



# Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

И.В. Маев, А.М. Мкртумян, Л.Г. Бектемирова, Д.Н. Андреев<sup>✉</sup>, Д.Т. Дичева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценка эффективности и безопасности антихеликобактерной терапии 1-й линии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

**Материалы и методы.** Проведено проспективное рандомизированное исследование с участием 180 пациентов (87 мужчин и 93 женщины) с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Пациенты были разделены на 4 группы по 45 человек: 1-я – пациенты без СД, получавшие классическую тройную схему эрадикации; 2-я – пациенты с СД 2, получавшие классическую тройную схему эрадикации; 3-я – пациенты без СД, которым проведена квадротерапия с препаратами висмута; 4-я – пациенты с СД 2, принимавшие квадротерапию с препаратами висмута. Эрадикационная терапия длилась 14 дней. Оценка эффективности эрадикации с использованием дыхательного теста проводилась через 4 нед после завершения курса лечения. Успешность эрадикации оценивалась отдельно для анализов методами intention-to-treat (ИТТ) и per-protocol (РР).

**Результаты.** Эффективность классической тройной эрадикационной терапии у пациентов с сопутствующим СД 2 составила 64,4% в группе ИТТ и 69,05% в группе РР; квадротерапии – 73,34 и 80,49% соответственно. Эффективность антихеликобактерной терапии 1-й линии выше у пациентов без СД по сравнению с группами пациентов с сопутствующим СД 2: ИТТ 83,33%, РР 88,23% и ИТТ 68,89%, РР 74,70% соответственно. Частота возникновения побочных эффектов у пациентов с СД 2: при применении классической тройной терапии – 22,23%, квадротерапии – 31,12%.

**Заключение.** Данные проведенного исследования по эффективности и безопасности эрадикационной терапии 1-й линии позволяют рекомендовать четырехкомпонентную терапию на основе висмута для использования в клинической практике, особенно у пациентов с СД.

**Ключевые слова:** инфекция *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, сахарный диабет, эффективность эрадикационной терапии, одномоментная терапия

**Для цитирования:** Маев И.В., Мкртумян А.М., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Эффективность эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2022;94(2):209–215. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201372

ORIGINAL ARTICLE

## The effectiveness of eradication therapy of the 1st line of *Helicobacter pylori* infection in patients with type 2 diabetes mellitus

Igor V. Maev, Ashot M. Mkrtyumyan, Luiza G. Bektemirova, Dmitry N. Andreev<sup>✉</sup>, Diana T. Dicheva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** Evaluation of the efficacy and safety of eradication therapy of infection *Helicobacter pylori* in patients with *H. pylori*-associated pathology of the upper gastrointestinal tract and concomitant type 2 diabetes mellitus (DM).

**Materials and methods.** The prospective randomized study involving 180 patients (87 men and 93 women) with *H. pylori*-associated pathology of the upper gastrointestinal tract was carried out. The patients were divided into four groups of 45 people: 1 – patients without diabetes who received the classic triple eradication therapy; 2 – patients with type 2 DM who received the classic triple eradication therapy; 3 – patients without DM who underwent quadrotherapy with bismuth preparations; 4 – patients with type 2 DM who underwent quadrotherapy with bismuth preparations. Eradication therapy was carried out for 14 days. Evaluation of the effectiveness of eradication using a breath test was carried out 4 weeks after completion of the course of treatment. Eradication success was assessed separately for ITT and PP analyzes.

**Results.** The effectiveness of classical triple eradication therapy in patients with concomitant type 2 DM is 64.4% in the ITT group and 69.05% in the PP; quadrotherapy 73.34 and 80.49%, respectively. The effectiveness of first line eradication therapy is higher in patients without DM compared with groups of patients with concomitant type 2 DM: ITT 83.33%, PP 88.23% and ITT 68.89%, PP 74.70%, respectively. The incidence of side effects in patients with type 2 DM: with the use of classical triple therapy 22.23%, quadrotherapy – 31.12%.

**Conclusion.** The data of the study of the efficacy and safety of line I eradication therapy make it possible to recommend the four-component therapy based on bismuth for use in clinical practice, especially in patients with DM.

