



В. М. Чернобровий¹, О. І. Черноброва²

¹ Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

² Медичний центр «Гормонія», Вінниця

Взаємозв'язок інфекції *Helicobacter pylori*, цукрового діабету 2 типу та ожиріння: інтригуючі питання, які варті обговорення

Результати вивчення *H. pylori*-інфікованості, її поширення, значення в діагностиці та лікуванні при екстрагастральних захворюваннях, а саме при цукровому діабеті 2 типу з абдомінальним ожирінням, метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю, є суперечливими та потребують подальшого дослідження. Переважає думка, що *H. pylori*-інфікованість у хворих на цукровий діабет 2 типу має більшу поширеність та корелює з тривалістю захворювання, наявністю симптомів диспепсії, серцево-судинної патології, вегетативної невропатії, а також з віком, статтю, індексом маси тіла, артеріальним тиском, рівнем глюкози натще та вмістом глікованого гемоглобіну (HbA1c). Причинно-наслідковий зв'язок між *H. pylori*-інфікуванням і цукровим діабетом є предметом дискусії, тому необхідно провести додаткові дослідження впливу *H. pylori*-інфекції на цукровий діабет 2 типу та оцінки тривалої вигоди ерадикації *H. pylori* для профілактики прогресування діабету. Всебічний аналіз основних складових сучасних схем ерадикації *H. pylori*, зокрема ефективності інгібіторів протонної помпи, є важливим для розуміння ефективності ерадикації *H. pylori*. Згідно із сучасними рекомендаціями (Маастрихт V) пріоритет слід віддавати, зокрема, езомепразолу («Езолонг»). Це пов'язано з тим, що метаболізм езомепразолу значно менше залежить від фармакогенетики ізоферментів (CYP2C19 та CYP3A4) цитохрому P450. Езомепразол має достатню кислотоінгібувальну ефективність, особливо в підвищених (подвійних стандартних) дозах двічі на добу згідно з вимогами Маастрихту V, що є важливою складовою сучасних схем ерадикації *H. pylori*.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, цукровий діабет, ерадикація *H. pylori*, езомепразол.

Helicobacter pylori-інфікованість при пептичних (кислотозалежних) езофагогастроуденальних захворюваннях (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), ерозивно-виразкові ушкодження тощо) добре вивчено [37, 89]. Сучасні схеми ерадикації *H. pylori* опрацьовано відповідно до вимог та положень Маастрихтського консенсусу V [71]. Однак результати вивчення поширення *H. pylori*-інфікованості, значення в діагностиці та лікуванні при екстрагастральних захворюваннях є суперечливими і потребують подальшого дослідження, зокрема взаємозв'язок з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, абдомінальним ожирінням, метаболічним синдромом (МС) та інсулінорезистентністю (ІР).

Дані про поширеність *H. pylori*-інфекції при ЦД – суперечливі [35]. За даними А. М. Мкрту-

мяна та співавт. [9], при асоціації хронічного гастриту та ЦД 2 типу вона становить 87,5 %, а при поєднанні виразкової хвороби шлунка і ЦД 2 типу – 92,1 %. М. А. Бичков та співавт. [2] при дослідженні хворих на ЦД 2 типу, які мали скарги з боку травного каналу, встановили, що *H. pylori*-інфікованість спостерігалась у 34 % хворих. За даними В. Ю. Коваль [5], у хворих на ЦД у поєднанні з еритематозно-ерозивною гастропатією *H. pylori*-інфікованість було виявлено у 35 % хворих на ЦД 1 типу та у 77 % хворих на ЦД 2 типу.

Є думка про більшу поширеність *H. pylori*-інфекції у хворих на ЦД 1 та 2 типу, яка корелює з тривалістю ЦД, наявністю симптомів диспепсії, серцево-судинної патології, вегетативної невропатії, а також з віком, статтю, індексом маси тіла (в огрядних пацієнтів жіночої статі середнього віку з тривалим ЦД), артеріальним тиском, рів-

нем глюкози натще, вмістом глікованого гемоглобіну (HbA1c) [19, 20, 33, 104]. Це пов'язується зі зниженою моторикою шлунка та порушеннями неспецифічного імунітету. X. Zhou та співавт. [111] у метааналізі за участю 14 080 пацієнтів (41 дослідження) констатували збільшення поширеності *H. pylori*-інфекції у хворих на ЦД 2 типу. Аналогічні результати отримали й інші автори [16, 33, 90, 95]. A. Vener та співавт. [20] повідомляють про значно більшу поширеність *H. pylori*-інфікування у хворих на ЦД 2 типу, що пояснюється погіршенням стану клітинного та гуморального імунітету у цих хворих, пригніченням моторики шлунково-кишкового тракту, автономною гастродуоденонейропатією з посиленою бактеріальною колонізацією та підвищенням секреції прозапальних цитокінів. Ці автори встановили, що збільшення титру антитіл до інфекції *H. pylori* (IgA > 250 од.) у діабетиків становило 63,3%, тоді як у осіб без діабету – 48,1% ($p < 0,001$). Аналогічна ситуація спостерігалась щодо титру антитіл IgG (> 300 од.), зокрема *H. pylori*-інфекцію було виявлено у 76,7% хворих на ЦД і у 64,8% осіб без діабету ($p = 0,009$). Автори запропонували гіпотезу, згідно з якою наведені дані є наслідком імунних порушень, гастропарезу, порушень секреції хлористоводневої кислоти (ахлоргідрія) та великої секреції прозапальних цитокінів.

