

Бабинец Л.С., Махницкая И.В.
Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского,
Тернополь, Украина

Babinets L., Makhnitska I.
Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky, Ternopil, Ukraine

Обоснование эффективности комбинации декспантенола и метилметионина для коррекции гастродуоденальных изменений у пациентов с сочетанным течением хронического панкреатита и хронического H. pylori-ассоциированного гастрита*

Justification of Effectiveness of the Combination
of Dexpanthenol and Methylnmethionine for Correction
of Gastroduodenal Changes in Patients with Combination
of Chronic Pancreatitis and H. Pylori-Associated Gastritis

Резюме

Частым вариантом коморбидности патологий органов пищеварительной системы является хронический панкреатит (ХП) и хронический гастрит (ХГ). Нередким является гастродуоденальный сценарий формирования патологии поджелудочной железы (ПЖ), и наоборот, на фоне ХП могут возникать патологические гастродуоденальные изменения. Такое сочетание нозологий усиливает полиморбидность клиники, значительно ухудшает нарушение физической функции и вызывает высокую смертность у пациентов.

Цель. Исследовать эффективность использования Доктовита – комбинации декспантенола (провитамина В₅) и метилметионина (витамина U) – в комплексной терапии пациентов с хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим эрозивным гастритом, ассоциированным с H. pylori, путем изучения динамики морфологических изменений слизистой оболочки желудка.

Материалы и методы. Обследовано 45 амбулаторных пациентов с ХП и H. pylori-ассоциированным ХГ. Степень экскреторной недостаточности ПЖ определяли по уровню фекальной α-эластазы-1. В начале исследования и через два месяца после начала лечения выполняли эзофагогастродуоденоскопию, уреазный тест на H. pylori и биопсию из 5 мест с выполнением гистологического исследования.

* На правах рекламы.

Результаты и обсуждение. Установлено, что существенное уменьшение лимфогистиоцитарной инфильтрации СОЖ, восстановление структуры желез, которые не претерпели атрофии, усиление очаговой гиперплазии (пролиферации) железистого эпителия как признаков морфологического восстановления эпителия, уменьшение признаков дисплазии эпителия против полного отсутствия положительной динамики дисплазии эпителия в группе пациентов, получавших стандартное лечение ХП и ХГ, являются четкими и достоверными признаками эффективности использования витаминного препарата Доктовит в комплексной терапии ХГ, ассоциированного с *H. pylori*, которые свидетельствуют о целесообразности использования препарата для восстановления СОЖ, что является основой для эффективной канцеропревенции.

Выводы: 1. Доказана эффективность обоих лечебных комплексов для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы по динамике содержания фекальной α -эластазы-1, которая была статистически достоверно выше при использовании программы с включением Доктовита: соответственно 28,12% против 20,74% ($p < 0,05$). 2. Суммарная динамика улучшения морфологического состояния слизистой желудка в 1-й группе пациентов составила 0,9 балла против 1,6 балла во 2-й группе, что составило соответственно 17% и 32% ($p < 0,05$), что объективизирует клинические данные об эффективности и целесообразности использования комбинации декспантенола и метилметионина по предложенной схеме в лечении пациентов с хроническим панкреатитом в коморбидности с *H. pylori*-ассоциированным эрозивным ХГ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хронический эрозивный ассоциированный с *H. pylori* гастрит, слизистая оболочка желудка, морфологические признаки, комбинация декспантенола (провитамина B_5) и метилметионина (витамина U).

Abstract

Chronic pancreatitis (CP) and chronic gastritis (CG) are frequent variants of comorbidity of the digestive system pathologies. The gastroduodenogenic scenario of formation of the pancreas pathology (P) is frequent, and, on the contrary, in CP, the pathological gastroduodenal changes can arise. This combination of nosologies enhances the clinic polymorbidity, significantly worsens physical dysfunction, and causes high mortality in patients.

Purpose. To study the effectiveness of Doktovit, the combination of dexpanthenol (provitamin B_5) and methylmethionine (vitamin U), in the treatment of patients with chronic pancreatitis in combination with chronic erosive gastritis associated with *H. pylori* by studying the morphological dynamics of the membrane.

Materials and methods. Forty-five outpatients with CP and *H. pylori*-associated CG were examined. The degree of excretory insufficiency of the P was determined by the level of fecal α -elastase-1. At the beginning of the study and in two months after the start of treatment, the esophagogastroduodenoscopy + urease test for *H. pylori* + biopsy from 5 sites with histological examination were performed.