**Keywords:** *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy, diabetes mellitus, efficacy of eradication therapy, simultaneous therapy

**For citation:** Maev IV, Mkrtyumyan AM, Bektemirova LG, Andreev DN, Dicheva DT. The effectiveness of eradication therapy of the 1st line of *Helicobacter pylori* infection in patients with type 2 diabetes mellitus. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(2):209–215. DOI: 10.26442/00403660.2022.2.201372

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

<sup>✉</sup> **Dmitry N. Andreev.** E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

**Маев Игорь Вениаминович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-6114-564X

**Igor V. Maev.** ORCID: 0000-0001-6114-564X

## Введение

В настоящее время в развивающихся странах около 50–80% населения инфицировано *Helicobacter pylori* [1]. Это небольшие, неспорообразующие, грамотрицательные бактерии спиралевидной или изогнутой S-образной формы, длиной от 2 до 4 мкм, шириной 0,5–1,0 мкм [2]. *H. pylori* является одним из наиболее распространенных патогенов человека [1]. Из-за характерных факторов вирулентности, которые приводят к адгезии, воспалению, колонизации, индукции провоспалительных цитокинов, дезинтеграции плотных контактов, вакуолизации и апоптозу эпителиоцитов, бактерия поражает слизистую оболочку желудка, вызывая персистирующее воспаление [1, 2]. Таким образом, инфекция *H. pylori* является одним из ведущих этиологических факторов заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфома и аденокарцинома желудка (табл. 1) [1, 3, 4].

Согласно одному из последних систематических обзоров и метаанализов М. Zamani и соавт. (2018 г.), глобальная распространенность инфекции *H. pylori* в популяции составляет 44,3% [5]. Анализ частоты инфицирования при помощи <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста во всех федеральных округах Российской Федерации (2019 г.) продемонстрировал, что в нашей стране средний показатель инфицированности равен 35,3% [6].

Современные консенсусные документы (Киотский глобальный консенсус 2015 г., Маастрихт-V 2016 г.) регламентируют, что антихеликобактерная терапия должна назначаться всем инфицированным пациентам [7, 8]. Такая тактика способствует разрешению воспалительного ответа в слизистой оболочке желудка, а также снижает риски развития *H. pylori*-ассоциированной патологии [7, 9, 10].

В настоящее время сахарный диабет (СД) стал серьезной проблемой общественного здравоохранения. Распространенность диабета во всем мире быстро растет. По данным Международной федерации диабета, в 2019 г. 463 млн человек во всем мире страдали данной патологией [11]. На территории Российской Федерации, согласно данным регистра на 1 января 2019 г., на диспансерном учете состояли 4,58 млн пациентов, страдающих СД, что составляет 3,1% населения, из которых 92% (4,2 млн человек) – с СД 2-го типа (СД 2) [12]. 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 данного заболевания (отношение шансов – ОШ 2,05;  $p < 0,01$ ) [13]. Учитывая, что распространенность хеликобактерной инфекции у пациентов с СД выше, чем в общей популяции, это обуславливает более высокий риск возникновения заболеваний верхних отделов ЖКТ, ассоциированных с данным патогеном, у рассматриваемой категории пациентов. В этом аспекте вопросы успешной антихеликобактерной терапии при такой коморбидности являются чрезвычайно актуальными.

**Таблица 1. Факторы вирулентности *H. pylori*: функция и ассоциированная патология [3]**

**Table 1. *H. pylori* virulence factors: function and associated pathology [3]**

| Фактор вирулентности | Основная функция   | Ассоциированная патология  |
|----------------------|--|--|
| BabA/B               | Адгезия  | Язвенная болезнь, рак желудка  |
| CagA                 | Дезагрегация плотных контактов эпителиоцитов, индукция провоспалительных цитокинов | Хронический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка, MALT-лимфома желудка |
| IccA                 | Воспаление   | Язвенная болезнь   |
| OipA                 | Адгезия, воспаление  | Хронический гастрит  |
| SabA                 | Адгезия  | Хронический гастрит  |
| UreA/B               | Колонизация  | Хронический гастрит  |
| VacA                 | Вакуолизация и апоптоз эпителиоцитов   | Язвенная болезнь, рак желудка  |

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности антихеликобактерной терапии 1-й линии у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов ЖКТ и сопутствующим СД 2.

