

Вплив ерадикації *Helicobacter pylori* на компоненти метаболічного синдрому

Influence of *Helicobacter pylori* eradication on the metabolic syndrome components

І.В. Чопей, Я.О. Михалко, К.І. Чубірко, М.М. Гечко, А.В. Варваринець, С.С. Ханенко, В.М. Канчій

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Інститут післядипломної та доуніверситетської підготовки, кафедра терапії та сімейної медицини, м. Ужгород

РЕЗЮМЕ

В статті наведено результати дослідження, в якому вивчався вплив успішної ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* на основні біохімічні маркери метаболічного синдрому. Було встановлено, що успішна антигелікобактерна терапія у хворих на метаболічний синдром супроводжувалася статистично вірогідним покращенням вуглеводного та ліпідного обмінів, функціонального стану печінки, зниженням рівня hsCRP.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метаболічний синдром, інфекція *Helicobacter pylori*, вуглеводний обмін, ліпідний обмін, функціональний стан печінки

SUMMARY

The article presents the results of a study that describes the impact of successful *Helicobacter pylori* infection eradication on the main biochemical markers of metabolic syndrome. It was found that successful anti-helicobacter therapy in patients with MS was accompanied by statistically significant improvement in carbohydrate and lipid metabolism, the liver functional state, lowering hsCRP levels.

KEY WORDS: metabolic syndrome, helicobacter pylori infection, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, liver functional state

Wiad Lek 2014, 67 (2), cz. II, 226-229

ВСТУП

На сьогоднішній день метаболічний синдром (МС) є надзвичайно актуальною проблемою. Це складний симптомокомплекс, в основі якого лежить інсулінорезистентність (ІР) та порушення розподілу і функції жирової тканини. Відомо, що наявність МС є фактором ризику виникнення різного роду ускладнень. Зокрема, у хворих на МС достовірно частіше трапляються рак грудної залози [1, 9], колоректальний рак [20], неалкогольна жирова хвороба печінки [3, 4], ймовірність розвитку інфаркту міокарда зростає у 2,2 – 2,7 разу незалежно від регіону проживання та етнічної належності пацієнтів [19], ішемічного інсульту – в 2 рази [23], ризик фібриляції передсердь – у 4,4 разу [2, 18]. Практично нема такого органу чи системи організму, які б залишалися інтактні за наявності МС. В той же час активно триває пошук етіологічних чинників, які можуть мати значення у виникненні МС.

Останнім часом з'явилися повідомлення про можливу роль інфекції *Helicobacter pylori* (НР) у розвитку та прогресуванні МС, причому дані різних авторів мають часом контрверсійний характер. Так, за деякими даними, наявність НР тісно асоційована з МС як у чоловіків, так і у жінок [22]. Інші автори вказують на важливу роль інфекції НР у розвитку не тільки інсулінорезистентності

[6, 7, 11-16, 21], а й артеріальної гіпертензії, зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та підвищення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [14]. Виявлено також позитивний вплив ерадикаційної терапії на стан інсулінорезистентності, перебіг цукрового діабету 2-го типу, атерогенний ліпідний дисбаланс та субклінічне системне запалення [8, 17].

Враховуючи вищенаведені дані, можна зробити висновок, що МС являє собою складну та багатогранну проблему сучасної медицини. Це рівняння з багатьма невідомими, розв'язання якого є надзвичайно актуальним.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити вплив ерадикації НР на компоненти МС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 50 пацієнтів із МС (26 чоловічої та 24 жіночої статі), інфікованих НР, які склали групу І. Вік хворих коливався від 20 до 74 років, складаючи в середньому $49,8 \pm 1,1$ року. Залежно від успішності антигелікобактерної терапії пацієнти були поділені на дві підгрупи: підгрупу ІА (n=36) склали пацієнти з успішною ерадикацією, підгрупу ІБ (n=14) – пацієнти,

які відмовилися від антигелікобактерної терапії, або вона виявилася неуспішною. Контрольну групу II становили 50 пацієнтів, інфікованих НР без МС (25 жіночої та 25 чоловічої статі, середній вік $46,7 \pm 1,2$ року). Залежно від успішності антигелікобактерної терапії хворі були поділені на дві підгрупи: підгрупу ІА (n=28) склали пацієнти з успішною ерадикацією, підгрупу ІБ (n=22) – пацієнти, які відмовилися від антигелікобактерної терапії, або вона виявилася неуспішною. Діагноз МС встановлювався згідно з Узгодженими критеріями [10]. Інфікування НР встановлювали за допомогою визначення антигена НР у зразках фекалій пацієнтів («СІТО TEST Н. pylori Ag», «Фармаско», Іспанія). Ерадикаційну терапію проводили згідно з вимогами Маастрихтського консенсусу IV.

