

Новые аспекты пилорической хеликобактерной инфекции: связь с метаболическими нарушениями

С.В. ГЕРМАН, И.П. БОБРОВНИЦКИЙ

ФБГУ «Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обзор посвящен анализу литературы по проблеме возможной связи пилорической хеликобактерной инфекции с сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом и предполагаемым ее механизмам.

Ключевые слова: пилорическая хеликобактерная инфекция, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, гликированный гемоглобин, метаболический синдром, дислипидемия.

New aspects of *Helicobacter pylori* infection: Association with metabolic disturbances

S.V. GERMAN, I.P. BOBROVNITSKY

A.N. Syzin Research Institute of Human Ecology and Environmental Hygiene, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review is devoted to the analysis of the literature on the possible association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and its supposed mechanisms.

Keywords: *Helicobacter pylori* infection, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, glycated hemoglobin, metabolic syndrome, dyslipidemia.

АГ — артериальная гипертензия
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
МС — метаболический синдром
ОС — окислительный стресс
СД — сахарный диабет
СД-2 — СД 2-го типа

СО — слизистая оболочка
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды
УГК — уровень глюкозы в крови
ХС — холестерин
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
IFN- γ — интерферон- γ
IL — интерлейкин
TNF- α — α -фактор некроза опухоли

Пилорический хеликобактер (*Helicobacter pylori*) признан одним из самых распространенных бактериальных патогенов человека. Доля инфицированных составляет 50% мирового населения. Изначально инфекция связывалась с желудочно-кишечными заболеваниями — хроническим поверхностным (простым) и атрофическим гастритом, язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки, раком, МАЛТ-лимфомой желудка. Однако в последние 2 десятилетия растет число публикаций о возможном участии бактерии в патогенезе различной внежелудочной патологии — сахарного диабета (СД), метаболического синдрома (МС), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), неврологических, дерматологических и др. Доказана связь инфекции *H. pylori* с идиопатической железододефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенией. Согласно последнему совещанию Европейской рабочей группы по изучению инфекции *H. pylori* «Маастрихт-4» (2014 г.) они включены в показания к эрадикации. Совещанием отмечена возможность связи инфекции *H. pylori* и с дефицитом витамина B₁₂, но пока уровень доказательности ее низкий. Ассоциация инфекции *H. pylori* с иными внегастральными заболеваниями обсуждается, полученная информация неоднозначна.

В России распространенность инфекции *H. pylori* очень высокая (76–88,5%) [1, 2], поэтому важно выяснить возможную связь ее с внежелудочными заболеваниями. В стране неуклонно растет и приобретает характер пандемии распространенность СД

2-го типа (СД-2) и МС. Их осложнения приводят к снижению качества жизни, инвалидизации, смерти. Зарегистрировано 4,1 млн больных СД, а с учетом недиагностированных случаев их, по крайней мере, в 2 раза больше [3]. Распространенность МС еще выше. В экономически развитых странах он встречается у 10–30% взрослого населения. СД и МС становятся угрозой для здоровья населения и являются большим бременем для здравоохранения во всем мире.

Первыми зарегистрировали ассоциацию инфекции *H. pylori* и СД в 1989 г. L. Simon и соавт. [4]. Более высокая частота инфицирования *H. pylori* больных СД-2 подтверждена во многих последующих работах [5–11], проведенных в разных странах среди представителей разных рас. С. Jeon и соавт. [7] отметили, что инфекция *H. pylori* со временем приводит к увеличению числа случаев СД. В десятилетнем наблюдении субъектов старше 60 лет СД у лиц с изначально обнаруженными антителами к *H. pylori* развивался в 2 раза чаще, чем у серонегативных.