## Материалы и методы

В соответствии с поставленной целью было проведено проспективное рандомизированное исследование, в котором приняли участие 180 пациентов с наличием инфекции *H. pylori*, определенной при помощи дыхательного теста, и *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов ЖКТ, подтвержденной по данным эзофагогастроуденоскопии. Обследованные пациенты, в зависимости от наличия СД, были разделены на 2 пула, в каждом из которых проводилась рандомизация методом «конвертов» (рис. 1).

Пациенты были распределены по следующим группам:

- 45 пациентов без СД, которые получали классическую тройную эрадикационную терапию;
- 45 пациентов с СД 2 (45 человек), которые получали классическую тройную эрадикационную терапию;
- 45 пациентов без СД, получавшие четырехкомпонентную терапию на основе висмута трикалия дицитрата;
- 45 пациентов с СД 2, получавшие четырехкомпонентную терапию на основе висмута трикалия дицитрата.

С помощью сбора жалоб и инструментальных методов исследования (эзофагогастроуденоскопии) оценивался

**Мкртумян Ашот Мусаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии. ORCID: 0000-0003-1316-5245

**Бектемирова Луиза Гильмановна** – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0002-6932-0729

**Дичева Диана Тодорова** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-9224-7382

**Ashot M. Mkrtyumyan.** ORCID: 0000-0003-1316-5245

**Luiza G. Bektemirova.** ORCID: 0000-0002-6932-0729

**Diana T. Dicheva.** ORCID: 0000-0001-9224-7382

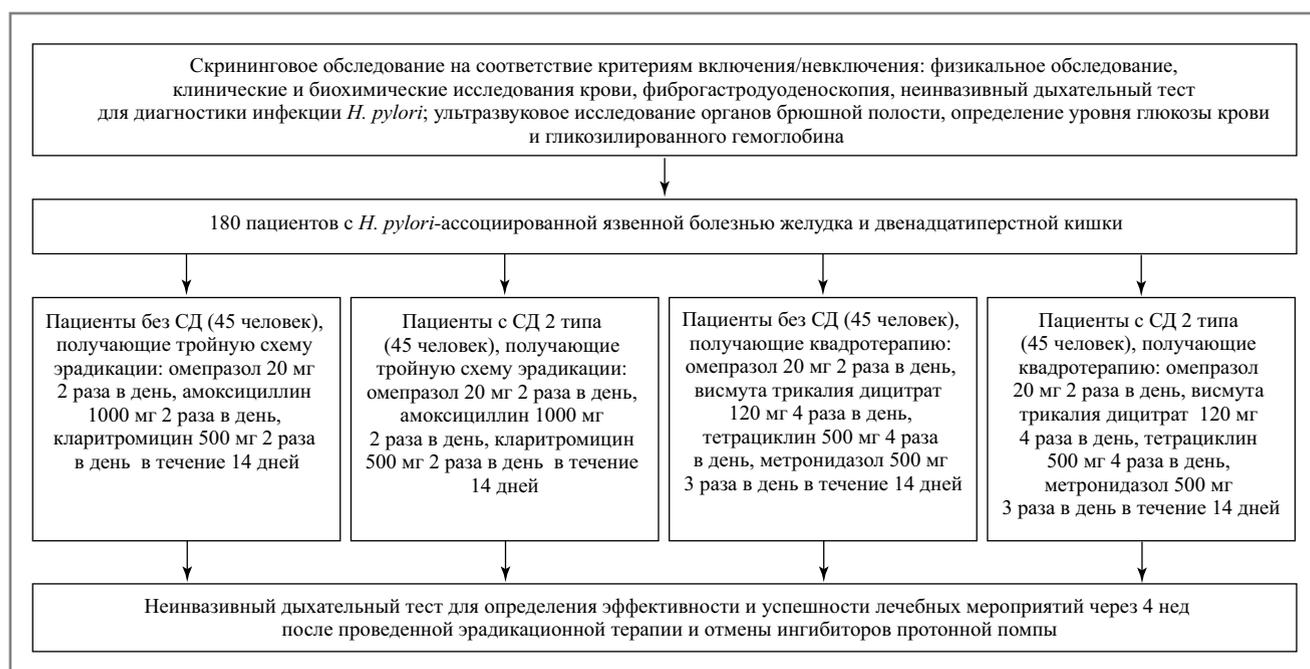


Рис. 1. Схема исследования.