Results and discussion. It was found that a significant decrease of lymphohistiocytic infiltration of the coolant, restoration of the structure of the glands without atrophy, increased focal hyperplasia (proliferation) of the glandular epithelium as the signs of morphological restoration of the epithelium, reduction of the signs of epithelial dysplasia are clear and reliable signs of the effectiveness of the vitamin drug Doktovit in the complex therapy of CG associated with *H. pylori*, which indicates the feasibility of using the drug to restore the central nervous system, which is the base for effective carcinoprevention.

Conclusions: 1. There was proved the effectiveness of both treatment complexes in the correction of exocrine insufficiency of the pancreas on the dynamics of fecal α -elastase-1, which was statistically significantly higher when using the program with the inclusion of Doktovit: according to 28.12% vs. 20.74% ($p < 0.05$). 2. The total dynamics of improvement of the morphological condition of the gastric mucosa in the 1st group of patients was 0.9 points against 1.6 points in the 2nd group

of patients, which was respectively 17% and 32% ($p < 0.05$), which objectifies clinical data on the efficacy and feasibility of using the combination of dexpanthenol and methylmethionine according to the proposed scheme in the treatment of patients with chronic pancreatitis in comorbidity with *H. pylori*-associated erosive CG.

Keywords: chronic pancreatitis, chronic erosive gastritis associated with *H. pylori*, gastric mucosa, morphological features, combination of dexpanthenol (provitamin B₅) and methylmethionine (vitamin U).

■ ВВЕДЕНИЕ

Частым вариантом коморбидности патологий органов пищеварительной системы является хронический панкреатит (ХП) и хронический гастрит (ХГ). Нередким является гастродуоденогенный сценарий формирования патологии поджелудочной железы (ПЖ), и наоборот, на фоне ХП могут возникать патологические гастродуоденальные изменения. Такое сочетание нозологий усиливает полиморбидность клиники, значительно ухудшает нарушение физической функции и вызывает высокую смертность у пациентов [2, 9].

Одним из важнейших вопросов эффективного ведения таких пациентов с ХП и *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями (ХГ, в том числе атрофический, ассоциированный с *H. pylori*, аутоиммунный атрофический хронический гастрит, функциональная диспепсия, НПВП-гастропатия и др.) является канцеропревенция рака желудка, а также рака ПЖ. Значительно усложняет ведение таких пациентов наличие у них экскреторной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ), что также ухудшает клинику заболеваний, снижает качество жизни пациентов [1, 6, 8]. Коморбидное течение этих патологий требует формирования эффективного комплекса лечения, который бы учитывал все патогенетические и этиологические факторы [9, 13, 14]. Для лечения *H. pylori*-ассоциированного ХГ Маастрихт IV предлагает рациональные и эффективные схемы [3, 8, 12]. Комплексная терапия ХП по «Унифицированному клиническому протоколу первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации больных хроническим панкреатитом», утвержденному приказом МЗ Украины № 638 (2016), включает ферментный препарат чистого панкреатина в адекватной дозе, ингибитор протонной помпы, спазмолитик и/или прокинетики во время еды при необходимости [1, 5, 7]. По данным Маастрихта IV, четко доказано утверждение о том, что эрадикация *H. pylori* – наиболее перспективная стратегия для снижения частоты рака желудка, ведь известно, что риск некардиального рака желудка при инфицировании *H. pylori* увеличивается в 20 раз и более (уровень доказательности 1a, степень рекомендации А) [3, 8]. Важным мотивом комплексной терапии коморбидности ХП и ХГ является также канцеропревенция рака ПЖ, ведь риск этой грозной болезни в течение 10 лет существования ХП составляет 15% [11]. Серьезной проблемой лечения *H. pylori*-ассоциированных процессов органов пищеварения, а также канцеропревенции является решение задачи окончательного преодоления

