

## Сахарный диабет как причина неэффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных

Л.Г. Бектемирова✉, ORCID: 0000-0002-6932-0729, e-mail: discimus.di@gmail.com

Д.Н. Андреев, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

А.М. Мкртумян, ORCID: 0000-0003-1316-5245, e-mail: vagrashot@mail.ru

Д.Т. Дичева, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@rambler.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

### Резюме

Сахарный диабет (СД) является довольно распространенной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации. В этой связи представляет интерес междисциплинарный подход к изучению особенностей течения и терапевтической тактики при гастроэнтерологической патологии у рассматриваемой группы пациентов, в частности, проблема инфекции *Helicobacter pylori*, которая ассоциирована с целым кругом заболеваний верхних отделов ЖКТ. В статье представлен систематический обзор зарубежных и отечественных исследований, анализирующих эффективность и безопасность различных схем эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с СД. В целом показано, что средневзвешенная эффективность эрадикации у лиц с СД оказывается на 17,7–23,8% ниже по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, эрадикация, антихеликобактерная терапия, сахарный диабет

**Для цитирования:** Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н., Мкртумян А.М., Дичева Д.Т. Сахарный диабет как причина неэффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных. *Медицинский совет*. 2019;(14):32-38. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-32-38.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Diabetes mellitus as a cause of inefficiency of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a systematized literature review

Luiza G. Bektemirova✉, ORCID: 0000-0002-6932-0729, e-mail: discimus.di@gmail.com

Dmitriy N. Andreev, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Ashot M. Mkrtumyan, ORCID: 0000-0003-1316-5245, e-mail: vagrashot@mail.ru

Diana T. Dicheva, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@rambler.ru

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a moderately common issue both in the world and in the Russian Federation. Consequently, an interdisciplinary approach to studying the characteristics of the course and therapeutic management of gastroenterological pathology in this group of patients, in particular, *Helicobacter pylori* infection, which is associated with a whole range of diseases of the upper gastrointestinal tract, is of special interest. The article provides a systematic review of foreign and domestic studies of the efficacy and safety of various eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes. In general, it was shown that the weighted average efficiency of eradication in people with diabetes was 17.7–23.8% lower than in people, who did not suffer from that disease.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, eradication therapy, eradication, anti-helicobacter therapy, diabetes mellitus

**For citation:** Bektemirova L.G., Andreev D.N., Mkrtumyan A.M., Dicheva D.T. Diabetes mellitus as a cause of inefficiency of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a systematized literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):32-38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-32-38.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. В 2017 г. количество больных СД составило 425 млн человек в мире, и, согласно прогнозу, к 2045 г. эта цифра составит 629 млн. В РФ, по данным федерального регистра СД, на окончание 2018 г. состояло на диспансерном учете около 4,5 млн человек (3,1% населения), из них 92% с СД2 [1]. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 54% случаев СД2. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 9 млн человек (около 6% населения), что представляет чрезвычайную угрозу в долгосрочной перспективе, поскольку значительная часть пациентов остается недиагностированными, а следовательно, не получают лечения и имеют высокий риск развития осложнений [1]. В этой же связи представляет интерес междисциплинарный подход к изучению особенностей течения и терапевтической тактики при гастроэнтерологической патологии у рассматриваемой группы пациентов, в частности, проблема инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая ассоциирована с целым кругом заболеваний верхних отделов ЖКТ.

По современным данным, инфекция *H. pylori* является одним из главных этиологических факторов заболеваний гастродуоденальной зоны, в том числе хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также аденокарциномы и MALT-лимфомы желудка<sup>1,2</sup>. Согласно последним метаанализам, 44,3–45,4% населения Земли инфицировано данным микроорганизмом, что соответствует 4,3 млрд человек [2, 3]. Наиболее высокие показатели распространенности инфекции *H. pylori* при этом отмечаются в развивающихся странах, достигая 70–80% популяции. В Российской Федерации, по данным из различных регионов, показатель инфицированности взрослого населения составляет 65–92% [4, 5].

Согласно метаанализу 2017 г., обобщившему результаты 79 исследований (57 397 лиц), распространенность инфекции *H. pylori* у лиц с СД существенно выше, чем у лиц без СД (ОШ 2,05,  $p < 0,01$ ) [6]. Это приводит к мысли о более высоком риске возникновения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у рассматриваемой категории пациентов, что привлекает интерес к особенностям терапевтических подходов у лиц с данной коморбидностью.

## ВЗАИМОСВЯЗИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* И СД

Согласно результатам некоторых исследований, продемонстрирована ассоциация инфекции *H. pylori* с увеличением риска развития СД и инсулинорезистентности [7–9].

В японском исследовании 2015 г. была продемонстрирована корреляция высокого уровня С-пептида и инсулина на фоне инсулинорезистентности с повышенным риском развития рака желудка [10]. Это косвенно подтверждается данными проведенных исследований в странах с высокой распространенностью инфекции *H. pylori*, продемонстрировавших повышенный риск развития рака желудка у пациентов с СД [11]. Аналогичные данные были получены в когортном исследовании, проведенном в Тайване [12, 13].

Согласно данным I. Tacheci, полученным в 2011 г., у пациентов с СД отмечается высокий риск осложненного течения язвенной болезни (кровотечения, перфорация), при этом распространенность *H. pylori* у этой группы пациентов выше, нежели в популяции [14].

С учетом доказанной роли *H. pylori* в качестве канцерогена 1-го типа своевременная эрадикация данной инфекции является основной тактикой профилактики развития рака желудка и других ассоциированных с данной инфекцией заболеваний, в том числе у пациентов с СД.

Повышение эффективности антихеликобактерной терапии является одним из ключевых направлений современной гастроэнтерологии.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД

В одном из самых ранних исследований, проведенных в 1999 г. Gasbarrini A. et al., изучавшего эффективность классической тройной эрадикационной терапии у лиц с СД, была продемонстрирована меньшая эффективность использовавшихся терапевтических схем по сравнению с лицами, не страдавшими этим заболеванием (65% против 92%,  $p < 0,002$ ) [15]. В дальнейших исследованиях в 2000 г. этой же группы ученых сравнивалась эффективность тройной и квадротерапии у лиц, страдающих СД. По результатам исследования эффективность эрадикации составила 62 и 88% соответственно. При этом частота побочных явлений у пациентов, получавших тройную терапию, составила 10% случаев, тогда как у пациентов, получавших квадротерапию, побочные явления наблюдались в 25% случаев ( $p < 0,05$ ) [16].

Сходные результаты были получены Sargyn M. в 2003 г.: *H. pylori* был эрадицирован только у 50% (20/40) пациентов с СД 2-го типа по сравнению с 85% (34/40) пациентов, не страдающих СД. Таким образом, частота эрадикации достоверно ниже у пациентов с СД по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Побочных эффектов в обеих группах зафиксировано не было. После лечения отмечалось статистически значимое снижение эпигастральной боли, тошноты и отрыжки. Возраст, длительность анамнеза заболевания СД и уровень гликозилированного гемоглобина не имели достоверных отличий в группе пациентов,

<sup>1</sup> Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

<sup>2</sup> Morgan D.R, Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. In: Feldman M., Friedman L.S., Brandt L.J. (eds.). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10th ed., 2015.

достигших успешной эрадикации *H. pylori*, и в группе не ответивших на проводившуюся эрадикационную терапию [17].