Fig. 1. Study scheme.

Таблица 2. Выборка пациентов по группам

Table 2. Sample of patients by groups

| Выборка | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа |
|---------|------------|------------|------------|------------|
| ITT     | 45         | 45         | 45         | 45         |
| PP      | 43         | 42         | 42         | 41         |

прогресс проводимой терапии. Эффективность проведенной эрадикационной терапии оценивалась при помощи неинвазивного дыхательного теста через 4 нед после завершения курса лечения и приема ингибиторов протонной помпы.

Успешность эрадикации оценивалась отдельно для анализов методами intention-to-treat (ITT, «все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов») и per-protocol (PP, «пациенты, полностью завершившие курс лечения «по протоколу»»). По завершении исследования проведена статистическая обработка полученных данных при помощи пакета программного обеспечения, разработанного для биомедицинских наук MedCalc, версия программы 20.013 (Бельгия), в среде Microsoft Windows 10 (США).

Настоящий протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол 05–19 от 16.05.2019).

## Результаты

Проведено проспективное рандомизированное исследование, в ходе которого обследованы 180 пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией верхних отделов ЖКТ, из которых 90 пациентов страдали СД 2 и 90 пациентов были без СД. В исследовании приняли участие 87 мужчин (48,33%) и 93 женщины (51,67%). Средний возраст пациентов составил 48,35 года (95% доверительный интервал – ДИ 45,7238–50,9762).

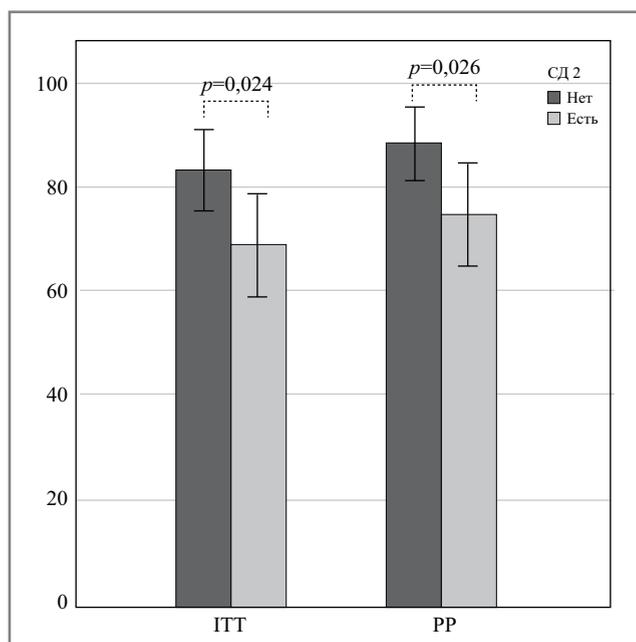


Рис. 2. Сравнительная эффективность эрадикационной терапии в зависимости от наличия сопутствующего СД 2 при анализе ITT и PP.

Fig. 2. Comparative effectiveness of eradication therapy depending on the presence of concomitant type 2 diabetes in the analysis of ITT and PP.

Пациенты, не явившиеся на контрольное исследование для оценки эффективности проведенной эрадикационной терапии спустя 4 нед после отмены ингибиторов протонной помпы, и те пациенты, которые самостоятельно прекратили принимать эрадикационную терапию из-за нежелательных явлений, были исключены из выборки PP. Итоговая выборка составила: ITT – 180 человек, PP – 168 человек (табл. 2).