Надежным индикатором не только СД, но и преддиабета является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). В большом исследовании (7417 человек) Y. Chen и M. Blaser [12] обнаружили положительную корреляцию между статусом по *H. pylori* и уровнем HbA_{1c} у взрослых лиц без СД. Повышение уровня HbA_{1c}, ассоциированное с *H. pylori*, более выражено у лиц с повышенным индексом массы тела (ИМТ). CagA-позитивность сочеталась с

Сведения об авторах:

Бобровницкий Игорь Петрович — зав. лаб.

Контактная информация:

Герман Серафима Вениаминовна — в.н.с., e-mail: svgerman@yandex.ru

высоким уровнем HbA_{1c} независимо от ИМТ. Возможно, инфекция *H. pylori* способствует повышению уровня HbA_{1c} в зрелом возрасте, особенно у тучных. Увеличение уровня HbA_{1c} свидетельствует в пользу роли *H. pylori*, особенно вирулентных штаммов, в развитии нарушения толерантности к глюкозе у взрослых, усиливающегося при более высоком ИМТ.

Сходные результаты получены М. Нsieh и соавт. [13]. Длительно существующая инфекция *H. pylori* оказалась тесно связанной с повышенным уровнем HbA_{1c} и более высокой распространенностью СД среди населения Тайваня, особенно среди пожилых.

Экспериментальная работа Z. Yang и соавт. [14] подтвердила значительное повышение уровня HbA_{1c} через 12 мес после инфицирования монгольских песчанок при сравнении с незараженными. При этом уровень глюкозы в крови (УГК) натощак не различался в опытной и контрольной группах животных, что не противоречит повышению уровня HbA_{1c} . Базальная глюкоза — менее стабильный показатель, чем HbA_{1c} , так как меняется в зависимости от физической активности, психического статуса, рациона. Подобные колебания могут препятствовать оценке ассоциации инфекции *H. pylori* и нарушения регуляции углеводного обмена. Гипергликемия становится существенной при нарушении функции β -клеток и недостаточности секреции инсулина, для развития которых нужен более длительный период времени.

При обнаружении инфекции *H. pylori* нельзя судить о времени заражения субъекта, поскольку у большинства она многие годы протекает бессимптомно. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что приблизительно в половине случаев инфицирование происходит в первые 1,5–2 десятилетия жизни. Из этого следует, что у большинства лиц с ассоциацией *H. pylori* и СД-2 инфицирование предшествует развитию СД. Однако не исключена возможность заражения на фоне имеющегося СД. Пациенты с СД восприимчивы к любой инфекции вследствие иммуносупрессии. У них нередко развивается автономная невропатия со снижением гастродуоденальной моторики, что способствует бактериальной колонизации слизистой оболочки (СО) желудка.

Механизмы возможной связи инфекции *H. pylori* и нарушения обмена углеводов обсуждаются до настоящего времени. Важным патогенетическим звеном СД-2 является инсулинорезистентность (ИР) — снижение утилизации глюкозы в скелетных мышцах и подавления выработки эндогенной глюкозы в печени. Имеются сообщения о влиянии инфекции *H. pylori* на развитие резистентности к инсулину [15–17]. X. Zhou и соавт. [18] обнаружили убедительное свидетельство влияния бактерии на печеночную ИР. *H. pylori* непосредственно в гепатоцитах как человека, так и животных может индуцировать транскрипцию фактора c-Jun, причастного к ингибированию сигналов инсулина и лептина.

Индексом ИР является показатель HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance — гомеостатическая модель измерения резистентности к инсулину), определяемый по формуле: уровень инсулина в сыворотке крови натощак (в мкЕД/мл) · УПБК натощак (в ммоль/л) : 22,5.

HOMA-IR оказался существенно более высоким у позитивных по *H. pylori* пациентов как с СД [18–20], так и без СД [20–22] по сравнению с негативными по *H. pylori*. И, наоборот, у бессимптомных субъектов антитела к *H. pylori* определялись значительно чаще в случаях с ИР, чем с нормальной чувствительностью к инсулину [23, 24], что свидетельствует о возможном влиянии инфекции на развитие ИР. Однако в некоторых исследованиях [25, 26] не зарегистрировано ассоциации ИР и инфекции *H. pylori*.