В исследовании 2009 г. М. Demir популяция состояла из 98 пациентов с СД (70 женщин, 28 мужчин; средний возраст  $52,0 \pm 6,6$  лет) и 116 пациентов без СД, возраст и пол соответствовал параметрам (80 женщин, 36 мужчин; средний возраст  $52,5 \pm 10,4$  года). Уровень эрадикации *H. pylori* при использовании классической тройной терапии (пантопризол, кларитромицин, амоксициллин) в популяции ИТТ у пациентов с СД составил 75,9%, а у лиц, не страдающих СД, – 86,7%. Данные различия оказались статистически достоверны в популяции РР (77,2% против 88,2%,  $p < 0,05$ ). При использовании тройной терапии с ранитидином висмута цитратом, кларитромицином и амоксициллином эффективность эрадикации в популяции ИТТ составила 45,9% у пациентов с СД и 75,9% у пациентов, не страдающих СД; в популяции РР 45,8% у пациентов с СД и 78,6% у пациентов без СД. Разница между группами была статистически значимой ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов без СД, принимавших терапию, состоящую из пантопризола, кларитромицина, амоксициллина, 1 пациент не смог завершить курс лечения из-за сильной тошноты и рвоты; остальные пациенты завершили лечение. В группе, проводящей лечение по схеме «ранитидин висмута цитрат, кларитромицин, амоксициллин», 2 пациента без СД (1 пациент из-за сильной тошноты и рвоты, другой из-за поноса) и 1 пациент с СД не завершили лечение. Побочные явления были зарегистрированы у 9 из 49 пациентов с СД (18,3%) и у 5 из 58 пациентов без СД (10,3%) при применении терапии, включающей пантопризол, кларитромицин, амоксициллин ( $p > 0,05$ ). В группе пациентов, принимающих терапию по схеме «ранитидин висмута цитрат, кларитромицин, амоксициллин», у 9 из 49 пациентов с СД (18,3%) и 11 из 58 пациентов без СД (18,9%) были отмечены побочные явления ( $p > 0,05$ ) [18].

В исследовании, проведенном Н. Ataseven в 2010 г., при применении последовательной терапии эффективность эрадикации *H. pylori* в группе пациентов с СД в популяции ИТТ составила 57,9% (95% ДИ; от 43 до 75%), а в популяции РР – 59,5% (95% CI; 43 до 75%). У пациентов, страдающих СД, на фоне проводимой терапии отмечались следующие побочные явления: боли в животе или дискомфорт у 3 пациентов (7,9%), диарея у 1 пациента (2,6%), тошнота у 1 пациента (2,6%), потеря аппетита у 3 пациентов (7,9%), металлический привкус у 1 пациента (2,6%), аллергическая сыпь у 1 пациента (2,6%), вздутие живота у 3 пациентов (7,9%) и головная боль у 2 пациентов (5,3%). Ни один из пациентов не прекратил лечение из-за побочных эффектов [19].

В исследовании 2010 г. М. Demir сравнивалась эффективность классической тройной терапии (пантопризол 40 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1 г) и квадротерапии (пантопризол 40 мг, цитрат висмута 400 мг, тетрациклин 500 мг, метронидазол 500 мг). В данной работе были получены следующие результаты: при тройной терапии у пациентов с СД уровень эрадикации в группе ИТТ и в группе РР составил 51%; при применении квадро-

терапии у пациентов с СД – в группе ИТТ 81% и РР 85%, у пациентов без СД – в группе ИТТ 85% и в группе РР 87% соответственно [20].

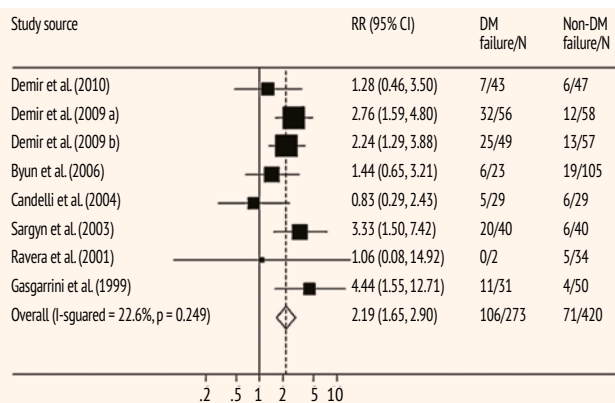
В исследовании Y. Yang, проведенном в 2017 г., пациенты с СД были рандомизированы на 2 группы в зависимости от схемы получаемой терапии: одномоментная (пантопризол 40 мг, амоксициллин 100 мг, метронидазол 500 мг дважды в день и левофлоксацин 500 мг 1 раз в день 10 дней) и последовательная (пантопризол 40 мг и амоксициллин 1000 мг дважды в день первые пять дней, затем пантопризол 40 мг, кларитромицин 500 мг и метронидазол 500 мг дважды последующие пять дней). По результатам данного исследования уровень эрадикации *H. pylori* был выше у пациентов, получающих одномоментную терапию, по сравнению с группой, которая получала последовательную терапию: в группе ИТТ 96,4% против 81,4%,  $p = 0,012$ , а в группе РР 100% против 85,4%,  $p = 0,006$ . Побочные эффекты практически не отмечались. У пациентов, получавших последовательную терапию, резистентность к кларитромицину привела к значимому снижению уровня эрадикации ( $p = 0,02$ ). Десять (17,2%) из 58 пациентов с СД, получавших последовательную терапию, не смогли достичь полной эрадикации *H. pylori* [13].