**Таблица 3. Показатели эффективности эрадикационной терапии 1-й линии в различных группах****Table 3. Indicators of the effectiveness of eradication therapy of the 1st line in various groups**

| Выборка | 1-я группа        | 2-я группа        | 3-я группа        | 4-я группа        |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| ИТТ     | 36/45<br>(80%)    | 29/45<br>(64,4%)  | 39/45<br>(86,67%) | 33/45<br>(73,34%) |
| РР      | 36/43<br>(83,72%) | 29/42<br>(69,05%) | 39/42<br>(92,86%) | 33/41<br>(80,49%) |

**Таблица 4. Частота возникновения побочных явлений при применении эрадикационной терапии в группах****Table 4. The frequency of occurrence of side effects in the application of eradication therapy in groups**

| Выборка | 1-я группа                                 | 2-я группа                                | 3-я группа                                 | 4-я группа                                 |
|---------|--|---|--|--|
| ИТТ     | 26,6667<br>(95% ДИ<br>13,2309–<br>40,1025) | 22,2222<br>(95% ДИ<br>9,5909–<br>34,8536) | 28,8889<br>(95% ДИ<br>15,1180–<br>42,6598) | 31,1111<br>(95% ДИ<br>17,0454–<br>45,1768) |

Согласно полученным результатам обобщенный показатель эффективности у пациентов без диабета составил: ИТТ – 75/90 (83,4%), РР – 75/85 (88,2%), у пациентов с СД 2: ИТТ – 62/90 (68,9%), РР – 62/83 (74,7%) (рис. 2). Нами было рассчитано ОШ эффективности эрадикационной терапии 1-й линии инфекции *H. pylori* в популяции с сопутствующим СД 2 и популяции без диабета. В популяции ИТТ наличие диабета достоверно снижает эффективность эрадикационной терапии (ОШ 0,4429; 95% ДИ 0,2174–0,9023;  $p=0,0249$ ). В популяции РР наличие СД также достоверно снижает эффективность эрадикационной терапии (ОШ 0,3937; 95% ДИ 0,1725–0,8981;  $p=0,0267$ ).

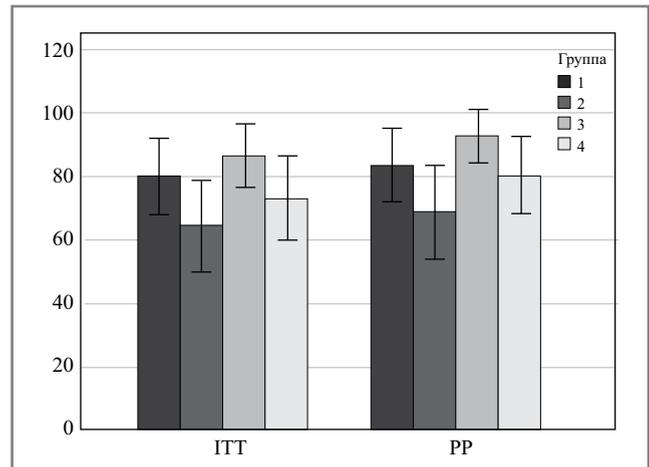
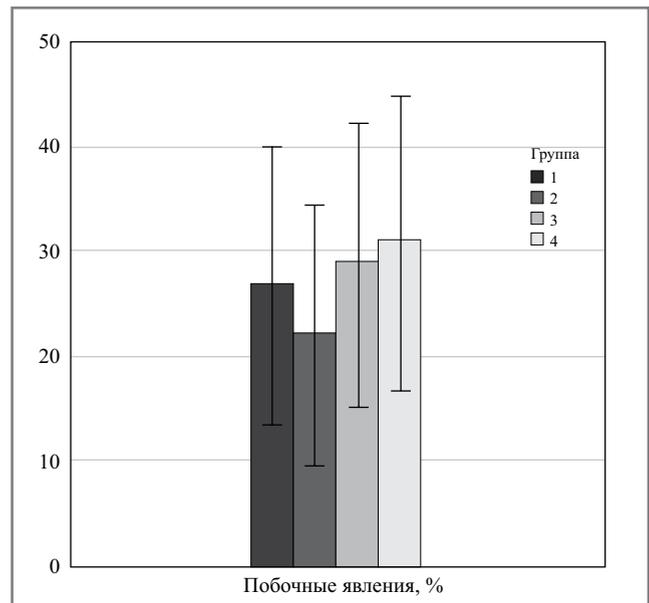
Следует отметить, что эффективность четырехкомпонентной терапии 1-й линии на основе препаратов висмута оказалась выше, чем эффективность классической тройной терапии как в группе пациентов с сопутствующим СД 2, так и в группе без диабета (табл. 3, рис. 3).