X. Nap та співавт. [43], дослідивши 30 810 осіб з використанням сечовинного дихального тесту та логістичної регресії з багатофакторною поправкою, дійшли висновку, що серед пацієнтів з гелікобактерною інфекцією більше поширений ЦД 2 типу (21,3% проти 20,2%; $p = 0,026$). *H. pylori*-інфікування було пов'язане з вищим ризиком розвитку ЦД 2 типу (відношення шансів (ВШ) – 1,08; 95% довірчий інтервал (ДІ) – 1,02–1,14; $p = 0,008$). Пацієнти з гелікобактерною інфекцією порівняно з контрольною групою (без *H. pylori*-інфекції) мали нижчий вміст холестерину ліпопротеїнів високої густини ($p < 0,0001$), вищий рівень артеріального тиску ($p < 0,001$), загального холестерину, HbA1c та глюкози в крові натще ($p < 0,0001$). Однак інші автори [91] не підтвердили ці дані. Так, D. A. DeLuis та співавт. [29] повідомили про нижчу частоту *H. pylori*-інфекції у пацієнтів з тривалим ЦД і багаторазовим застосуванням антибіотиків в анамнезі.

R. Jmaа та співавт. [57] у дослідженні типу «випадок – контроль», проведеному із січня 2006 р. до грудня 2010 р., не виявили відмінності в поширеності *H. pylori*-інфекції у діабетиків та недіабетиків. Поширеність метаплазії та атрофії слизової оболонки шлунка в досліджуваних групах була однаковою, але частота рефлюкс-

езофагітів була вищою в групі пацієнтів з ЦД, що пояснюється частими функціональними порушеннями стравоходу і спорожнення шлунка через діабетичну нейропатію.

Наявність причинно-наслідкового зв'язку між *H. pylori*-інфікуванням і ЦД – питання, яке варте обговорення [12, 45]. Порушення діабет-індукованого клітинного та гуморального імунітету може підвищити чутливість індивідуума до гелікобактерної інфекції [22]. Окрім того, зниження діабет-індукованої шлунково-кишкової моторики і секреції хлористоводневої кислоти може призвести до патогенної колонізації *H. pylori* [56]. Деякі дані вказують на тісний зв'язок між *H. pylori*-інфікованістю та захворюваністю на ЦД 2 типу [45] з IP на тлі хронічного запалення, притаманного *H. pylori*-індукованому гастриту. Окрім того, *H. pylori*-інфекція корелює з наявністю численних діабетичних ускладнень атеросклерозу у вигляді нейропатії та нефропатії [101].

За деякими даними [56, 111], хворі на ЦД, особливо 2 типу, мають підвищену схильність до інфікування *H. pylori*. G. H. Yang та співавт. [107] у дослідженні з участю 1285 осіб віком від 19 до 85 років з використанням χ^2 -тесту дисперсійного аналізу вивчили вплив *H. pylori*-інфекції на ризик розвитку діабету та предіабету. Автори встановили, що інфекція *H. pylori* прямо пропорційно корелювала (ВШ 1,42; 95% ДІ 1,1–2,1) з ЦД, чоловічою статтю, артеріальною гіпертензією та холестерином ліпопротеїнів низької та високої густини, але такого взаємозв'язку не спостерігалось у разі наявності предіабету. A. M. Mkrtumyan та співавт. [9] виявили кореляційну залежність між ступенем інфікованості *H. pylori* та тривалістю захворювання на ЦД ($r = +0,84$; $p < 0,05$). A. Vener та співавт. [20] повідомили, що *H. pylori*-інфікованість була значно вищою у хворих на ЦД у поєднанні з ожирінням. В. Ю. Коваль [3] зазначила, що наявність гелікобактерної інфекції у хворих на ЦД 1 та 2 типу негативно впливає на термін компенсації при лікуванні ЦД. *H. pylori*-інфекція може затримати спорожнення шлунка і таким чином вплинути на глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД 2 типу [76]. Однак у дослідженні K. L. Jones та співавт. [58] виявлено, що *H. pylori*-інфекція не впливала на швидкість спорожнення шлунка у хворих на ЦД. Є припущення, що уповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка внаслідок автономної нейропатії призводить до *H. pylori*-колонізації слизової оболонки шлунка у хворих на ЦД 2 типу.

S. A. Hamed та співавт. [42] дослідили зв'язок між ЦД 2 типу, судинними ускладненнями та

H. pylori-інфекцією, зокрема товщина комплексу інтима — медіа сонної артерії була значно вищою у *H. pylori*-інфікованих пацієнтів, а вміст біомаркерів запалення (інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлини α (ФНП- α)) корелювали з *H. pylori*-інфекцією. Таким чином, ІР, прогресуючий атеросклероз, серцево-судинні захворювання та *H. pylori*-інфікованість є взаємопов'язаними ланками патогенезу зазначеної патології. R. P. Agrawal та співавт. [16] наголошують на існуванні вираженого взаємозв'язку між інфікуванням *H. pylori* та наявністю діабетичної ретинопатії, діабетичної невропатії та нефропатії.

