до лікування величина  $K_{gst}$  дорівнювала у середньому  $33,2 \pm 4,2$ , після лікування —  $49,5 \pm 3,9$  ( $p < 0,05$ ), у хворих підгрупи порівняння — відповідно  $31,3 \pm 4,8$  та  $38,1 \pm 3,8$  ( $p > 0,05$ ).

Величина N і  $K_{gst}$  у хворих обох підгруп не досягала нормального рівня (різниця з контролем була вірогідною).

Таким чином, результати ультразвукового дослідження свідчили про перевагу основного варіанта лікування ХП із застосуванням «Нольпази».

### Висновки

Частота інфікування *H. pylori* при хронічному панкреатиті становить 86,5 %.

У хворих на хронічний панкреатит, інфікованих *H. pylori*, ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка виявлено у 77,1 % випадків, слизової оболонки дванадцятипалої кишки — у 85,0 % випадків, що в 2,50 і 1,38 рази більше, ніж у хворих на хронічний панкреатит, неінфікованих *H. pylori*.

Морфологічні особливості слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки у хворих на хронічний панкреатит, інфікованих *H. pylori*, є такими: висока частота виразної клітинної інфільтрації в антральному відділі шлунка та дванадцятипалої кишки, фундальна метаплазія в антральному відділі шлунка і пілорична метаплазія у фундальній слизовій оболонці шлунка, кишкова метаплазія в 2,36 рази частіше виникає в антральному, ніж у фундальному відділі шлунка, гіперплазія парієтальних клітин (в 1,68 рази частіше, ніж хронічний панкреатит, неінфікованих *H. pylori*). Частота кишкової метаплазії в антральному відділі шлунка при алкогольному хронічному панкреатиті з *H. pylori* в 1,67 рази перевищує таку у хворих на хронічний панкреатит, інфікованих *H. pylori*.

Хворим на хронічний панкреатит, інфікованим *H. pylori*, необхідно в комплексному лікуванні проводити ерадикацію цього мікроорганізму. Антигелікобактерна терапія із застосуванням «Нольпази» в подвійній дозі сприяє зменшенню клінічних виявів захворювання, феномену «відхилення» ферментів у кров, поліпшенню зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, зниженню частоти і виразності сонографічних симптомів хронічного панкреатиту. Ерадикаційна терапія із застосуванням «Нольпази» має суттєві переваги перед лікуванням омепразолом, зокрема застосування «Нольпази» більш сприятливе для загоєння ерозивно-виразкових дефектів.

### Список літератури

1. Аруин Л. И. Новая классификация гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 3. — С. 82—85.

2. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Трида Х, 1998. — 496 с.
3. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы. — Новосибирск: Наука, 1982. — 240 с.

4. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. — М.: Форте Принт, 2014. — 128 с.
5. Губергриц Н.Б., Баринова Н.Е., Беляев В.В. и др. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического панкреатита // Мед. визуализация. — 2002. — № 1. — С. 48—58.
6. Губергриц Н.Б., Линева К.Ю., Линева Ю.В. и др. Гастроуденальный зонд оригинальной конструкции для исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. — 1999. — Вып. 10. — С. 113—114.
7. Губергриц Н.Б., Линева К.Ю., Линева Ю.В. и др. Новый способ стимуляции секреции поджелудочной железы для диагностического дуоденального зондирования у больных хроническим рецидивирующим панкреатитом // Гастроэнтерология. — Днепропетровск, 1999. — Вып. 29. — С. 144—146.
8. Дегтярева И.И. Панкреатит. — К.: Здоров'я, 1992. — 168 с.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — К.: Морион, 2002. — 160 с.
10. Лапина Т.Л. Основные принципы диагностики Helicobacter pylori: лекция // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 2. — С. 41—45.
11. Лендзел М.Ф., Желтвая В.В., Киртич Л.Л. и др. Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения: Метод. рекомендации. — Ужгород, 1985. — 16 с.
12. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: Эотар-Мед, 2001. — 256 с.
13. Ткач С.М., Передерий В.Г. Диагностика и лечение гастроуденальных заболеваний, вызванных Helicobacter pylori: Метод. рекомендации. — К., 1998. — 36 с.
14. Ai F, Hua X, Liu Y. et al. Preliminary study of pancreatic cancer associated with Helicobacter pylori infection // Cell. Biochem. Biophys. — 2015. — Vol. 71, N 1. — P. 397—400.
15. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer // Methods Mol. Biol. — 2009. — Vol. 472. — P. 467—477.
16. Bulajic M, Panic N, Lohr J. M. Helicobacter pylori and pancreatic diseases // World J. Gastrointest. Pathophysiol. — 2014. — Vol. 5, N 4. — P. 380—383.
17. De Martel C, Llosa A.E, Friedman G.D. et al. Helicobacter pylori infection and development of pancreatic cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2008. — Vol. 17. — P. 1188—1194.
18. Dore M.P, Sepulveda A.R, Pedroni A. Reversal of elevated pancreatic enzymes after Helicobacter pylori eradication // Intern. Emerg. Med. — 2008. — Vol. 3. — P. 269—270.
19. Frulloni L, Lunardi C, Simone R. et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 2135—2142.
20. Gawin A, Wex T, Lawniczak M. et al. Helicobacter pylori infection in pancreatic cancer // Pol. Merkur. Lekarski. — 2012. — Vol. 32. — P. 103—107.
21. Guarneri F, Guarneri C, Benvenega S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? // J. Cell. Mol. Med. — 2005. — Vol. 9. — P. 741—744.
22. Haarstad H, Petersen H. Short- and long-term effects of secretin and a cholecystokinin-like peptide on pancreatic growth and synthesis of RNA and polyamines // Scand. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 24. — P. 721—732.
23. Jesnowski R, Isaksson B, Mörhrcke C. et al. Helicobacter pylori in autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma // Pancreatol. — 2010. — Vol. 10. — P. 462—466.
24. Khan J, Nordback I, Sand J. There is hardly any association between Helicobacter pylori infection and the severity of acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 47, N 12. — P. 1523—1524.
25. Khan J, Pelli H, Lappalainen-Lehto R. et al. Helicobacter pylori in alcohol induced acute pancreatitis // Scand. J. Surg. — 2009. — Vol. 98. — P. 221—224.
26. Kim K.P, Kim M.H, Song M.H. et al. Autoimmune chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 1605—1616.
27. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of Helicobacter pylori infection in autoimmune pancreatitis // J. Cell. Mol. Med. — 2005. — Vol. 9. — P. 196—207.
28. Li M, Zhou Q, Yang K. Rare case of Helicobacter pylori-positive multiorgan IgG4-related disease and gastric cancer // World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21, N 11. — P. 3429—3434.
29. Lindkvist B, Johansen D, Borgstrom A, Manjer J. A prospective study of Helicobacter pylori in relation to the risk for pancreatic cancer // BMC Cancer. — 2008. — Vol. 8. — P. 321.
30. Lohr J.M, Faissner R, Koczan D. et al. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105. — P. 2060—2071.
31. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV — Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61, N 5. — P. 646—664.
32. Nilsson H.O, Stenram U, Ihse I, Wadstrom T. Helicobacter species ribosomal DNA in the pancreas, stomach and duodenum of pancreatic cancer patients // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12. — P. 3038—3043.
33. Nomura A, Stemmermann G.N, Chyou P.H. et al. Helicobacter pylori infection and the risk for duodenal and gastric ulceration // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 977—981.
34. Okazaki K, Chiba T. Autoimmune related pancreatitis // Gut. — 2002. — Vol. 51. — P. 1—4.
35. Pagadala N.N, Parija S.C, Kate V. Helicobacter pylori in alcohol-induced acute pancreatitis // Pancreas. — 2014. — Vol. 43, N 6. — P. 970—971.
36. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L. et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 1267—1271.
37. Raderer M, Wrba F, Kornek G. et al. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer // Oncology. — 1998. — Vol. 55. — P. 16—19.
38. Risch H.A. Pancreatic cancer: Helicobacter pylori colonization, N-nitrosamine exposures, and ABO blood group // Mol. Carcinog. — 2012. — Vol. 51. — P. 109—118.
39. Risch H.A, Lu L, Kidd M.S. et al. Helicobacter pylori seropositivities and risk of pancreatic carcinoma // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2014. — Vol. 23. — P. 172—178.
40. Risch H.A, Yu H, Lu L, Kidd M.S. ABO blood group, Helicobacter pylori seropositivity, and risk of pancreatic cancer: a case-control study // J. Natl. Cancer Inst. — 2010. — Vol. 102. — P. 502—505.
41. Roine R.P, Slamela K.S, Salaspuro M. Alcohol metabolism in Helicobacter pylori infected stomach // Ann. Med. — 1995. — Vol. 27, N 5. — P. 583—588.
42. Shinji A, Sano K, Hamano H. et al. Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration // Gastrointest. Endosc. — 2004. — Vol. 59. — P. 506—511.
43. Stolzenberg-Solomon R.Z, Blaser M.J, Limburg P.J. et al. Helicobacter pylori seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer // J. Natl. Cancer Inst. — 2001. — Vol. 93. — P. 937—941.
44. Trikudanathan G, Philip A, Dasanu C.A, Baker W.L. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis // JOP. — 2011. — Vol. 12. — P. 26—31.
45. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 784—789.
46. Warzecha Z, Dembiński A, Ceranowicz P. et al. Deleterious effect of Helicobacter pylori infection on the course of acute pancreatitis in rats // Pancreatol. — 2002. — Vol. 2. — P. 386—395.
47. Xiao M, Wang Y, Gao Y. Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer development: a meta-analysis // PLoS One. — 2013. — Vol. 8. — P. e75559.