Существует некоторое сходство в патогенезе инфекции *H. pylori* и синдрома ИР: хроническое воспаление, окислительный стресс (ОС), секреция контррегуляторных гормонов [24].

Колонизация бактерией СО желудка неизбежно приводит к хроническому гастриту, который представляет собой хроническое медленно текущее воспаление. Бактерия не поступает в кровоток, но локальный воспалительный процесс сопровождается иммунными реакциями, продукцией провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL) IL-1 β , IL-6, IL-8, α -фактора некроза опухоли (TNF- α), интерферона- γ (IFN- γ), белков острой фазы

воспаления (фибриногена, С-реактивного белка), эйкозаноидов (лейкотриенов, простагландинов), других медиаторов, попадающих в циркуляцию и вызывающих системное воспаление, что способствует повреждению отдаленных органов и тканей. При хроническом гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, описано повышение в тканях и плазме крови уровней провоспалительных цитокинов [27–29], которые могут быть причастны к развитию ИР и СД.

Воспаление жировой ткани рассматривается как важный фактор патогенеза ИР [30–32]. Висцеральная жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной активностью и секретирует большое количество биологически активных веществ, способных вызывать различные нарушения. Так, увеличение выработки TNF- α в жировой ткани при воспалении стимулирует окисление свободных жирных кислот и накопление свободных радикалов, снижает чувствительность инсулиновых рецепторов, тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой ткани, ведет к появлению периферической ИР. TNF- α действует синергично с IL-1 β , IL-6. Он стимулирует секрецию лептина.

Воспалительный процесс в поджелудочной железе под влиянием IL-1 β приводит к деструкции островковых β -клеток и снижению секреции инсулина. TNF- α вызывает апоптоз β -клеток и дефицит секреции инсулина, стимулирует выработку контринсулярных гормонов, увеличивает экспрессию генов других провоспалительных цитокинов [27, 31, 32]. IFN- γ повышает выработку IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α [26, 27, 31, 32]. Зависимый от митохондрий апоптоз стимулируется также вакуолизирующим цитотоксином *H. pylori*. A. Pradhan и соавт. [33], J. Spranger и соавт. [34] считают повышенные уровни провоспалительных цитокинов возможными предвестниками СД-2, свидетельством роли воспаления в диabetогенезе.

ОС считается одним из ключевых механизмов развития ИР, дисфункции β -клеток и СД-2 [17, 35–37]. Антиоксиданты улучшают состояние ИР и широко используются в лечении больных СД. M. Aslan и соавт. [21] обнаружили значительно меньшую антиоксидантную способность в группе позитивных по *H. pylori*, чем в группе лиц, негативных по *H. pylori*, и существенно более высокий индекс тканевого и системного ОС. ИР статистически значимо коррелировала с общим антиоксидантным статусом. Наряду с этим описана высокая чувствительность панкреатических инсулиноцитов к повреждению при ОС и воспалении, связанном с инфекцией *H. pylori* [38, 39].

К патогенезу СД, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, может быть причастен гормональный дисбаланс. Индуцированный инфекцией поверхностный антральный гастрит сопровождается повышением секреции гастрина и уменьшением секреции соматостатина [40]. Соматостатин тормозит секрецию инсулина поджелудочной железой. Гастрин увеличивает стимулированную глюкозой и в большей мере белком секрецию инсулина. Сниженный уровень соматостатина и повышенный уровень гастрина у больных с инфекцией *H. pylori* могут играть роль в развитии гиперинсулиемии и ИР. В последующем при развитии атрофического пангастрита нарушается секреция гастрина, что может содействовать гипергликемии.