Z. Dogan та співавт. [34] показали, що *H. pylori*-інфекція має різні екстрагастроінтестинальні вияви, зокрема ІР, ЦД та МС, спричинені системним запаленням та змінами лептин-грелінового співвідношення, що впливає на глікемічний контроль.

Зв'язок між *H. pylori*-інфікованістю та ЦД 2 типу є предметом дискусій, тому потрібні подальші дослідження, щоб з'ясувати відповідні механізми та медіатори. Виправданими є дослідження впливу *H. pylori*-інфекції на ЦД 2 типу та оцінка тривалої користі ерадикації *H. pylori* для профілактики прогресування діабету.

У сучасній міждисциплінарній гастроентерології інтерес становлять дослідження взаємозв'язку між ожирінням та *H. pylori* [6, 11, 44, 69, 109]. Ожиріння супроводжується мутацією лептин-рецепторів та втратою чутливості гіпоталамічних центрів до дії цього гормону (лептинорезистентність). При ожирінні концентрація лептину підвищена, але це не супроводжується адекватною реакцією зі зменшенням вживання їжі і збільшенням енерговитрат [110]. Відчуття ситості пов'язане також з глюкозо-інсуліновим механізмом, коли постпрандіальна глікемія стимулює секрецію інсуліну — чинника досягнення відчуття ситості, яке спотворюється при ІР, притаманній ожирінню [110]. Контрлептиновим гормоном є грелін («гормон голоду»), збільшення якого в крові впливає на гіпофіз, спричиняючи відчуття голоду та стимулюючи апетит [99]. Антагоністами греліну, окрім лептину, є глюкагоноподібний пептид-1 [8].

Колонізація слизової оболонки шлунка *H. pylori*, особливо при її персистенції та хронічному перебігу, може спричинити зміну співвідношення вмісту греліну та лептину, енергетичного обміну, а отже, призвести до накопичення надлишкової маси тіла і виникнення ожиріння [8, 54]. Н. Г. Вирстюк та співавт. [3] установили, що між ступенем *H. pylori*-інфікування та вмістом лептину в сироватці крові у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки існує обернено

пропорційна кореляція. Очевидно, що *H. pylori*-статус впливає на вміст лептину [84]. Існує припущення, що зниження апетиту є характерним на тлі персистенції *H. pylori*-інфекції. Зокрема встановлено обернено пропорційну кореляцію між вмістом греліну і рівнем антитіл до *H. pylori* [53].

T. Kamada та співавт. [60] запропонували гіпотезу, згідно з якою шлункова колонізація *H. pylori* супроводжується зниженням циркулюючих рівнів лептину і греліну. Зокрема *H. pylori*-колонізація була пов'язана зі зниженням рівня циркулюючого лептину. Характерно, що грелін, наявний у шлунковому соку, мав виражену кореляцію з внутрішньошлунковим рН. P. L. Jeffrey та співавт. [55], L. Pacifico та співавт. [78], J. Roper та співавт. [84] показали, що *H. pylori*-індукований гастрит може потенційно впливати на секрецію лептину, греліну, гастрину та соматостатину [61], які своєю чергою впливають на схильність до діабету. Гастрин стимулює вивільнення інсуліну [79], а зміни концентрації лептину і греліну впливають на ожиріння, чутливість до інсуліну та гомеостаз глюкози [98].

Гелікобактерна інфекція погіршує продукцію греліну [77] і підвищує вміст лептину. Високий рівень останнього може погіршити секрецію інсуліну та індукувати апоптоз β -клітин [70, 102]. Інсулін-продукуючі панкреатичні β -клітини особливо сприйнятливі до пошкодження запаленням та оксидативного стресу, тому, ймовірно, що запалення, індуковане *H. pylori*, призводить до дефіциту секреції інсуліну [48].

У дослідженні, проведеному G. N. Ioannou та співавт. [52], не було виявлено жодного зв'язку між *H. pylori*-серопозитивністю, або Саg-А-статусом, та патологічним ожирінням. Не існує чітких доказів наявності зв'язку між ожирінням та інфекцією *H. pylori*. Це питання потребує додаткового вивчення.

H. pylori-інфекція значною мірою впливає на щоденний рівень глюкози крові у пацієнтів з ЦД 2 типу [66, 103]. У дослідженні J. Vafaieimanesht та співавт. [94] гелікобактерна інфекція розглядається як чинник модуляції глікемічного профілю, розвитку дисліпідемії та атеросклерозу і може мати значення для розуміння патогенезу МС. Y. Chen та співавт. [25] у двох великих національних програмах досліджень отримали дані для розуміння зв'язку між поширеністю *H. pylori*-інфекції і середнім рівнем HbA1c. Зокрема гелікобактерна серопозитивність була пов'язана з рівнем HbA1c та індексом маси тіла вище за середнє значення, особливо в осіб віком понад 18 років [25, 51]. У дослідженні M. C. Hsieh та співавт. [48] встановлено, що високий рівень

HbA1c, зниження секреції інсуліну, а також більша поширеність ЦД 2 типу були статистично значущо пов'язані з хронічною інфекцією *H. pylori*. У 2060 хворих на ЦД у китайській популяції вміст HbA1c був значно вищим у інфікованих *H. pylori*, особливо у літніх пацієнтів [48]. Y. N. Dai та співавт. [28] у метааналізі з використанням версії програми ReviewManager 5.2 з оцінкою статистичної гетерогенності за допомогою тесту Cochran Q (11 досліджень з участю 513 хворих на ЦД) виявили значно нижчий рівень HbA1c у *H. pylori*-негативних пацієнтів порівняно з *H. pylori*-позитивними.