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, П. Г. Фоменко, А. Н. Агибалов, И. В. Василенко  
Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького, Красный Лиман

## Заболелання піджелудочної залози та *Helicobacter pylori*: єсть ли зв'язь?

**Цель** — підвищити ефективність лікування хронічного панкреатиту (ХП) в поєднанні з хелікобактеріозом.

**Матеріали і методи.** Обстежено 96 хворих ХП і 30 здорових осіб. У хворих ХП оцінювали частоту інфікування *H. pylori*, ендоскопічних змін шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК), морфологічні зміни слизової оболонки гастроудоденальної зони. Проведено порівняльну оцінку ерадикаційної терапії при ХП з включенням пантопразолу («Нольпаза») і омепразолу.

**Результати.** Частота інфікування *H. pylori* при ХП склала 86,5%. У хворих ХП, інфікованих *H. pylori*, ерозивно-язвенні ураження слизової оболонки шлунка мали місце в 77,1% випадків, а слизової оболонки ДПК — в 85,0% випадків, що в 2,50 і 1,38 рази частіше, ніж у хворих ХП, неінфікованих *H. pylori*. Встановлено морфологічні особливості слизової оболонки шлунка і ДПК у хворих ХП, інфікованих *H. pylori*: висока частота вираженої клітинної інфільтрації в антральному відділі шлунка і ДПК; фундальна метаплазія в антральному відділі шлунка і пилорическа — в фундальній слизовій оболонці шлунка; кишечна метаплазія в 2,36 рази частіше виникала в антральному відділі шлунка порівняно з фундальним; гіперплазія парієтальних клітин (в 1,68 рази частіше, ніж при ХП без інфекції *H. pylori*). Частота кишечної метаплазії в антральному відділі шлунка при алкогольному ХП з інфекцією *H. pylori* в 1,67 рази перевищує показуваль у інших хворих ХП, інфікованих *H. pylori*. Хворим ХП, інфікованим *H. pylori*, необхідно в комплексному лікуванні проводити ерадикацію цього мікроорганізму.

**Висновки.** Антихелікобактерна терапія з включенням «Нольпазы» в подвійній дозі сприяє зменшенню клінічних проявів захворювання, феномену «уклонення» ферментів в кров, поліпшенню зовнішньосекреторної функції піджелудочної залози, зниженню частоти і вираженості сонографічних симптомів ХП. Ерадикаційна терапія з «Нольпазой» має суттєві переваги перед лікуванням омепразолом.

**Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, панкреатит, рак піджелудочної залози, ерадикаційна терапія, «Нольпаза».

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, P. G. Fomenko, A. N. Agibalov, I. V. Vasilenko  
Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Krasnyi Lyman

## Pancreatic diseases and *Helicobacter pylori*: is there a connection?

**Objective** — to increase efficacy of the treatment of chronic pancreatic (CP) combine with *H. pylori* infection.

**Materials and methods.** The study included 96 patients and 30 healthy persons. Frequency of *H. pylori* infection, endoscopic changes of the esophagus, stomach and duodenum were evaluated as well as the morphological changes of the gastroduodenal mucosa in patients with CP. A comparative analysis of eradication therapy in CP with inclusion of pantoprazole (*Nolpaza*) and omeprazole was conducted.

**Results.** The *H. pylori* infection frequency of in CP was defined as 86.5%. Erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa were present in 77.1% of cases of CP patients infected with *H. pylori*, duodenal mucosa in 85.0% of cases, i.e. 2.50 and 1.38 higher than in patients with CP not infected with *H. pylori*.

The morphological features of gastric mucosa and duodenum in CP patients infected with *H. pylori* are the following: high frequency of severe cell infiltration in the antrum of the stomach and duodenum; fundic metaplasia in the antrum of the stomach and pyloric metaplasia in the fundic gastric mucosa; intestinal metaplasia is 2.36 more frequent in the antrum than in the fundic part of the stomach; hyperplasia of the parietal cells (1.68 times more frequent than upon CP with *H. pylori*–). The incidence of intestinal metaplasia in the antrum upon alcoholic CP with *H. pylori*+ is 1.67 bigger than its frequency in other CP patients infected with *H. pylori*. It is necessary to carry out the complex treatment of eradication of this microorganism in CP patients infected with *H. pylori*.

**Conclusions.** Antihelicobacter therapy with inclusion of *Nolpaza* in double doses promoted the reduction of the the disease clinical manifestations, phenomenon of «deviation» of enzymes in the blood, improved the exocrine pancreatic function, reduced the frequency and severity of sonographic CP symptoms. Eradication therapy with *Nolpaza* had significant advantages over omeprazole.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, pancreatitis, pancreatic cancer, eradication therapy, *Nolpaza*. □

### Контактна інформація

Губергриц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губергрица  
E-mail: profnbg@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 5 червня 2015 р.