Лептин и грелин, участвующие в гомеостазе энергии, влияют на развитие ожирения, чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы. Появляется все новая информация о том, что инфекция *H. pylori* может изменить выработку лептина и грелина, отчасти продуцируемых в СО желудка (лептин в большей мере вырабатывается в жировой ткани), и это может влиять на развитие СД [40, 41].

Описана большая частота сосудистых изменений у позитивных по *H. pylori* пациентов с СД по сравнению с негативными — уплотнение стенки сонной артерии [9], увеличение частоты развития ССЗ [11, 42, 43].

Микроваскулярное осложнение СД — микроальбуминурия встречается чаще у лиц, зараженных *H. pylori*, особенно у инфицированных CagA-положительными штаммами [5, 43, 44]. Она может наблюдаться у позитивных по CagA субъектов и в отсутствие явного СД, что свидетельствует в пользу связи ее не только с СД, но, возможно, и с инфекцией [5, 43, 44]. Не исключена пе-

рекрестная реакция антител хозяина к Cag A с антигенами сосудистой стенки [43]. Исследование S. Yanik и соавт. [45] выявило положительное влияние эрадикации на микроальбуминурию у пациентов с СД. Циркулирующие при системном воспалении провоспалительные цитокины у лиц с хроническим гастритом, индуцированным *H. pylori*, могут изменять проницаемость базальной гломерулярной мембраны и приводить к потере альбумина и иммуноглобулинов с мочой. У больных СД-2 инфицирование положительными по CagA штаммами *H. pylori* чаще сопровождается протеинурией [44].

Повреждение эндотелия может быть связано также с дефицитом витамина B₁₂ и гипергомоцистеинемией у пациентов с хроническим атрофическим гастритом, вызванным инфекцией *H. pylori*.

Эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании стандартных схем лечения значительно ниже у больных СД по сравнению с таковой у лиц без СД, что отчасти связано с нередким использованием антибиотиков по поводу разных инфекций и селекцией резистентных штаммов [5, 15, 28]. Снижение кровоснабжения СО желудка, свойственное СД, может содействовать неполной эрадикации. Реинфекция после эрадикации бактерий у больных СД наблюдается заметно чаще, чем в контрольных группах [15].

Данные о влиянии успешной эрадикации на нарушенный метаболизм углеводов ограничены и противоречивы. R. Gep и соавт. [20] наблюдали снижение уровня HOMA-IR. H. Zojaji и соавт. [46] отметили, что лечение инфекции *H. pylori* приводило к улучшению контроля УГК у больных с СД-2. Имеются сообщения о положительном влиянии эрадикации *H. pylori* на маркеры медленного хронического воспаления при СД [20]. Однако Y. Dai и соавт. [47], Y. Wada и соавт. [48] не отметили существенного снижения в УГК натощак и HbA_{1c} по сравнению с показателями до лечения инфекции и у лиц без СД, но период наблюдения после эрадикации был непродолжительным, выборка небольшая, длительность СД не учитывалась.

Следовательно, поскольку ИР, нарушение толерантности к глюкозе, СД могут возникать при наличии воспаления, инфекция *H. pylori*, неизбежно вызывая хронический воспалительный процесс, может содействовать их развитию.

Однако окончательно связь инфекции *H. pylori* с СД не доказана. В некоторых исследованиях корреляции между ними не обнаружено [49–51]. Неоднородность результатов, возможно, связана с гетерогенностью исследований: применением разных методов диагностики инфекции *H. pylori* и СД, с его длительностью, недавней антибактериальной терапией, недостаточным размером выборки, отсутствием учета влияющих на развитие СД факторов, таких как возраст, пол, наличие избыточной массы тела, особенностей питания и др.