При применении эрадикационной терапии 1-й линии у пациентов наблюдались следующие побочные явления: бессонница, головная боль, диарея, дисгевзия, отсутствие аппетита, рвота, тошнота. Частота нежелательных явлений составила: у пациентов без СД, получавших тройную схему, – 26,67%; у пациентов, получавших тройную терапию, с сопутствующим СД – 22,23%; у пациентов без СД, которые принимали четырехкомпонентную терапию, – 28,89%; у пациентов с сопутствующим СД 2, принимающих четырехкомпонентную терапию, – 31,12% (табл. 4, рис. 4).

У пациентов, получавших четырехкомпонентную терапию на основе препаратов висмута, частота возникновения побочных явлений оказалась несколько выше, чем в группе пациентов, получавших классическую тройную эрадикационную терапию 1-й линии, однако без статистической значимости.

### Обсуждение

*H. pylori* является одним из наиболее распространенных патогенов человека [1, 3, 14]. Данный микроорганизм обнаруживается примерно у 1/2 населения планеты

**Рис. 3. Сравнительная эффективность эрадикационной терапии 1-й линии по группам пациентов при анализе ИТТ и РР.****Fig. 3. Comparative efficiency of 1st line eradication therapy by groups of patients in the analysis of ITT and PP.****Рис. 4. Частота возникновения побочных явлений в группах, получавших эрадикационную терапию 1-й линии.****Fig. 4. The frequency of occurrence of side effects in groups receiving eradication therapy of the 1st line.**

и является одним из главных этиологических факторов в развитии хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рака и MALT-лимфомы желудка [2, 3, 15–17]. В свою очередь, СД 2 в наши дни превращается в неинфекционную пандемию. Данное заболевание является причиной смерти 3,8 млн взрослого населения в мире и угрозой для здоровья нации [18, 19]. В ряде работ показано, что распространенность инфекции *H. pylori* у лиц с СД существенно выше, чем у лиц без данного заболевания, что детерминирует повышенный риск развития заболеваний гастроудоденальной зоны у лиц с диабетом [13, 20]. При этом отмечено, что средневзвешенная эффективность эрадикации у лиц с СД оказывается на

17,7–23,8% ниже по сравнению с лицами, не страдающими этим заболеванием [21].

Возможными предикторами неэффективности эрадикационной терапии у пациентов с СД могут быть следующие факторы:

- диабетическая ангиопатия слизистых оболочек ЖКТ (вследствие длительных функциональных нарушений микроциркуляции, таких как изменения капиллярного давления, кровотока и проницаемости), приводящая к нарушению абсорбции антибиотиков: гипергликемия вызывает апоптоз энтеральных нейронов и изменение в их химическом коде, что приводит к изменениям подвижности; длительная гипергликемия может индуцировать образование и накопление конечных продуктов гликирования, играющих важную роль для диабетической вегетативной нейропатии [22–24];
- у пациентов с сопутствующим СД отмечается иммунная дисфункция (нарушение функции нейтрофилов, антиоксидантной системы и гуморального иммунитета), приводящая к более частому развитию бактериальных инфекций, требующих приема антибактериальных препаратов. Регулярное назначение антибиотиков приводит к формированию резистентных штаммов *H. pylori* [24–26];
- избыточная масса тела и ожирение, ассоциированные с СД, способны оказывать отрицательный эффект на эффективность антихеликобактерной терапии из-за изменения параметров фармакокинетики лекарственных средств. Это связано с тем, что основные фармакокинетические параметры, такие как клиренс, зависят от веса пациента [27, 28].