Всі хворі на МС отримували базову терапію з використанням лізиноприлу – 20 мг 1 раз на добу, метформіну – 850 мг 2 рази на добу, аторвастатину 20 мг 1 раз на добу в незмінній дозі протягом не менше 30 днів до включення в дослідження.

Перелік обстежень включав визначення антропометричних (ваги, зросту, окружності талії (ОТ), розрахунок індексу маси тіла (ІМТ)) та лабораторних (загальний клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (білірубін, креатинін, аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцериди (ТГ), загальний білок, сечова кислота (СК), лужна фосфатаза (ЛФ), С-реактивний білок (hsCRP), визначення глікозильований гемоглобін (HbA1c), глюкоза у крові натще) показників. Вказані вище обстеження проводили на етапі включення пацієнтів у дослідження та після завершення курсу антигелікобактерного лікування.

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакету прикладних статистичних програм Statistica 8 (StatSoft, США). Для перевірки на нормальність розподілу даних використовували метод Шапіро-Уілкі. Для обробки даних із нормальним розподілом були використані методи параметричної статистики (t-критерій Стьюдента). Для обробки даних, які мали розподіл, відмінний від нормального, були використані методи непараметричної статистики (U-критерій Манна-Уїтні). При цьому визначалися середнє арифметичне (M), похибка середнього арифметичного (m). Середні величини представлені як $(M \pm m)$. Вірогідними вважалися результати з $p < 0,05$ [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку антигелікобактерного лікування вірогідної різниці між лабораторними показниками досліджуваних підгруп ІА та ІБ не відзначалося. У них спостерігалися підвищені показники глюкози натще, АЛТ та hsCRP. При цьому підвищений рівень глюкози крові натще ($6,12 \pm 0,15$ ммоль/л) свідчив про порушення вуглеводного обміну, що характерно для хворих на МС, підвищений рівень АЛТ ($0,76 \pm 0,02$ ммоль/л*год) – про порушений функціональний стан печінки. Було також задокументовано дещо підвищений рівень hsCRP ($0,67 \pm 0,02$ мг/л).

Після проведеного лікування у пацієнтів з успішною ерадикаційною терапією відбулися суттєві зміни в біохімічних показниках (табл. 1).

Так, рівень глюкози крові натще вірогідно знизився на 16,5% (до $5,11 \pm 0,09$ ммоль/л, $p < 0,05$), що розцінювалося як покращення вуглеводного обміну. Рівень ТГ знизився на 30,3

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників крові у пацієнтів із метаболічним синдромом під впливом ерадикаційної терапії ($M \pm m$).

Група Показник	Підгрупа ІА (n=36)		Підгрупа ІБ (n=14)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	$6,12 \pm 0,15$	$5,11 \pm 0,09^{\#}$	$5,99 \pm 0,31$	$5,97 \pm 0,32$
HbA1c, %	$7,11 \pm 0,06$	$7,09 \pm 0,06$	$7,10 \pm 0,14$	$7,11 \pm 0,11$
ТГ, ммоль/л	$2,01 \pm 0,05$	$1,40 \pm 0,04^{\#}$	$2,01 \pm 0,08$	$2,03 \pm 0,08$
ЛПНЩ, ммоль/л	$4,03 \pm 0,05$	$3,18 \pm 0,07^{\#}$	$4,07 \pm 0,07$	$4,05 \pm 0,07$
ЛПВЩ, ммоль/л	$0,63 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,08$	$0,69 \pm 0,08$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$13,40 \pm 0,24$	$13,02 \pm 0,24$	$13,19 \pm 0,21$	$12,44 \pm 0,38$
Прямий білірубін, мкмоль/л	$2,07 \pm 0,06$	$2,10 \pm 0,04$	$2,00 \pm 0,12$	$2,02 \pm 0,08$
АЛТ, ммоль/л*год	$0,76 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,02^{\#}$	$0,72 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,03$
АСТ, ммоль/л*год	$0,47 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,02^{\#}$	$0,46 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,04$
СК, ммоль/л	$243,73 \pm 5,63$	$232,38 \pm 4,98$	$242,97 \pm 5,47$	$237,92 \pm 5,55$
ЛФ, Од/л	$150,68 \pm 3,93$	$138,35 \pm 3,78^*$	$147,97 \pm 3,48$	$147,92 \pm 3,52$
hsCRP, мг/л	$0,67 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,01^{\#}$	$0,70 \pm 0,03$	$0,69 \pm 0,03$