В метаанализ С. Horikawa, сделанный в 2014 г., было включено 8 исследований (693 пациента, из них 273 пациента с СД). Суммарно относительный риск (ОР) неэффективной эрадикации у пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД составил 2,19 (95% ДИ, 1,65–2,90) ( $p < 0,001$ ) (*рус.*). При исключении двух исследований, в которых использовались нестандартные схемы эрадикации, у пациентов с СД отмечен более высокий риск неэффективной эрадикации по сравнению с лицами без СД (ОР = 2,31, 95% ДИ, 1,72–3,11). Это позволило сделать авторам вывод о необходимости пролонгации сроков эрадикационной терапии и оптимизации назначаемых схем [21].

Представленные выше данные зарубежных авторов согласуются с результатами отечественных ученых. Так, в исследовании А.М. Мкртумяна и соавт. в 2010 г. анализ

● **Рисунок.** Относительный риск неуспешной эрадикации у пациентов с и без СД [21]

● **Figure.** Relative risk of unsuccessful eradication in patients with and without diabetes [21]



эффективности антихеликобактерной терапии (амоксциллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день и омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней) в исследуемых группах выявил достоверно более низкую эффективность эрадикационной терапии у больных СД2 по сравнению с пациентами, не страдающими этим заболеванием (50% против 85%,  $p < 0,05$ ). Возраст больных, длительность заболевания и уровень HbA1c существенно не различались у пациентов с СД2 в группах с эффективной и неэффективной эрадикационной терапией [22].

В исследовании Д.Н. Андреева и соавт., проведенном в 2016 г., достоверно более часто неуспешная эрадикация наблюдалась у пациентов с сопутствующим СД2. В когорте пациентов с неэффективным лечением частота наличия СД2 составила 38,9% по сравнению с 12% у лиц, достигших эрадикации ( $p = 0,013$ ). СД2 достоверно снижает эффективность эрадикации *H. pylori* с ОШ 0,21 (95% ДИ 0,06–0,69,  $p = 0,0102$ ) [23].

Обзор результатов клинических исследований, анализирующих эффективность эрадикационной терапии у лиц с СД, представлен в таблице. В целом средневзвешенная эффективность эрадикации у лиц с СД оказывается на 17,7–23,8% ниже по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Резюмируя данные текущих клинических исследований, можно предположить, что эффективность классических схем первой линии эрадикации у пациентов с СД ниже, чем в общей популяции. Представляется, что такой негативный тренд может быть связан с диабетической ангиопатией слизистых оболочек ЖКТ, приводящей к нарушению абсорбции антибактериальных препаратов [17, 24]. Помимо этого, пациенты с СД более склонны к бактериальным инфекциям, а следовательно, чаще применяют антибиотики, провоцируя формирование резистентных штаммов *H. pylori* [15, 16, 24]. Более того, важно отметить, что у лиц с СД значительно чаще отмечается избыточная масса тела и ожирение, которые могут негативно влиять на эффективность эрадикационной терапии из-за изменения параметров фармакокинетики (увеличение объема распределения) лекарственных средств, и в первую очередь антибиотиков [25, 26].

Согласно последним европейским рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, эрадикационная терапия должна назначаться всем инфицированным пациентам [27, 28]. Такая тактика позволяет добиться разрешения воспалительных изменений сли-

- **Таблица.** Эффективность эрадикационной терапии у лиц с СД (обзор результатов клинических исследований)
- **Table.** Effectiveness of eradication therapy in people with diabetes (review of clinical study results)