S. A. Polyzos та співавт. [81] за результатами аналізу дев'яти досліджень за участю 2120 осіб виявили вплив гелікобактерної ерадикації на IP. З використанням регресійного аналізу встановлено прямо пропорційний зв'язок між інфекцією *H. pylori* та IP (НОМА-IR). Подібні результати отримано іншими дослідниками [21, 73, 93, 96]. На думку авторів, науково аргументований взаємозв'язок між *H. pylori*-інфікуванням та IP дасть змогу з нових позицій розробити комплексне лікування ЦД.

Цитотоксин-асоційований ген А (CagA-позитивні штами *H. pylori*) має виражену кореляцію з хронічним гастритом та виразковою хворобою і здатний спричинити стійку системну запальну відповідь, збільшення пошкодження ендотелію судин, порушення глікемічного контролю у пацієнтів з ЦД. A. Ibrahim та співавт. [51] провели проспективне дослідження 98 пацієнтів з ЦД 2 типу та 102 осіб зі шлунковою диспепсією без ЦД. Виявлено статистично значущу відмінність за частотою мікроальбумінурії і глікемічного контролю у діабетиків, інфікованих та неінфікованих CagA-позитивними штамми *H. pylori*. Зокрема при CagA-позитивному статусі мікроальбумінурію було зареєстровано у 67,5% пацієнтів на відміну від 5% пацієнтів з CagA-негативним статусом. Автори дійшли висновку, що інфікування CagA-позитивними штамми *H. pylori* тісно пов'язане зі збільшенням кількості випадків мікроальбумінурії і незадовільним контролем глікемії у хворих на ЦД 2 типу, що збігається з даними інших авторів [31, 38].

Однак деякі дослідники [74] не виявили асоціацію між *H. pylori*-інфікованістю, IP та МС.

Фактори вірулентності *H. pylori* індукують синтез імунологічно активних клітин, які продукують цитокіни, ФНП- α , інтерферони, здатні впливати на структуру і функцію серцево-судинної, кровотворної, ендокринної та інших систем. CagA(120–145 кДа)-білок є антигеном, який може спричинити виражену запальну реакцію, посилити продукцію цитокінів (ФНП- α) та

IL-1, 6, 8 [27]. Підвищений рівень С-реактивного білка (С-РБ) пов'язаний саме з ожирінням, ЦД, ішемічною хворобою серця, тютюнопалінням. Гелікобактерний гастрит характеризується мононуклеарною інфільтрацією та гіперпродукцією прозапальних цитокінів (IL-1, С-РБ, IL-6, ФНП- α) [36], які можуть впливати на віддалені структури, зокрема підшлункову залозу.

Цукровий діабет, МС та ожиріння характеризуються м'яким (2–3-разовим) збільшенням циркулюючих цитокінів [24]. Існує сильний прямо пропорційний зв'язок між вмістом С-РБ і ризиком розвитку діабету [68]. Зокрема J. Spranger та співавт. [88] стверджують, що за підвищеним рівнем IL-6 можна спрогнозувати розвиток ЦД 2 типу, оскільки цей інтерлейкін відіграє певну роль у діабетогенезі. Збільшення продукції ФНП у жировій тканині може бути критичним механізмом, за допомогою якого жирові клітини індукують периферичну IP [47].

У дослідженні [56] не вдалося знайти значущий зв'язок між рівнем медіаторів запалення (С-РБ та IL-6), гелікобактерною інфекцією і ЦД.

Таким чином, дослідження взаємозв'язку медіаторів запалення, *H. pylori*-інфекції та ЦД 2 типу є актуальними.

Є обмежені суперечливі дані щодо впливу ерадикації *H. pylori* на метаболізм глюкози і чутливість до інсуліну [100, 106]. Жоден з міжнародних протоколів та настанов не містить рекомендації щодо ерадикації *H. pylori* у діабетиків, хоча є дані, що ерадикація *H. pylori* здатна запобігти прогресуванню МС та ЦД 2 типу [41, 80]. Дослідження [112] показали, що успішна ерадикація *H. pylori* може поліпшити середній рівень HbA1c і метаболічні порушення у пацієнтів з ЦД 2 типу, значно зменшує IP (НОМА-IR), рівень С-РБ [41] та мікроальбумінурію [108]. Однак є дані про відсутність впливу ерадикації *H. pylori* на середнє значення вмісту глюкози в крові натще, С-РБ, HbA1c і НОМА-IR [74, 97, 100].