Примітка: 1) * – різниця статистично вірогідна при порівнянні показників до та після лікування ($p < 0,05$);

2) # – різниця статистично вірогідна при порівнянні показників між групами І та ІІ ($p < 0,05$);

3) n – кількість хворих.

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників крові у пацієнтів без метаболічного синдрому під впливом ерадикаційної терапії (M±m).

Група Показник	Підгрупа ІА (n=28)		Підгрупа ІБ (n=22)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	3,77±0,06	3,89±0,05	3,81±0,05	3,82±0,07
HbA1c, %	4,49±0,05	4,79±0,05	5,07±0,13	4,70±0,06
ТГ, ммоль/л	1,88±0,04	1,84±0,04	1,78±0,03	1,79±0,04
ЛПНЩ, ммоль/л	2,06±0,05	2,04±0,05	2,03±0,05	1,92±0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,32±0,02	1,31±0,03	1,33±0,03	1,34±0,02
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,81±0,27	12,96±0,26	13,16±0,34	13,08±0,31
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,17±0,05	2,11±0,04	2,10±0,08	2,10±0,05
АЛТ, ммоль/л*год	0,37±0,02	0,35±0,02	0,33±0,03	0,37±0,03
АСТ, ммоль/л*год	0,38±0,03	0,37±0,02	0,33±0,03	0,32±0,02
СК, ммоль/л	221,73±5,43	213,36±4,92	222,87±5,33	217,62±5,31
ЛФ, Од/л	134,78±3,45	131,36±3,62	135,63±3,68	132,45±3,82
hsCRP, мг/л	0,65±0,02	0,44±0,01*#	0,64±0,01	0,66±0,03

Примітка: 1) * – різниця статистично вірогідна при порівнянні показників до та після лікування (p<0,05);

2) # – різниця статистично вірогідна при порівнянні показників між групами ІА та ІБ (p<0,05);

3) n – кількість хворих.

% (до 1,40 ммоль/л ±0,04, p<0,05), що разом зі зниженням ЛПНЩ на 21,1 % (до 3,18±0,07 ммоль/л, p<0,05), вказує на тенденцію до нормалізації ліпідного обміну. Показники АЛТ та АСТ також дещо знизилися – на 26,3 % та 21,3 % відповідно (для обох p<0,05), що поряд зі зниженням ЛФ на 12,1 % (p<0,05), свідчить про певну нормалізацію функціонального стану печінки. Також було відзначено зниження рівня hsCRP на 37,3 % (до 0,42±0,01 мг/л, p<0,05).

Разом із тим, серед пацієнтів підгрупи ІБ вірогідних змін у біохімічних показниках крові по закінченню терміну лікування відзначено не було.

Дослідження функціональних біохімічних показників у пацієнтів контрольної групи показало наступні результати. До початку лікування клінічно значимих відхилень досліджуваних показників між підгрупами ІА та ІБ відзначено не було. Виняток становив тільки рівень hsCRP, який був дещо вищий за норму – (0,65±0,02) мг/л.

Після завершення лікування вірогідних змін у біохімічних показниках підгруп ІА та ІБ виявлено не було. Проте це не стосувалося рівня hsCRP, який у підгрупі ІА вірогідно знизився на 32,3 % і був вірогідно нижчий порівняно з аналогічним показником підгрупи ІБ. Іншими словами, ерадикаційна терапія, проведена серед пацієнтів без МС, істотно не впливала на біохімічні показники крові, окрім рівня hsCRP (табл. 2).

ВИСНОВКИ

Отримані в ході дослідження дані свідчать на користь того, що успішно проведена ерадикаційна терапія у хворих на МС супроводжується певним покращенням біохімічних

показників крові, які відображають вуглеводний та ліпідний обміни, функціональний стан печінки, а також сприяє зниженню рівня системного запалення. В той же час, у НР-інфікованих осіб без МС успішна антигелікобактерна терапія не призводила до статистично вірогідних змін досліджуваних показників.