последствий постэрадикационной терапии – длительного хронического воспаления слизистой оболочки желудка (СОЖ). После эрадикации *H. pylori* остается воспалительный инфильтрат, который производит активные формы кислорода, в свою очередь, по данным исследователей, вызывает повреждение ДНК, а также изменения экспрессии онкогенов и онкосупрессоров [12]. Лимфоцитарная инфильтрация, лейкоцитарная нейтрофильная инфильтрация, которая производит активные формы кислорода и продуцирует оксидативный стресс, гиперпродукция пепсина, расщепляющего эпидермальный фактор роста, обеспечивает восстановление поврежденной СОЖ – все это остаточные явления постэрадикационной терапии [8]. Эти остаточные явления требуют дополнительного воздействия, которое, по нашему мнению, может обеспечить синергическое сочетание декспантенола (провитамина В₃) и метилметионина (витамина U), которые являются действующей основой украинского препарата Доктовит [4, 10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать эффективность использования комбинации декспантенола (провитамина В₃) и метилметионина (витамина U) в комплексной терапии пациентов с хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим эрозивным гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, путем изучения динамики морфологических изменений слизистой оболочки желудка.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 45 амбулаторных пациентов с ХП и *H. pylori*-ассоциированным ХГ. Группу сравнения составили 20 практически здоровых лиц, не имевших клинико-анамнестических и инструментальных признаков заболеваний пищеварительной системы. Верификацию диагноза проводили в соответствии со стандартизированными протоколами диагностики и лечения болезней органов пищеварения [1, 7, 15]. Степень ЭНПЖ определяли по уровню фекальной α-эластазы-1, которую определяли методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов фирмы Bioserv Elastase-1-Elisa [10, 15]. Всем пациентам с ХГ проводилось стандартизированное клинико-лабораторное обследование. В начале исследования и через два месяца после начала лечения выполняли эзофагогастродуоденоскопию, уреазный тест на *H. pylori* и биопсию из 5 мест с выполнением гистологического исследования. Оценка морфологического состояния СОЖ проводили по следующим наиболее значимым признакам Hp-ассоциированного ХГ, которые были установлены в биоптатах СОЖ пациентов исследованного контингента, оцененных качественно и количественно предложенным авторами образом: лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки (0 – отсутствуют признаки: 1 – мелкоочаговая, 2 – диффузная, 3 – диффузная с формированием фолликулоподобных структур); атрофия желез слизистой оболочки (0 – нет морфологических признаков атрофии; 1 – практически нет желез, все поле зрения покрыто инфильтратом, 2 – не имеет желез, тотальная инфильтрация), острая лейкоцитарная инфильтрация (признак агрессивного острого

гастрита) с наличием дисплазии эпителия (0 – нет, 1 – небольшое количество измененных желез, 2 – мелкоочаговая, 3 – значительная очаговая гиперплазия желез, наличие эрозий эпителия СОЖ).

Статистическую обработку результатов осуществляли на персональном компьютере Intel Pentium Core Duo с помощью однофакторного дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica).

Критериями включения пациентов в исследование были: лица обоего пола; наличие установленного диагноза ХП, *H. pylori*-ассоциированного ХГ. Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании согласно протоколу, утвержденному этическим комитетом Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины.

Критериями исключения из исследования были: декомпенсация сердечно-легочных заболеваний, острый инфаркт миокарда, нарушение ритма, перенесенное острое оперативное вмешательство в течение последнего месяца, сахарный диабет I и II типа, хронический гепатит, использование системных ГКС, хроническая почечная недостаточность III–V стадий, патология щитовидной железы, беременность, резкое истощение, склонность к кровотечениям, злокачественные новообразования (и подозрение на них), болезни крови и кроветворных органов, инфекционные и паразитарные заболевания, психические и поведенческие расстройства, врожденные аномалии и хромосомные нарушения, нестабильная ишемическая болезнь сердца; гипертоническая болезнь II–III ст. и отказ от участия в исследовании.

Пациентов, сопоставимых по клиническим, гендерным критериям, тяжести течения ХП и ХГ и получаемому лечению, поделили на две группы:

- 1-я группа (20 пациентов) получала лечение по схеме в течение 10 дней: пантопразол 40 мг × 2; амоксициллин 1000 мг (или метронидазол 500) × 2, кларитромицин 500 × 2 без Доктовита;
- 2-я группа (25 пациентов) получала аналогичную схему с дополнительным включением комбинации декспантенола (провитамина В₃) и метилметионина (витамина U) – Доктовита по 2 таблетки в сутки после еды в течение 2 месяцев.

Обязательными компонентами лечебных комплексов были амбулаторный режим и нормотрофное питание с механическим и химическим щажением органов пищеварения с целью предупреждения абдоминального болевого синдрома, уменьшение активности ПЖ. Калорийность и химический состав: 2500–2800 ккал, белки – 130–140 г (нежирные сорта сыра, мяса, рыбы), жиры – 70 г, углеводы – 350 г. Режим питания – небольшими порциями 5–6 раз в сутки [5, 15].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных показателей уровня фекальной α -эластазы-1 в группах исследования показал наличие ЭНПЖ в обеих группах исследования – соответственно $148,72 \pm 5,29$ мкг/г и $154,81 \pm 4,93$ мкг/г – по сравнению с группой контроля ($240,15 \pm 6,19$ мкг/г). После проведенного лечения констатировали статистически достоверное увеличение уровня фекальной α -эластазы-1 в 1-й группе до уровня $179,56 \pm 5,10$ мкг/г,

а во 2-й – до уровня $198,34 \pm 3,86$ мкг/г, что в динамике составило соответственно 20,74% и 28,12% ($p < 0,05$).