Дослідження ефекту ерадикації *H. pylori* на НОМА-IR надало суперечливі результати [59, 92]. Автори [34] дослідили вплив успішної ерадикації *H. pylori* на IP у хворих з нормальною концентрацією глюкози в крові. За даними обстеження 370 хворих з успішною ерадикацією стверджується, що ерадикація позитивно впливає на IP у хворих з нормальною концентрацією глюкози. Метааналіз шести досліджень [28] з участю 325 хворих на ЦД 2 типу виявив значну відмінність у рівні глюкози в плазмі натще між *H. pylori*-позитивними і *H. pylori*-негативними пацієнтами. Ерадикація гелікобактерної інфекції протягом 3 міс спостереження не поліпшила глі-

кемічний контроль у хворих на ЦД 2 типу. Таким чином, необхідно провести додаткові дослідження зазначених причинно-наслідкових зв'язків.

D. Cohen та співавт. [26] зазначають, що успішна ерадикація *H. pylori* може сприяти втраті маси тіла та поліпшенню глікемічного контролю діабету. Однак є дані, що успішна ерадикація *H. pylori* значно збільшує частоту ожиріння у пацієнтів [17, 60], підвищуючи вміст греліну [75], що супроводжується підвищенням апетиту та зниженням вмісту лептину [67]. Таким чином, взаємозв'язок *H. pylori*-інфікування з організмом людини впливає на гормональні регулятори маси тіла (лептин-греліновий механізм) і може мати безпосереднє відношення до механізмів виникнення ожиріння, але цей патологічний процес недостатньо вивчено.

Деякі дослідників вивчали особливості ерадикації *H. pylori* у хворих на ЦД [1, 10]. A. Gasbarrini та співавт. [40] указують, що супутній ЦД 1 та 2 типу знижує ефективність антигелікобактерної терапії на 30 %, що, можливо, пов'язано з діабетичною ангіопатією, яка призводить до порушення абсорбції антибактеріальних препаратів. Окрім того, хворі на ЦД схильні до бактеріальних інфекцій, а отже, попередня антибіотикотерапія може сформувати резистентні штами *H. pylori*, тому при використанні антигелікобактерної терапії першої лінії її ефективність у хворих на ЦД 2 типу значно нижча, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$) [9]. Результати ерадикації *H. pylori* у хворих на ЦД значно гірші, ніж у пацієнтів, які не страждають на діабет [23]. Зокрема у метааналізі 16 статей (опублікованих до 2011 р.) у 371 діабетика та 281 недіабетика частота ерадикації за наявності ЦД становила 60,5 % (95 % ДІ 52,8–69,3 %) проти 79,3 % за його відсутності (95 % ДІ 68,1–91,3 %; $p = 0,03$) [23]. Однак ці дослідження були гетерогенними. Такого самого висновку дійшли S. Nogikawa та співавт. [46], провівши метааналіз 8 досліджень (693 обстежених, зокрема 273 хворих на діабет). Аналогічні результати отримали F. Sarmaz та співавт. [85], які, дослідивши 40 діабетиків і 40 недіабетиків під час ерадикації протягом 14 днів, установили, що частота ерадикації у хворих на ЦД становила 60,0 % проти 87,5 % у недіабетиків. За даними M. Sargun та співавт. [86], частота успішної ерадикації в групі хворих на ЦД дорівнювала 50 % проти 85 % у недіабетиків ($p < 0,001$), що дослідники пояснили наявністю у діабетиків мікроангіопатії судин шлунка, а також частим застосуванням антибіотиків в анамнезі через рецидивуючі бактеріальні інфекції, притаманні хворим на ЦД 2 типу. В дослідженні J. C. Delchier та

співавт. [30] суттєвих відмінностей в ефективності ерадикаційної терапії у хворих на ЦД 2 типу і без діабету не виявили. M. Abdullahi та співавт. [14] установили взаємозв'язок між низькою ефективністю антигелікобактерної терапії та ожирінням у пацієнтів без ЦД, що пояснили фармакокінетичними параметрами (збільшення об'єму розподілу), зокрема антибіотиків.

Важливим для розуміння ефективності ерадикації *H. pylori* є всебічний аналіз основних складових сучасних схем ерадикації. Зокрема йдеться про ефективність схем ерадикації, які містять інгібітор протонної помпи (ІПП).

У положенні 10 (робоча група «Лікування») узгоджувальної конференції щодо діагностики та лікування інфекції *H. pylori* [72] – Маастрихт V (2015) зазначено, зокрема, переваги езомепразолу щодо підвищення ефективності ерадикаційної терапії *H. pylori*. Так, наголошується, що застосування високих (подвійних) доз ІПП у схемах ерадикації *H. pylori* двічі на добу підвищує ефективність 3-компонентної терапії. У цьому положенні езомепразол названо препаратом вибору в Європі та Північній Америці, де переважають швидкі метаболізатори ІПП. Ефективність ерадикації *H. pylori* з використанням у схемі ерадикації ІПП та антибіотиків залежить від внутрішньошлункового рН. У кислому та слабокислому середовищі ($pH < 4,0$ та $pH = 4,0–6,0$) *H. pylori*-бактерії перебувають переважно у коковій формі і не здатні до реплікації, лише за умови $pH > 6,0$ спостерігається активна вегетація *H. pylori*-бактерій та їх реплікація, що значно збільшує чутливість до антибіотикотерапії, зокрема до амоксициліну та кларитроміцину. Таким чином, вираженість кислотоінгібувального ефекту ІПП розглядають як суттєвий чинник ефективності ерадикаційної терапії *H. pylori* в цілому.