Имеются исследования, указывающие на связь инфекции *H. pylori* с МС. Он включает комплекс патогенетически взаимосвязанных метаболических нарушений, прежде всего триаду: нарушение углеводного, жирового обмена, артериальную гипертензию (АГ). Общая основа главных составляющих этого кластера — ИР и компенсаторная гиперинсулинемия, необходимая для транспорта глюкозы в клетку. В то же время гиперинсулинемия способствует развитию метаболических, гемодинамических, органических нарушений. Клиническое значение МС в увеличении риска развития СД-2 и ССЗ при его наличии.

T. Gunji и соавт. [52] в перекрестном исследовании (7394 человека) в Японии отметили четкую связь между инфекцией *H. pylori* и МС.

T.P. Chen и соавт. [53], применяя для диагностики инфекции *H. pylori* дыхательный тест и гистологическое исследование (у 3578 человек), отметили большую распространенность МС у положительных по *H. pylori*, чем у отрицательных *H. pylori* мужчин и женщин. При учете влияющих факторов инфекция *H. pylori* оставалась независимо связанной с МС у женщин. Как у мужчин, так и у женщин наблюдалось значительное повышение распространенности инфекции при увеличении количества нарушений, свойственных МС.

Важный компонент МС и фактор риска развития ССЗ — нарушение липидного обмена. Многие работы подтвердили связь инфекции *H. pylori* с атерогенными изменениями липидного со-

става сыворотки крови: повышением уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеина-В (апоВ), триглицеридов (ТГ) или снижением уровней ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина-А1 (апоА1) [54–58].

Впервые информация об увеличении концентрации в сыворотке крови ХС и ТГ у инфицированных *H. pylori* мужчин по сравнению с отрицательными по *H. pylori* (при корректировке на возраст) появилась еще в 1996 г. [59].

Изучая липидный состав крови у пожилых жителей Кореи, H.-L. Kim и соавт. [58] показали, что инфекция *H. pylori* является независимым фактором, ассоциированным с повышенным уровнем ХС ЛПНП. Они наблюдали статистически значимое повышение уровня общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке у позитивных по *H. pylori* лиц по сравнению с негативными. Кроме того, авторами отмечено увеличение уровня ХС ЛПНП и обсеменности желудка, выраженности и активности воспаления в СО. M. Kucukazman и соавт. [56] также продемонстрировали корреляцию гистологической оценки инфекции и уровня ХС ЛПНП. Связь инфекции с повышенными общим ХС и ХС ЛПНП подтверждена A.F. Erdogan [60], M.H. Mukhtar [61]. Группа китайских исследователей [55] зарегистрировали тесную связь между серопозитивностью *H. pylori* и снижением ХС ЛПВП.

Через 6 мес после успешной эрадикации H. Sharnagl и соавт. [54] наблюдали снижение уровня в плазме общего ХС и ХС ЛПНП при сопоставлении с остальными положительными по *H. pylori* лицами. Устранение инфекции спустя год сопровождалось увеличением содержания ХС ЛПВП и уменьшением ХС ЛПНП.

S. Nam и соавт. [62] в большом проспективном когортном исследовании (4269 человек, средний возраст 49 лет), в котором инфекция диагностирована с помощью быстрого уреазного теста при эндоскопии, определили у положительных по *H. pylori* повышенный уровень ХС ЛПНП и сниженный — ХС ЛПВП, хотя другие параметры, связанные с МС (УГК, ТГ), оказались сходными в обеих группах или различия статистически незначимы (масса тела, артериальное давление). Но инфекция *H. pylori* оказалась фактором, независимо связанным с частотой развития ССЗ. Эффективная эрадикация при повторном обследовании через 1–3 года сопровождалась снижением уровня ХС ЛПНП и повышением уровня ХС ЛПВП. Другими авторами [20, 63] также отмечена положительная динамика липидов после эрадикации *H. pylori*. Сделано заключение, что инфекция *H. pylori* смещает липидный состав крови в сторону атерогенности. Однако в единичных работах зависимости дислипидемии от наличия инфекции и ее устранения [51] не обнаружено.