Данные проведенного морфологического исследования биоптатов ЭГДС СОЖ до и после лечения в группах сравнения приведены в таблице.

Морфологическое исследование биоптатов СОЖ (данные в таблице) показало достоверно значимую эффективность предложенного комплекса лечения с включением Доктовита по влиянию на установленные патологические признаки Н. рiуlori-ассоциированного ХГ: лимфогистиоцитарную инфильтрацию стромы слизистой оболочки от мелкоочаговой к диффузной даже с формированием фолликулоподобных структур; атрофию желез слизистой оболочки минимальных морфологических признаков атрофии до уровня практически отсутствия желез в поле зрения, покрытого инфильтратом, порой до полной инфильтрации; в некоторых агрессивных случаях – острую лейкоцитарную инфильтрацию (признак агрессивного острого гастрита), наличие дисплазии эпителия от небольшого количества измененных желез до мелкоочаговой и значительной дисплазии; от очаговой гиперплазии желез до наличия поверхностных и глубоких эрозий эпителия СОЖ.

В ходе исследования были констатированы следующие признаки гистологического улучшения после курса лечения с применением Доктовита:

- 1) существенное уменьшение лимфогистиоцитарной инфильтрации СОЖ (на 1,26 балла во 2-й группе против 0,3 балла в 1-й группе);

Динамика морфологических параметров состояния СОЖ под влиянием различных лечебных программ

Dynamics of morphological parameters of the state of mucous membrane of the stomach under the influence of various treatment programs

Показатель морфологии СОЖ	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=25)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лимфогистиоцитарная инфильтрация СОЖ, баллы	$2,40 \pm 0,07$	$2,10 \pm 0,08^*$	$2,33 \pm 0,09^{**}$	$1,07 \pm 0,06^{***}$ $p_{2-4} < 0,05$
Атрофия желез, баллы	$1,60 \pm 0,06$	$1,22 \pm 0,03^*$	$1,81 \pm 0,08^{**}$	$0,66 \pm 0,02^{***}$ $p_{2-4} < 0,05$
Острая лейкоцитарная инфильтрация, баллы	$1,02 \pm 0,05$	$0,20 \pm 0,03^*$	$0,87 \pm 0,15^{**}$	$0,13 \pm 0,05^{***}$ $p_{2-4} < 0,05$
Дисплазия эпителия СОЖ, баллы	$1,30 \pm 0,08$	$1,30 \pm 0,06^*$	$1,47 \pm 0,02^{**}$	$0,40 \pm 0,06^{***}$ $p_{2-4} < 0,05$
Эрозии эпителия СОЖ, баллы	$0,90 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,03^*$	$0,73 \pm 0,04^{**}$	$0,11 \pm 0,02^{***}$ $p_{2-4} < 0,05$
Очаговая гиперплазия желез, баллы	$0,80 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,04^*$	$0,71 \pm 0,05^{**}$	$0,04 \pm 0,05^{***}$ $p_{2-4} < 0,05$
Общее количество патологических признаков СОЖ	$5,40 \pm 0,07$	$4,50 \pm 0,07^*$	$5,07 \pm 0,09^{**}$	$3,47 \pm 0,09^{***}$ $p_{2-4} < 0,05$

Примечания: * $p_{1-2} < 0,05$; ** $p_{1-3} < 0,05$; *** $p_{3-4} < 0,05$.

- 2) восстановление структуры желез, которые не претерпели атрофии (на 1,15 балла против 0,38 балла);
- 3) усиление очаговой гиперплазии (пролиферации) железистого эпителия как признак морфологического восстановления эпителия (0,67 балла во 2-й группе против 0,50 – в 1-й);
- 4) уменьшение признаков дисплазии эпителия во 2-й группе пациентов составило 1,07 балла против полного отсутствия положительной динамики дисплазии эпителия в 1-й группе.

Суммарная динамика улучшения морфологического состояния СОЖ в 1-й группе пациентов составила 0,9 балла против 1,6 балла в группе пациентов, где применяли в лечении курс Доктовита ($p < 0,05$), считая за один балл каждый имеющийся патологический морфологический признак, обнаруженный в ходе исследования. Таким образом, морфологические улучшения в 1-й группе произошли на 17%, а в группе с Доктовитом – на 32% ($p < 0,05$), что объективизировало клинически полученные данные об эффективности и целесообразности использования Доктовита в комплексном лечении и реабилитации пациентов с ХП в сочетании с ХГ.