Исследование, год	Схемы эрадикационной терапии инфекции <i>H. pylori</i>	Эффективность у лиц без СД	Эффективность у лиц с СД
Gasbarrini et al., 1999 [15]	Тройная терапия (амоксциллин 1 г, кларитромицин 250 мг, пантопразол 40 мг)	92%	65%
Gasbarrini et al., 2000 [16]	Тройная терапия (амоксциллин, кларитромицин, пантопразол)	-	62%
	Квадротерапия (тиндазол, тетрациклин, висмут, пантопразол)	-	88%
Sargyn et al., 2003 [17]	Тройная терапия (амоксциллин 1 г, кларитромицин 1 г, омепразол 20 мг)	85%	50%
Demir et al., 2009 [18]	Тройная терапия (пантопразол, кларитромицин, амоксициллин)	86,7% (ITT) 88,2% (PP)	75,9% (ITT) 77,2% (PP)
	Тройная терапия (ранитидин висмута цитрат, кларитромицин, амоксициллин)	75,9% (ITT) 78,6% (PP)	45,9% (ITT) 45,8% (PP)
Ataseven et al., 2010 [19]	Последовательная терапия (пантопразол 40 мг x 2 раза и амоксициллин 1000 мг 7 дней, затем пантопразол 40 мг и метронидазол 500 мг и тетрациклин 500 мг 7 дней)	-	57,9 (ITT) 59,5 (PP)
Demir et al., 2010 [20]	Тройная терапия (пантопразол 40 мг, кларитромицин 500 мг, амоксициллин 1 г)	-	51% (ITT) 51% (PP)
	Квадротерапия (пантопразол 40 мг, цитрат висмута 400 мг, тетрациклин 500 мг, метронидазол 500 мг)	85% (ITT) 87% (PP)	81% (ITT) 85% (PP)
Yang et al., 2017 [13]	Одномоментная (пантопразол 40 мг, амоксициллин 100 мг, метронидазол 500 мг дважды в день и левофлоксацин 500 мг 1 раз в день 10 дней)	-	96,4% (ITT) 100% (PP)
	Последовательная (пантопразол 40 мг и амоксициллин 1000 мг дважды в день первые пять дней, затем пантопразол 40 мг, кларитромицин 500 мг и метронидазол 500 мг дважды последующие пять дней)	-	81,4% (ITT) 85,4% (PP)
Мкртумян и соавт., 2010 [22]	Тройная терапия (амоксциллин 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день и омепразол 20 мг 2 раза в день в течение 7 дней)	85%	50%
<b>Средневзвешенная эффективность при сопоставлении сравнительных исследований (PP)</b>		<b>85,9%</b>	<b>62,1%</b>
<b>Средневзвешенная эффективность при сопоставлении всех исследований (PP)</b>		<b>85,9%</b>	<b>68,2%</b>

зистой оболочки желудка, профилактики развития предраковых состояний (атрофический гастрит, кишечная метаплазия) и, соответственно, аденокарциномы желудка [29, 30]. С учетом того, что распространенность инфекции *H. pylori* у лиц с СД существенно выше, чем в целом в популяции, это обуславливает более высокий риск развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у рассматриваемой категории пациентов. Исходя из этого, вопросы эффективной эрадикации инфекции *H. pylori* у

лиц с СД являются чрезвычайно актуальными. Текущие данные, демонстрирующие высокий риск неэффективной эрадикации у лиц с СД, должны ориентировать клинициста на обязательное применение стратегий оптимизации антихеликобактерного лечения у пациентов с данной коморбидностью [31].

Поступила / Received: 22.07.2019  
Отрецензирована / Review: 05.08.2019  
Принята в печать / Accepted: 09.08.2019

## Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 9-й вып. М., 2019. doi: 10.14341/DM22151.
- Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D.Y., Wong V.W.S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G., Ng S.C. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-876. doi: 10.1111/apt.14561.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. Лечение инфекции Helicobacter pylori: мейнстрим и новации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):4-21. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21.
- Маев И.В., Андреев Д.Н. *Инфекция Helicobacter pylori и ассоциированные заболевания*. М.: Ремедиум, 2018. Режим доступа: <http://www.remedium.ru/public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsirovannyye-zabolevaniya/>.
- Li J.Z., Li J.Y., Wu T.F., Xu J.H., Huang C.Z., Cheng D., Chen Q.K., Yu T. Helicobacter pylori Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5715403. doi: 10.1155/2017/5715403.
- Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M., Sasabe N., Urabe A. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009;14(5):144-150. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00705.x.
- Chen Y., Blaser M.J. Association between gastric Helicobacter pylori colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis*. 2012;205(8):1195-202. doi: 10.1093/infdis/jis106.
- Hsieh M.C., Wang S.S., Hsieh Y.T., Kuo F.C., Soon M.S., Wu D.C. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(9):949-956. doi: 10.1111/eci.12124.
- Hidaka A., Sasazuki S., Goto A., Sawada N., Shimazu T., Yamaji T., Iwasaki M., Inoue M., Noda M., Tajiri H., Tsugane S. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2015;136(6):1402-1410. doi: 10.1002/ijc.29098.
- Marimuthu S.P., Vijayaragavan P., Moysich K.B., Jayaprakash V. Diabetes mellitus and gastric carcinoma: is there an association? *J Carcinog*. 2011;10(30). doi: 10.4103/1477-3163.90481.
- Chen Y.L., Cheng K.C., Lai S.W., Tsai I.J., Lin C.C., Sung F.C., Lin C.C., Chen P.C. Diabetes and risk of subsequent gastric cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Gastric Cancer*. 2013;16(3):389-396. doi: 10.1007/s10120-012-0197-7.
- Yang Y.J., Wu C.T., Ou H.Y., Lin C.H., Cheng H.C., Chang W.L., Chen W.Y., Yang H.B., Lu C.C., Sheu B.S. Ten days of levofloxacin-containing concomitant therapy can achieve effective Helicobacter pylori eradication in patients with type 2 diabetes. *Ann Med*. 2017;49(6):479-486. doi: 10.1080/07853890.2017.1294761.
- Tachez I., Bures J. Peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus. *Vnitř Lek*. 2011;57(4):347-350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612056>.
- Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Franceschi F., Candelli M., Torre E.S., Gabrielli M., Cammarota G., Armuzzi A., Pola R., Pola P., Ghirlanda G., Gasbarrini G. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(7):713-716. doi: 10.1097/00042737-199907000-00005.
- Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Armuzzi A., Silveri N.G., Pola P., Ghirlanda G., Gasbarrini G. Efficacy of different Helicobacter pylori eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(3):260-3. doi: 10.1080/003655200750024119.
- Sargyn M., Uygur-Bayramicli O., Sargyn H., Orbay E., Yavuzer D., Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1126-1128. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.1126.
- Demir M., Gokturk H.S., Ozturk N.A., Serin E., Yilmaz U. Efficacy of two different Helicobacter pylori eradication regimens in patients with type 2 diabetes and the effect of Helicobacter pylori eradication on dyspeptic symptoms in patients with diabetes: a randomized controlled study. *Am J Med Sci*. 2009;338(6):459-64. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181b5d53cf.
- Ataseven H., Demir M., Gen R. Effect of Sequential Treatment as a First-Line Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Patients with Diabetes Mellitus. *Southern medical journal*. 2010;103(10):988-992. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181eea6cc.
- Demir M., Gokturk S., Ozturk N.A., Serin E., Yilmaz U. Bismuth-based first-line therapy for Helicobacter pylori eradication in type 2 diabetes mellitus patients. *Digestion*. 2010;82(1):47-53. doi: 10.1159/000236024.
- Horikawa C., Kodama S., Fujihara K., Hirasawa R., Yachi Y., Suzuki A., Hanyu O., Shimano H., Sone H. High risk of failing eradication of Helicobacter pylori in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):81-87. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.009.
- Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Баирова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010;(1):77-79. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14330538>.
- Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Оценка влияния сопутствующих анамнестических и клинических факторов на эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;6(1):29-33. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-29-33.
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30(30):134-140. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/286023454\\_Host\\_factors\\_influencing\\_the\\_eradication\\_rate\\_of\\_Helicobacter\\_Pylori](https://www.researchgate.net/publication/286023454_Host_factors_influencing_the_eradication_rate_of_Helicobacter_Pylori).
- Abdullahi M., Annibale B., Capoccia D., Tari R., Lahner E., Osborn J., Leonetti F., Severi C. The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg*. 2008;18(11):1450-1454. doi: 10.1007/s11695-008-9477-z.
- Pai M.P., Bearden D.T. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1081-1091. doi: 10.1592/phco.27.8.1081.
- Andreev D. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroenterol Hepatol*. 2017;7(2):555710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Велиев А.М. Современные схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori: стратегия дифференцированного применения, эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(4):103-110. Режим доступа: <http://nogor.org/index.php/2017r/04-140>.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Ruge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of

- Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
30. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А., Заборовский А.В., Парцвания-Виноградова Е.В. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: положения консенсуса «Маастрихт V» (2015 г.). *Архив внутренней медицины*. 2017;7(2):85–94. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94.
31. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84–90. doi: 10.17116/terarkh201789284-90.