Важливою проблемою сучасних схем ерадикації *H. pylori* є їх недостатня ефективність, зумовлена не лише зростаючою резистентністю до антибіотиків (кларитроміцину), а і неадекватним терапевтичним (кислотоінгібувальним) ефектом, який залежить від вибору та застосування ІПП у стандартній дозі [13]. Відповідно до рекомендацій Маастрихту-V, в яких зазначено переваги езомепразолу («Езолонг») в схемах ерадикації *H. pylori*, слід розглянути особливості фармакогенетики та генотипу ізоферментів цитохрому CYP2C19, CYP3A4 (генетичні мутації алелей), з якими пов'язують швидкий або навіть надшвидкий метаболізм ІПП у печінці (ефект «первинного проходження») [39, 49, 65]. Значна кількість європейців за фармакогенетикою належать до типу *homEM*, тобто є швидки-

ми метаболізаторами, в яких мутації в гені CYP2C19 немає («дикий» тип *1/*1), або до типу hetEM — проміжні метаболізатори, в яких мутація спостерігається в одному з алелів гена CYP2C19 (*1/*X). Якщо мутація має місце в обох алелях (тип RM, *X/*X), то це забезпечує повільніший метаболізм ІПП і, як наслідок, ефективніше пригнічення шлункової секреції в осіб з мутантним гомозиготним типом (RM) порівняно з носіями генотипів homEM та hetEM [4]. Генетичне дослідження генотипу CYP2C19 та CYP3A4 — надто дороге і тому має обмежене застосування. Для подолання неадекватного терапевтичного ефекту ІПП розглядають дозозалежність кислотосупресивного ефекту ІПП та використання підвищених (подвійних) доз ІПП. Припускають існування індивідуальної резистентності до ІПП з невідомих причин. Поліморфізм генотипів цитохрому P450 CYP2C19, CYP3A4 не дає змоги з точністю спрогнозувати ефективність ІПП, а також передбачає ймовірність резистентності до ІПП. Звертається увага на недостатній кислотосупресивний ефект ІПП у гомозиготних активних метаболізаторів [87].

Езомепразол, на відміну від ІПП першої генерації [7], як моноізомер, має відмінні шляхи метаболізму, що є його перевагою. Відомо, що езомепразол та R-ізомер омепразолу біотрансформуються двома ізоформами цитохрому P450 — CYP2C19 та CYP3A4. Метаболіти, які утворюються при «першому проходженні», неактивні та елімінуються організмом. Важливе значення має те, що взаємодія ферменту та субстрату стереоселективна. S-ізомер та R-ізомер омепразолу по-різному впливають на цитохром P450. Частка езомепразолу, який метаболізується CYP2C19 (73 %), значно менший, ніж у R-ізомеру [15]. Як результат, кліренс езомепразолу нижчий, ніж у омепразолу та R-ізомеру, що сприяє підвищенню біодоступності езомепразолу порівняно з омепразолом. Таким чином, значно більша частка кожної дози езомепразолу («Езолонг») зберігається в загальному кровоплинні після метаболізму «першого проходження» і, відповідно, досягає H^+/K^+ -АТФази парієтальних клітин (вираженість кислотоінгібувального ефекту).

Порівняльний аналіз [64] кислотоінгібувальної ефективності ІПП, за даними добового внутрішньошлункового рН та метааналізу, становить 0,23, 0,90, 1,0, 1,60 та 1,82 відповідно для пантопразолу, лансопразолу, омепразолу, езомепразолу та рабепразолу. Цю порівняльну оціночну шкалу слід застосовувати з обережністю, оскільки в метааналізі було задіяно обмежений діапазон. В азіатських країнах поширення CYP2C19

з повільним метаболізмом ІПП становить 20 %, що суттєво більше порівняно з 3 % у кавказців [32]. Таким чином, щоб адекватно зрозуміти особливості кислотоінгібувальної дії ІПП, слід принаймні знати індивідуальний генотип CYP2C19, а у більшості досліджень визначення генотипу CYP2C19 взагалі не проводили. Особливості кислотоінгібувальної ефективності ІПП слід розглядати не лише в межах клінічних груп «здорові волонтери», «хворі на пептичну гастродуоденальну виразку», «хворі на GERX», а і в межах однієї етнічної групи (наприклад, африканці, азіати, кавказці). Кислотоінгібувальна дія 5 субстанцій ІПП залежить від функції і генотипу ензиму цитохрому P450 CYP2C19, що, зрештою, визначає фармакокінетику ІПП. Таким чином, генотип пацієнта щодо цитохрому P450 є чинником дози препарату, яку слід застосувати для кислотоінгібувальної фармакотерапії.

Езомепразол («Езолонг»), як лівообертаючий стереоізомер омепразолу, внаслідок інгібувальної дії на CYP2C19, має високу метаболічну резистентність та більшу біодоступність [63]. Припускають, що езомепразол перетворює фенотип «швидкого метаболізатора» на фенотип «повільного», що забезпечує ефективний контроль внутрішньошлункового рН, коли ефект препарату стає вираженим та стабільним.