Таким образом, существенное уменьшение лимфогистиоцитарной инфильтрации СОЖ, восстановление структуры желез, которые не претерпели атрофии, усиление очаговой гиперплазии (пролиферации) железистого эпителия как признаки морфологического восстановления эпителия, уменьшение признаков дисплазии эпителия против полного отсутствия положительной динамики дисплазии эпителия в группе пациентов, получавших стандартное лечение ХП и ХГ, являются четкими и достоверными признаками эффективности использования витаминного препарата Доктовит в комплексной терапии ХГ, ассоциированного с *H. pylori*, которые свидетельствуют о целесообразности использования данного препарата для восстановления СОЖ, что является основой для эффективной канцеропревенции.

■ ВЫВОДЫ

1. Доказана эффективность обоих лечебных комплексов для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы по динамике содержания фекальной α -эластазы-1, которая была статистически достоверно выше при использовании программы с включением Доктовита: соответственно 28,12% против 20,74% ($p < 0,05$).
2. Суммарная динамика улучшения морфологического состояния слизистой желудка в 1-й группе пациентов составила 0,9 балла против 1,6 балла во 2-й группе пациентов, что составило соответственно 17% и 32% ($p < 0,05$), а это объективизировало клинические данные об эффективности и целесообразности использования Доктовита (комбинации декспантенола (провитамина B_5) и метилметионина (витамина U)) по предложенной схеме в комплексном лечении и реабилитации пациентов с хроническим панкреатитом в коморбидности с *H. pylori*-ассоциированным эрозивным ХГ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Babinets L., Halabitska I., Kotsaba Y. (2018) The effect of the proteolysis system activity on the trophological status of patients with osteoarthritis and exocrine insufficiency of the pancreas. *Wiadomości Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*; 71 (2 pt 1), pp. 273–276.
2. Caughey G.E., Roughead E.E. (2017) Multimorbidity research challenges: where to go from here? *Journal of Comorbidity*, 1, pp. 8–10.
3. Forman D., Burley V.J. (2016) *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 20 (4), pp. 633–49.
4. Forsmark C.E. (2018) The early diagnosis of chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 6 (12), pp. 1291–3. doi: 10.1016/j.cgh.2008.08.008.
5. Gupta A.R., Forsmar C.E. (2014) Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.*, 30 (5), pp. 500–5. doi: 10.1097/MOG.0000000000000094.
6. Hernandez G., Luo T., Javed T.A. (2020) Pancreatitis is an FGF21-deficient state that is corrected by replacement therapy. *Sci. Transl. Med.*, Jan. 8. doi: 10.1126/scitranslmed.aay5186.
7. Babinets L., Shaihen O., Homyn H., Halabitska I. (2019) Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiadomości Lekarskie*, vol. LXXII, no 4.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A.; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel (2017) Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66 (1), pp. 6–30.
9. Manohar M., Verma A.K., Venkateshaiah S.U., Sanders N.L., Mishra A. (2017) Pathogenetic mechanisms of pancreatitis. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, 8 (1), pp. 10–25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10.
10. Park W.G. (2019) Election year fever? Voting on EUS criteria for chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.*, 69 (7), pp. 1262–3.
11. Rodrigues-Pinto E., Caldeira A., Soares J.B., Antunes T., Carvalho J.R., Costa-Mala J. (2019) Clube Portugues do Pancreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part 1) GE Port. *J Gastroenterol.*, 26 (5), pp. 346–55. doi: 10.1159/000497388.
12. Seo J.W., Park J.Y., Shin T.S., Kim J.G. (2019) The analysis of virulence factors and antibiotic resistance between *Helicobacter pylori* strains isolated from gastric antrum and body. *BMC Gastroenterol.*, 19 (1): 140.
13. UT Southwestern Medical Center (2020) Could pancreatitis be a stress hormone deficiency? *ScienceDaily*, Jan. 8.
14. Whitcomb D.C. (2015) Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.*, 1, pp. 46–52.
15. Whitcomb D.C., Yadav D., Adam S., Hawes R.H., Brand R.E., Anderson M.A. (2018) Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatol.*, 8 (4–5), pp. 520–31. doi: 10.1159/000152001.

Подана/Submitted: 12.07.2021

Принята/Accepted: 10.08.2021

Контакты/Contacts: lilyababinets@gmail.com, iragoriana@gmail.com