## References

- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds). *Standards of specialized diabetes care*. 9th Edition, Moscow; 2019. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
- Hooi J.K.Y., Lai W.Y., Ng W.K., Suen M.M.Y., Underwood F.E., Tanyingoh D., Malfertheiner P., Graham D.Y., Wong V.W.S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G., Ng S.C. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., Miller W.H., Alizadeh-Navaei R., Shokri-Shirvani J., Derakhshan M.H. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868–876. doi: 10.1111/apt.14561.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Abdulkhakov R.A., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Khlynov I.B. Lechenieinfektsii Treatment of Helicobacter pylori infection: mainstream and innovations. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):4–21. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21.
- Maev I.V., Andreev D.N. *Helicobacter pylori infection and associated diseases*. Moscow: Remedium, 2018. (In Russ.) Available at: <http://www.remedium.ru/public/books/infektsiya-helicobacter-pylori-i-assotsirovaniye-zabolevaniya/>.
- Li J.Z., Li J.Y., Wu T.F., Xu J.H., Huang C.Z., Cheng D., Chen Q.K., Yu T. Helicobacter pylori Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5715403. doi: 10.1155/2017/5715403.
- Gunji T., Matsuhashi N., Sato H., Fujibayashi K., Okumura M., Sasabe N., Urabe A. Helicobacter pylori infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009;14(5):144–150. doi: 10.1111/j.1523-5378.2009.00705.x.
- Chen Y., Blaser M.J. Association between gastric Helicobacter pylori colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis*. 2012;205(8):1195–202. doi: 10.1093/infdis/jis106.
- Hsieh M.C., Wang S.S., Hsieh Y.T., Kuo F.C., Soon M.S., Wu D.C. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(9):949–956. doi: 10.1111/eci.12124.
- Hidaka A., Sasazuki S., Goto A., Sawada N., Shimazu T., Yamaji T., Iwasaki M., Inoue M., Noda M., Tajiri H., Tsugane S. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2015;136(6):1402–1410. doi: 10.1002/ijc.29098.
- Marimuthu S.P., Vijayaragavan P., Moysich K.B., Jayaprakash V. Diabetes mellitus and gastric carcinoma: is there an association? *J Carcinog*. 2011;10(10):30. doi: 10.4103/1477-3163.90481.
- Chen Y.L., Cheng K.C., Lai S.W., Tsai I.J., Lin C.C., Sung F.C., Lin C.C., Chen P.C. Diabetes and risk of subsequent gastric cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Gastric Cancer*. 2013;16(3):389–396. doi: 10.1007/s10120-012-0197-7.
- Yang Y.J., Wu C.T., Ou H.Y., Lin C.H., Cheng H.C., Chang W.L., Chen W.Y., Yang H.B., Lu C.C., Sheu B.S. Ten days of levofloxacin-containing concomitant therapy can achieve effective Helicobacter pylori eradication in patients with type 2 diabetes. *Ann Med*. 2017;49(6):479–486. doi: 10.1080/07855890.2017.1294761.
- Tacheći I., Bures J. Peptic ulcer disease in patients with diabetes mellitus. *Vnitr Lek*. 2011;57(4):347–350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612056>.
- Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Franceschi F., Candelli M., Torre E.S., Gabrielli M., Cammarota G., Armuzzi A., Pola R., Pola P., Ghirlanda G., Gasbarrini G. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(7):713–716. doi: 10.1097/00042737-199907000-00005.
- Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D., Armuzzi A., Silveri N.G., Pola P., Ghirlanda G., Gasbarrini G. Efficacy of different Helicobacter pylori eradication regimens in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(3):260–3. doi: 10.1080/003655200750024119.
- Sargyn M., Uygur-Bayramci O., Sargyn H., Orbay E., Yavuzer D., Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1126–1128. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.1126.
- Demir M., Gokturk H.S., Ozturk N.A., Serin E., Yilmaz U. Efficacy of two different Helicobacter pylori eradication regimens in patients with type 2 diabetes and the effect of Helicobacter pylori eradication on dyspeptic symptoms in patients with diabetes: a randomized controlled study. *Am J Med Sci*. 2009;338(6):459–64. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181b5d3cf.
- Ataseven H., Demir M., Gen R. Effect of Sequential Treatment as a First-Line Therapy for Helicobacter pylori Eradication in Patients with Diabetes Mellitus. *Southern medical journal*. 2010;103(10):988–992. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181ee6acc.