Генетичний поліморфізм ферменту CYP2C19 [50] зумовлює швидкий метаболізм ІПП, езомепразолу (70 % кавказців), проміжний (20 % кавказців) і повільний (2,5 % кавказців). Пероральні дози езомепразолу (20 та 40 мг) підтримують внутрішньошлунковий рН вище 4,0 значно довше, ніж пероральні дози омепразолу (20 та 40 мг) [82, 83]. Мутації в гені CYP2C19 суттєво впливають на фармакокінетику ІПП. Серед кавказького населення 60–70 % не мають мутацій у гені CYP2C19 (гомозиготні метаболізатори), 30–40 % мають точкову мутацію в одній алелі гена CYP2C19 (гетерозиготні метаболізатори), 2–5 % — мутацію в обох алелях гена CYP2C19 (повільні метаболізатори). Фармакокінетика езомепразолу («Езолонг») менш залежна від поліморфізму CYP2C19 порівняно з омепразолом [18, 105]. Важливим є питання щодо застосування великих доз для всіх кавказьких пацієнтів, які мають швидкий тип метаболізму.

Переваги кислотоінгібувальної ефективності езомепразолу доведено за допомогою внутрішньошлункового рН [62], коли вивчали 14-годинний денний період щодо кислотоінгібувальної ефективності езомепразолу в дозі 20 мг порівняно з омепразолом, пантопразолом та лансопразолом на 5-ту добу лікування. Геометричні

середні показники (95 % ДІ) для езомепразолу в дозі 20 мг були такими: 1,45 % (1,14–1,85 %; $p = 0,003$) порівняно з омепразолом у дозі 20 мг, 2,50 % (2,01–3,11 %; $p < 0,0001$) порівняно з пантопразолом у дозі 20 мг, 1,69 % (1,46–1,97 %; $p < 0,0001$), 1,89 % (1,05–3,37 %; $p = 0,03$) порівняно з лансопразолом у дозі 15 мг. Кислотоінгібувальний ефект езомепразолу в дозі 20 мг був у 1,5–2,5 разу вищим, ніж у інших ІПП (омепразол, пантопразол, лансопразол). Аналіз індивідуальної кислотоінгібувальної дії ІПП показав, що найкращу дію (триваліший період з внутрішньошлунковим $\text{pH} > 4,0$) у 14-годинний денний період було досягнуто при лікуванні езомепразолом у дозі 20 мг порівняно з омепразолом у дозі 20 мг (75 % проти 25 %; $p = 0,0027$), пантопразолом у дозі 20 мг (97 % проти 3 %; $p < 0,0001$) та лансопразолом у дозі 15 мг (86 % проти 14 %; $p < 0,0001$) та 69 % проти 31 %; $p = 0,0499$).

Фармакопрепарат «Езолонг» у таблетках (езомепразол 20 або 40 мг + натрію гідрокарбонат 1080 мг) містить гранули, вкриті оболонкою, резистентною до дії шлункового соку. Окрім того, «Езолонг» за рахунок антацидного ефекту гідрокарбонату натрію миттєво підвищує pH і, таким чином, захищає езомепразол від руйнуючої дії хлористоводневої кислоти. «Езолонг», завдяки «технології негайного вивільнення» (подвійний механізм дії – нейтралізація та пригнічення секреції НСІ), можна використати в клінічних ситуаціях, які потребують прискорення – пролонгації кислотосупресивної дії та абсорбції препарату з досягненням пікових концентрацій в плазмі крові через 30 хвилин (антацидний та прискорюючий моторно-евакуаторну функцію шлунка ефекти натрію гідрокарбонату), починаючи з першої години після перорального прийому (загроза стравохідно-шлунково-дуоденальних кровотеч при секреторно-моторних кризах у хворих на пептичні ерозивно-виразкові ушкодження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки, потреба попередження

феномену «нічного кислотного прориву», коморбідна та геріатрична патологія, необхідність швидкого усунення печії, регургітації, наприклад, при ГЕРХ, а також у разі невідкладної диференційної діагностики стенокардії та гострого коронарного синдрому з печією) [13]. Таким чином, дані щодо поширення *H. pylori*-інфікування та ефективності ерадикації у хворих на ЦД, зокрема 2 типу, є суперечливими і потребують подальших досліджень.

Висновки

Дані про поширеність *H. pylori*-інфекції та її зв'язок з ЦД 2 типу, абдомінальним ожирінням, МС та ІР є суперечливими і потребують подальшого вивчення. Переважає думка про значно більше поширення та агресивність *H. pylori*-інфекції за даного патерну патології.

Дані щодо ефективності сучасних схем ерадикації *H. pylori* (Маастрихт IV і V) при ЦД 2 типу в поєднанні з абдомінальним ожирінням, МС та ІР обмежені, суперечливі та потребують подальшого вивчення. Переважає думка про значно меншу ефективність ерадикації *H. pylori* за даного патерну патології.