Дислипидемия, по-видимому, может быть одним из результатов системного воспаления, индуцированного *H. pylori*, вследствие действия провоспалительных цитокинов. Они способны изменять метаболизм липидов различными путями: активируя липопротеинлипазу жировой ткани, стимулируя в печени синтез жирных кислот и влияя на липолиз [58, 64]. Гиперинсулинемия при МС также может играть роль в атерогенных изменениях липидного состава крови.

В отношении связи между инфекцией *H. pylori* и АГ получены противоречивые результаты. M. Корасова и соавт. [65] нашли различное влияние инфекции на уровень АД в разных возрастных группах. Наблюдалось выраженное повышение и систолического и диастолического АД у пожилых (старше 65 лет) и существенное снижение у субъектов моложе 25 лет.

R. Harvey и соавт. [66] не обнаружили связи между позитивностью по *H. pylori* и уровнем АД. Напротив, A. Migneco и соавт. [67] сообщили о наличии ассоциации между инфекцией *H. pylori* и АГ. Эрадикация *H. pylori* приводила к значительному снижению АД, особенно диастолического. Повышение АД авторы связывают с высвобождением вазоактивных субстанций из первичного места воспаления, индуцированного *H. pylori*, каскадом цитокинов, вырабатываемых при системном воспалении, способных повреждать эндотелий и вызывать АГ. Хотя в перекрестном исследовании (1634 позитивных по *H. pylori* и 3267 негативных по *H. pylori* человек), проведенном R. Harvey и соавт. [66], систолическое АД у субъектов с инфекцией было существенно выше, чем у неинфицированных, авторы пришли к заключению, что сделать

окончательный вывод о значении этого фактора нельзя из-за наличия других влияющих факторов — повышенная масса тела, употребление поваренной соли, возраст, сопутствующие заболевания, гипотензивная терапия, точность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения, социальные факторы и др.

Анализ имеющейся литературы показывает, что связь инфекции *H. pylori* и метаболических нарушений возможна, но не доказана окончательно. Инфекция *H. pylori* способна нарушать многие физиологические процессы как внутри, так и вне желудка, влияющие на развитие многих заболеваний за его пределами. Растет число свидетельств, что инфекция *H. pylori* может увеличить риск развития ИР, СД-2, МС, быть связанной со многими другими заболеваниями. Решение этой проблемы может изме-