Целью настоящего проспективного рандомизированного исследования являлась оценка эффективности и безопасности антихеликобактерной терапии 1-й линии у пациентов с наличием *H. pylori*-ассоциированной патологии верхних отделов ЖКТ и сопутствующим СД 2 и пациентов без диабета в российской популяции. В исследовании проводился сравнительный анализ, сопоставляющий эффективность эрадикационной терапии 1-й линии (классическая тройная терапия и квадротерапия на основе препаратов висмута) у пациентов с сопутствующим СД 2 и пациентов без СД. По данным проведенного исследования отмечено, что у пациентов с сопутствующим СД 2 эффективность эрадикационной терапии ниже, чем у пациентов без СД: у пациентов без СД: ИТТ – 75/90 (83,4%), РР – 75/85 (88,2%), у пациентов с СД 2: ИТТ – 62/90 (68,9%), РР – 62/83 (74,7%). Данные нашего исследования согласуются с результатами других авторов. Так, в ряде зарубежных исследований было отмечено, что успешность эрадикационной терапии у пациентов с сопутствующим СД ниже, чем у лиц без него [29–31]. Метаанализ С. Horikawa и соавт. (2014 г.), обобщивший результаты 8 исследований, показал, что относительный риск неэффективной эрадикации у пациентов с СД составляет 2,19 (95% ДИ 1,65–2,90;  $p < 0,001$ ) [32]. Подобные результаты продемонстрированы в ранних отечественных работах. Так, в исследовании А.М. Мкртумяна и соавт. (2010 г.) анализ 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 СД 2 по сравнению с пациентами, не страдающими этим заболеванием (50% против 85%;  $p < 0,05$ ) [33]. В исследовании Д.Н. Андреева и соавт. (2016 г.) достоверно более часто неуспешная эра-

дикация наблюдалась у пациентов с сопутствующим СД 2 (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,06–0,69;  $p = 0,0102$ ) [34].

Представляется актуальной последующая разработка темы на большем числе пациентов для идентификации и последующего внедрения в клиническую практику оптимальной схемы эрадикационной терапии, обеспечивающей высокую эффективность элиминации *H. pylori* у пациентов с сопутствующим СД 2. Последние метаанализы демонстрируют, что повышения эффективности эрадикационной терапии 1-й линии можно добиться использованием последних поколений ингибиторов протонной помпы, препарата висмута, ребамипида, а также масляной кислоты [34–40].

## Заключение

В нашем исследовании отмечено, что пациенты с сопутствующим СД 2 имеют более низкую эффективность классических схем эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* по сравнению с пациентами, не страдающими данной патологией. Также отмечена более высокая эффективность четырехкомпонентной терапии 1-й линии на основе висмута по сравнению с классической тройной эрадикационной терапией. Данные проведенного исследования позволяют рекомендовать четырехкомпонентную терапию 1-й линии на основе висмута для использования в клинической практике, особенно у пациентов с СД. Необходимо дальнейшее изучение темы на большем числе пациентов для создания алгоритма диагностики и лечения инфекции *H. pylori* у пациентов с сопутствующим СД 2 в нашей стране.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests..

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол 05–19 от 16.05.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (protocol 05–19 from 16.05.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
 ОШ – отношение шансов  
 СД – сахарный диабет  
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ИТТ – intention-to-treat (все включенные пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу назначенных препаратов)  
 РР – per-protocol (пациенты, полностью завершившие курс лечения «по протоколу»)