- Demir M., Göktürk S., Öztürk N.A., Serin E., Yilmaz U. Bismuth-based first-line therapy for Helicobacter pylori eradication in type 2 diabetes mellitus patients. *Digestion*. 2010;82(1):47–53. doi: 10.1159/000236024.
- Horikawa C., Kodama S., Fujihara K., Hirasawa R., Yachi Y., Suzuki K., Hanyu O., Shimano H., Sone H. High risk of failing eradication of Helicobacter pylori in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):81–87. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.009.
- Mkrtyumyan A.M., Kazyulin A.N., Bairova K.I. Incidence and graveness of helicobacter infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharni Diabet = Diabetes Mellitus*. 2010;(1):77–79. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=14330538>.
- Andreev D.N., Maev I.V., Kucheryavy Y.A., Dicheva D.T. Assessment of related anamnestic and clinical factors on efficacy and safety of anti-helicobacter pylori therapy. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;6(1):29–33. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-29-33.
- Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavy Y.A., Dicheva D.T. Host factors influencing the eradication rate of Helicobacter pylori. *World Applied Sci J*. 2014;30(30):134–140. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/286023454\\_Host\\_factors\\_influencing\\_the\\_eradication\\_rate\\_of\\_Helicobacter\\_Pylori](https://www.researchgate.net/publication/286023454_Host_factors_influencing_the_eradication_rate_of_Helicobacter_Pylori).
- Abdullahi M., Annibale B., Capocchia D., Tari R., Lahner E., Osborn J., Leonetti F., Severi C. The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg*. 2008;18(11):1450–1454. doi: 10.1007/s11695-008-9477-z.
- Pai M.P., Bearden D.T. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1081–1091. doi: 10.1592/phco.27.8.1081.
- Andreev D. Helicobacter pylori Eradication Therapy: Current Regimens. *Adv Res Gastroentero Hepatol*. 2017;7(2):555710. doi: 10.19080/ARGH.2017.07.555710.
- Maev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Veliev A.M. Modern schemes of eradication therapy of infection helicobacter pylori: strategy of differentiated application, efficiency and safety. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2017; (4):103–110. Available at: <http://nogr.org/index.php/2017r/04-140>.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton D.J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kucheryavy Y.A., Zaborovskiy A.V., Partsvania-Vinogradova E.V. diagnosis and treatment of helicobacter pylori infection: main statements of the Maastricht V/Florence consensus report (2015). *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(2):85–94. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-85-94.
- Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V. Possibilities for optimization of eradication therapy for Helicobacter pylori infection in modern clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84–90. doi: 10.17116/terarkh201789284-90.

**Информация об авторах:**

**Бектемирова Луиза Гильмановна**, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: discimus.di@gmail.com

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: Dna-mit8@mail.ru

**Мкртумян Ашот Мусаелович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: vagrashot@mail.ru

**Дичева Диана Тодоровна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач-гастроэнтеролог Гепатологического центра Европейского медицинского центра (EMC), Москва; e-mail: Di.di4eva@rambler.ru

**Information about the authors:**

**Luiza G. Bektemirova**, a postgraduate student of Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia; e-mail: discimus.di@gmail.com

**Dmitriy N. Andreev**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Researcher of Laboratory of Functional Research Methods in Gastroenterology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia; e-mail: Dna-mit8@mail.ru

**Ashot M. Mkrtyumyan**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology and Diabetology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia; e-mail: vagrashot@mail.ru

**Diana T. Dicheva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Bldg.1, 20, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia; Gastroenterologist of Hepatology Center of European Medical Center (EMC), Moscow; e-mail: Di.di4eva@rambler.ru