У сучасних схемах ерадикації *H. pylori* (Маастрихт V) пріоритет у комплексній терапії (ІПП + антибіотики) слід віддавати езомепразолу («Езолонг»), метаболізм якого значно менше залежить від фармакогенетики ізоферментів (CYP2C19 та CYP3A4) цитохрому P450. Окрім того, «Езолонг» має переваги щодо прискорення – пролонгації кислотосупресивної дії (антацидний та прокінетичний ефект натрію гідрокарбонату), починаючи з першої години після перорального прийому за рахунок «технології негайного вивільнення», і таким чином забезпечує кращу кислотоінгібувальну ефективність (особливо в підвищених (подвійних стандартних) дозах двічі на добу згідно з вимогами Маастрихту V, що є важливою складовою загальної ефективності сучасних схем ерадикації *H. pylori*).

Фінансове забезпечення науково-дослідної роботи здійснювало ТОВ «Органосін ЛТД».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту – В. Ч.; збір матеріалу – О. Ч.; опрацювання даних, написання тексту – В. Ч., О. Ч.

Зі списком літератури можна ознайомитися на сайті журналу.

В. Н. Чернобровый¹, Е. И. Чернобровая²

¹ Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

² Медицинский центр «Гормония», Винница

Взаимосвязь инфекции *Helicobacter pylori*, сахарного диабета 2 типа и ожирения: интригующие вопросы, требующие обсуждения

Результаты изучения *H. pylori*-инфицированности, ее распространения, значение в диагностике и лечении при экстрагастральных заболеваниях, а именно при сахарном диабете 2 типа с абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью, противоречивы и требуют дальнейшего исследования. Преобладает мнение, что *H. pylori*-инфицированность у больных сахарным диабетом 2 типа имеет большую распространенность и коррелирует с длительностью заболевания, наличием симптомов диспепсии, сердечно-сосудистой патологии, вегетативной невропатии, а также с возрастом, полом, индексом массы тела, артериальным давлением, уровнем глюкозы натощак и содержанием гликированного гемоглобина (HbA1c). Причинно-следственная связь между *H. pylori*-инфицированием и сахарным диабетом является предметом научной дискуссии, поэтому необходимо провести дополнительные исследования влияния *H. pylori*-инфекции на сахарный диабет 2 типа и оценки долгосрочной выгоды эрадикации *H. pylori* для профилактики прогрессирования диабета. Всесторонний анализ основных составляющих современных схем эрадикации, в частности эффективности ингибиторов протонной помпы, является важным для понимания эффективности эрадикации *H. pylori*. Согласно последним рекомендациям (Маастрихт V) приоритет следует отдавать, в частности, эзомепразолу («Эзолонг»). Это связано с тем, что метаболизм эзомепразола значительно меньше зависит от фармакогенетики изоферментов (CYP2C19 и CYP3A4) цитохрома P450. Эзомепразол имеет достаточную кислотоингибирующую эффективность, особенно в повышенных (двойных стандартных) дозах два раза в сутки в соответствии с требованиями Маастрихта V, что является важной составляющей современных схем эрадикации *H. pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, сахарный диабет, эрадикация *H. pylori*, эзомепразол.

V. M. Chernobrovyi¹, O. I. Chernobrova²

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

² *Hormonia* Medical Center, Vinnytsya

The relationship between *Helicobacter pylori* infection, type 2 diabetes mellitus and obesity: intriguing questions worthy of discussion

The results of the study of *H. pylori* infectivity, its extension, its importance in the diagnosis and treatment of extragastric diseases, namely, type 2 diabetes mellitus (DM 2) with abdominal obesity, metabolic syndrome and insulin resistance in the literature are limited, controversial and need further research. The prevailing opinion is that *H.p.*- infectivity in the DM 2 patients is more prevalent and correlates with the duration of the disease, the presence of symptoms of dyspepsia, cardiovascular disease, autonomic neuropathy, as well as with age, sex, body mass index, blood pressure, level of glucose onset and glycosylated hemoglobin (HbA1c). The causal-resulting relationship between *H. pylori* infection and diabetes mellitus is the subject of scientific discussion, and further researches are needed on the impact of *H. pylori* infection on the DM 2 and on the evaluation of the long-term benefits of *H. pylori* eradication to prevent the progression of diabetes. A comprehensive analysis of the main components of modern eradication schemes, particularly the analysis of the PPIs' efficiency, is important in understanding the effectiveness of the *H. pylori* eradication. According to the latest recommendations (Maastricht V), priority is given to PPI in particular esomeprazole (*Ezolong*). This is due to the fact that the metabolism of esomeprazole is significantly less dependent on the pharmacogenetics of isoenzymes (CYP2C19 and CYP3A4) by cytochrome P450. Thus, esomeprazole has sufficient acid-inhibiting efficacy (especially in elevated — double standard doses twice a day in accordance with the requirements of Maastricht V) and is an important component of modern eradication schemes of *Helicobacter pylori*.

Key words: *Helicobacter pylori*, diabetes mellitus, *H. pylori* eradication, esomeprazole. □

Контактна інформація

Чернобровий Вячеслав Миколайович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої та сімейної медицини 21027, м. Вінниця-27, а/с 3008. E-mail: pavlova1963@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 2 вересня 2017 р.