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 2013;91(8):4-12 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91(8):4-12 (in Russian)].
2. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90. DOI:10.1128/CMR.00054-05
3. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(6):1031-42. DOI:10.1016/j.bpg.2014.10.005
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., и др. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* [Ivashkin VT, Maev IV, Tsar'kov PV, et al. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association, Russian Society of Colorectal Surgeons and the Russian Endoscopic Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(1):49-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70
5. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76. DOI:10.1111/apt.14561
6. Bordin D, Plavnik R, Tivanova E. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* in Russia. XXXIIIrd International Workshop on *Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer*, Virtual Conference, 12 September 2020. *Helicobacter.* 2020;25(1):e12745. DOI:10.1111/hel.12745
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6-30. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312288
8. Sugano K, Tack J, Kuipers JE, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив.* 2014;3:94-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(3):94-9 (in Russian)].
10. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(8):5-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178985-12
11. IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium. 9th ed., 2019.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(1S1):1-144 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. 9th edition. Diabetes mellitus. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1S1):1-144 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM221S1
13. Li JZ, Li JY, Wu TF, et al. *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
14. Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter.* 2011;16(1):1-9. DOI:10.1111/j.1523-5378.2011.00874.x
15. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Мaaстрихт IV, Флоренция, 2010). *Медицинский совет.* 2012;8:10-9 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Modern aspects of diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection (based on the Maastricht IV consensus, Florence, 2010). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2012;8:10-9 (in Russian)].
16. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(8):1458. DOI:10.3390/diagnostics11081458
17. 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 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):84-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789284-90
18. van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(1):S3-8. DOI:10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a
19. He C, Yang Z, Lu NH. *Helicobacter pylori* infection and diabetes: is it a myth or fact? *World J Gastroenterol.* 2014;20(16):4607-17. DOI:10.3748/wjg.v20.i16.4607
20. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, et al. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. *Eur J Intern Med.* 2002;13(6):376. DOI:10.1016/s0953-6205(02)00094-8
21. 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;14:32-8 [Bektemirova LG, Andreev DN, Mkrtyumyan AM, Dicheva DT. 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 Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-14-32-38
22. Hosseiniasab Nodoushan SA, Nabavi A. The Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Biomed Res.* 2019;8:15. DOI:10.4103/abr.abr\_37\_18
23. Sargyn M, Uygur-Bayramicli O, Sargyn H, et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 2003;9(5):1126-8. DOI:10.3748/wjg.v9.i5.1126
24. Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA, Dicheva DT. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter Pylori*. *World Applied Sciences Journal.* 2014;30:134-40. DOI:10.5829/idosi.wasj.2014.30.mett.61
25. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013;6:62-72 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Reasons for the ineffectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2013;6:62-72 (in Russian)].
26. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, et al. 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

27. Abdullahi M, Annibale B, Capoccia D, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg*. 2008;18(11):1450-4. DOI:10.1007/s11695-008-9477-z
28. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1081-91. DOI:10.1592/phco.27.8.1081
29. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(7):713-6. DOI:10.1097/00042737-199907000-00005
30. Sargın M, Uygur-Bayramicli O, Sargın H, et al. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2003;9(5):1126-8. DOI:10.3748/wjg.v9.i5.1126
31. Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, et al. 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
32. Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, et al. High risk of failing eradication of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;106(1):81-7. DOI:10.1016/j.diabres.2014.07.009
33. Мкртумян А.М., Казюлин А.Н., Байрова К.И. Частота и степень инфицированности хеликобактером при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010;1:77-9 [Mkrtumyan AM, Kazyulin AN, Bairova KI. Incidence and graveness of helicobacter infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2010;1:77-9 (in Russian)].
34. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., и др. Эффективность и безопасность антихеликобактерной терапии у пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):75-81 [Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyi YA, et al. Efficiency and safety of anti-*Helicobacter pylori* therapy in patients with concomitant chronic hepatitis C. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(4):75-81 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688475-81
35. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, et al. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414-25. DOI:10.1111/j.1365-2036.2012.05211.x
36. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):27-32 [Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT, et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(8):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890827-32
37. Ko SW, Kim YJ, Chung WC, Lee SJ. Bismuth supplements as the first-line regimen for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systemic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12565. DOI:10.1111/hel.12565
38. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
39. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Эффективность включения масляной кислоты в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: метаанализ контролируемых исследований. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):158-63 [Andreev DN, Kucheryavyi YA, Maev IV. Efficacy of butyric acid inclusion in eradication regimens for *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis of controlled trials. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):158-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200608
40. Morino Y, Sugimoto M, Nagata N, et al. Influence of Cytochrome P450 2C19 Genotype on *Helicobacter pylori* Proton Pump Inhibitor-Amoxicillin-Clarithromycin Eradication Therapy: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:759249. DOI:10.3389/fphar.2021.759249

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2021



OMNIDOCTOR.RU