Такий позитивний вплив антигелікобактерної терапії на маркери МС зумовлює доцільність її використання у НР-позитивних пацієнтів навіть за відсутності у них скарг диспепсичного характеру.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Гиріна О.М.:** Особливості лікування і профілактики ранніх проявів метаболічного синдрому у жінок в період перименопаузи / О. М. Гиріна, П. С. Загородна // Ліки України. – 2010. – №2 (138). – С.87—89.
2. **Жаринов О.И.:** Лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации 2010 года / О. И. Жаринов // Здоровье Украины. — № 18 (247). — 2010. — С. 46—47.
3. **Звягинцева Т.Д.:** Применение препарата Антраль в лечении неалкогольного стеатогепатита: настоящее и будущее / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Здоров'я України. — 2009. — № 1-2. — С. 68—69.
4. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболіческий синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Л. Н. Белоусова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 2. — С. 92—96.
5. **Реброва О.Ю.:** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
6. **Eshraghian A.:** Interventional studies to confirm association of Helicobacter pylori and insulin resistance: a winding road / A. Eshraghian, H. Eshraghian // South Med. J. — 2010. — №103 (10). — P. 1072.

7. **Eshraghian A.:** Insulin resistance and metabolic syndrome: is *Helicobacter pylori* criminal? / A. Eshraghian, R. Omrani G. Minerva // *Gastroenterol. Dietol.* — 2011. — №57 (4). — P. 379—385.
8. **Gen R.:** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation / R. Gen, M. Demir, H. Ataseven // *South Med. J.* — 2010. — Vol.103. — №3. — P. 190—196.
9. **Gunter M.J.:** Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in post-menopausal women / M. J. Gunter, D. R. Hoover, H. Yu // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 2009. — №101. — P. 48—60.
10. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G.M.M. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy [et al.] // *Circulation.* — 2009. — №120. — P. 1640-1645.
11. **Hayden M. R.:** Pancreatic Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Cardiometabolic Syndrome and Type-2 Diabetes / M. R. Hayden, J. R. Sowers // *J. Cardiometabol. Synd.* — 2008. — Vol. 3. — P. 129—131.
12. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance / A. Eshraghian, S. A. Hashemi, H. Jahromi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. — №54 (9). — P.1966—1970.
13. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes / C.Y. Jeon, M. N. Haan; C. Cheng [et al.] // *Diabetes Care.* — 2012. — №35 (3). — P. 520—525.
14. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population / T. Gunji, N. Matsuhashi, H. Sato [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol.103, №12. — P. 3005—3010.
15. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population / T. Gunji, N. Matsuhashi, H. Sato [et al.] // *Helicobacter.* — 2009. — №14 (5). — P.144—150.
16. Increased fetuin A levels in *Helicobacter pylori* infection: a missing link between *H. pylori* and insulin resistance? / A. C. Manolakis, E. K. Tiaka, A. N. Kapsoritakis [et al.] // *Diabetologia.* — 2011. — №54 (2). — P.472—474.
17. Influence of *Helicobacter pylori* Eradication on the Management of Type 2 Diabetes / M. Akanuma, A. Yanai, K. Sakamoto [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2012. — №59 (114). — P.641—645.
18. Metabolic syndrome and incidence of atrial fibrillation among blacks and whites in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A. M. Chamberlain, S. K. Agarwal, M. Ambrose [et al.] // *Am. Heart J.* — 2010. — №159 (5). — P 850—856.
19. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries / A. Mente, S. Yusuf, S. Islam [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol.55, №21. — P. 2390—2398.
20. Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence / D. LeRoith, R. Novosyadlyy, E. J. Gallagher [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2008. — №116. — P. 46.
21. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review / S. A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos [et al.] // *Helicobacter.* — 2011. — №16 (2). — P. 79—88.
22. The association of metabolic syndrome and *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study / I. Nabipour, K. Vahdat, S. M. Jafari [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2006. — Vol. 1. — P. 5—25.
23. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease the atherosclerosis risk communities study / A. McNeil, W. Rosamond, C. Girman [et al.] // *Diabetes Care.* — 2005. — № 28(2). — P.385—390.