нить показания к эрадикации *H. pylori*, улучшить эффективность лечения ассоциированных с ней заболеваний, предупредить развитие их осложнений. Во всем мире увеличивается интерес исследователей к внежелудочным заболеваниям, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*. Предполагаются разные механизмы, прежде всего индукция локального хронического медленно текущего воспаления, приводящего к системному воспалительному процессу, и развитие механизмов молекулярной мимикрии. Требуются дальнейшие исследования, в том числе до сих пор отсутствовавшие отечественные.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Мониторинг инфекции, вызываемой *Helicobacter pylori* в Новосибирске. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*. 2008;1:99-100. [Reshetnikov O V, Kurilovich S A, Krotov S A, Krotova V A. Monitoring of the infection caused by *Helicobacter pylori* in Novosibirsk. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii, immunobiologii*. 2008;1:99-100. (In Russ.)].
2. Герман С.В., Зыкова И.Е., Ермаков Н.В., Модестова А.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;2:25-30. [German SV, Zyкова IE, Ermakov N V, Modestova AV. Prevalence of *H. pylori* infection among the population of Moscow. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2010;2:25-30. (In Russ.)].
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*. 2015;(18)3:5-22. [Dedov II, Chestakova MV, Vikulova OK. State Register of diabetes mellitus in the Russian Federation: status of 2014, and prospects for development. *Saharny diabet*. 2015;(18)3:5-22.] <https://doi.org/10.14341/DM201535-22>
4. Simon L, Tornoczky J, Toth M, Jambor M, Sudar Z. The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice. *Orv Hetil*. 1989;130:1325-1329.
5. Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, Kulaksizoglu M, Serin E, Yilmaz U. *Helicobacter pylori* prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications. *Dig Dis Sci*. 2008;53(10):2646-2649.
6. Hamed SA, Amine NF, Galal GM, Helal SR, Shawky OA. Vascular risks and complications in diabetes mellitus. The role of *Helicobacter pylori* infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17:876-94. <https://doi.org/10.1016/j>
7. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, Aiello AE. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):520-525. <https://doi.org/10.2337/dc11-1043>
8. Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99:200-208. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.012>
9. Bajaj S, Rekwil L, Misra SP, Misra V, Yadav RK, Srivastava A. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18:694-699.
10. Yang G-H, Wu J-S, Yang Y-C, Huang Y-H, Lu F-H, Chang C-J. Gastric *Helicobacter pylori* infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1794-1799. <https://doi.org/10.1111/jgh.12617>
11. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2015;20(S1):40-46. <https://doi.org/10.1111/hel.12256>
12. Chen Yu, Blaser MH. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis*. 2012;205(8):1195-1202. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis106>
13. Hsieh MC, Wang SS, Hsieh YT, Kuo FC, Soon MS, Wu DC. *Helicobacter pylori* infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(9):949-956. <https://doi.org/10.1111/eci.12124>
14. Yang Z, Li W, He C, Xie C, Zhu Y, Lu N-H. Potential effect of chronic *Helicobacter pylori* infection on glucose metabolism of Mongolian gerbils. *WJG*. 2015;21(44):12593-12604. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i44.12593>
15. Marietti M, Gasbarrini A, Saracco G, Pellicano R. *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: the 2013 state of art. *Panminerva Med*. 2013;55(3):277-281.
16. Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of immune system in obesity and insulin resistance. *J of Obesity*. 2013;9:616193.
17. Vafaeimanesh J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *Sci World J*. 2014;2014:1-5. <https://doi.org/10.1155/2014/391250>
18. Zhou X, Liu W, Gu M, Zhou H, Zhang G. *Helicobacter pylori* infection causes hepatic insulin resistance through the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway. *Gastroenterology*. 2015;148(4):83. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(15\)30287-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(15)30287-0)
19. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G, Gun BD, Borazan A, Ustundag Y. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 2005;50:2090-2093.
20. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low grade inflammation. *South Med J*. 2010;103(3):190-196. <https://doi.org/10.1097/smj.0b013e3181cf373f>
21. Aslan M, Horoz M, Nazligil Y, Bolukbas C, Bolukbas FF, Selek S, Celik H, Erel O. Insulin resistance in *H. pylori* infection and its association with oxidative stress. *WJG*. 2006;12(42):6865-6868.
22. 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):496-502. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2009.00705.x>
23. Eshraghian A, Hashemi SA, Jahromi AH, Eshraghian H, Masoompour SM, Davarpanah MA, Eshraghian K, Taghavi SA. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 2009;54(9):1966-1970.

24. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011;16:79-88. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x>
25. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart diseases, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Med Assoc*. 2004;96:1470-1476.
26. Park SH, Jeon WK, Kim SH, Kim HJ, Park DI, Cho YK, Sung IR, Sohn CI, Kim J, Keum DK. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(4):508-513.
27. Algood HM, Cover TL. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H. pylori* and host immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:597-613.
28. Buzas GM. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *WJG*. 2014;20(18):5226-5234. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5226>
29. He C, Yang Z, Lu N-H. *Helicobacter pylori* infection and diabetes: Is it a myth or fact? *WJG*. 2014;20(16):4607-4617. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4607>
30. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:1793-1801.
31. Fernandez-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:10-16.
32. Calle MC, Fernandez ML. Inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38:183-191. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2011.11.006>
33. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-334.
34. Spranger J, Kroke A, Molig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52:812-817.
35. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7:1040-1052.
36. Shin MJ, Park E, Lee JH, Chung N. Relationship between insulin resistance and lipid peroxidation and antioxidant vitamins and hypercholesterolemic patients. *Ann Nutr Metab*. 2006;50:115-120.
37. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radical Biol Med*. 2011;51(5):993-999. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005>
38. Fosslien E. Mitochondrial medicine-molecular pathology of defective oxidative phosphorylation. *Ann Clin Lab Sci*. 2001;31:25-67.
39. Rahman MA, Cope MB, Sarker SA, Garvey WT, Chaudhury HS, Khaled MA. *Helicobacter pylori* infection and inflammation: implication for the pathophysiology of diabetes and coronary heart disease in Asian Indians. *J Life Sci*. 2009;1:45-50.
40. Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones. *J Gastroenterol*. 2002;37(2):77-86.
41. Roper J, Francois F, Shue PL, Mourad MS, Pei Z, Olivares de Perez AZ, Perez-Perez GI, Tseng CH, Blaser MJ. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2350-2357.
42. Polyzos SA, Kountouras J. Novel advances in the association between *Helicobacter pylori* infection, metabolic syndrome, and related morbidity. *Helicobacter*. 2015;20(6):405-409. <https://doi.org/10.1111/hel.12228>
43. Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, et al. Cross reactivity of anti-Cag A antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;106:430-434.
44. Ibrahim A, Zaher T, Ghonemy TA, El-Azim SA, El-Azim MA, Ramadan A. Impact of cytotoxin-associated gene A of *Helicobacter pylori* strains on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Saud J Kidney Dis Transpl*. 2010;21(4):694-700. <https://doi.org/10.4314/ajnt.v3i2.58892>
45. Yanik S, Dogan ZA, Sarikaya M, Ergul B, Filik L. *Helicobacter pylori* eradication reduces microalbuminuria in type- 2 diabetic patients: a prospective study. *Acta gastroenterol Belg*. 2014;77:235-239.
46. Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ, Ghobakhlo M. The effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013; 6:36-40.
47. Dai Y-N, Yu W-L, Zhu H-T, Ding J-X, Yu C-H, Li Y-M. Is *Helicobacter pylori* infection associated with glycemic control in diabetes? *WJG*. 2015;21(17):5407-5416. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5407>
48. Wada Y, Hamamoto Y, Kawasaki Y, Honjo S, Fujimoto K, Tatsuoka H, Matsuoka A, Ikeda H, Fujikawa J, Koshiyama H. The eradication of *Helicobacter pylori* does not affect glycemic control in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Jpn Clin Med*. 2013;3:41-43. <https://doi.org/10.4137/jcm.s10828>
49. Oluyemi A, Anomneze E, Smith S, Fasanmade O. Prevalence of a marker of active *Helicobacter pylori* infection among patients with type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria. *BMC Res Notes*. 2012;5:284. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-284>
50. Malamug LR, Kamchanasom R, Samoa R, Chiu KC. The role of *Helicobacter pylori* in insulin sensitivity, beta cell function, and abnormal glucose tolerance. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:870185. <https://doi.org/10.1155/2014/870185>
51. Sotuneh N, Hosseini SR, Shokri-Shirvani J, Bijani A, Ghadimi R. *Helicobacter pylori* infection and metabolic parameters: is there association in elderly population? *Int J Prev Med*. 2014;5(12):1537-1542.
52. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe Net al. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3005-3010.
53. Chen TP, Hung HF, Chen MK. *Helicobacter pylori* infection is positively associated with metabolic syndrome in Taiwanese adults: a cross-sectional study. *Helicobacter*. 2015;20:184-191.
54. Sharnagl H, Kist M, Grawitz AB, Koenig W, Wieland H, Marz W. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2004;93:219-220.
55. Jia EZ, Zhao FJ, Hao B, Zhu TB, Wang LS, Chen B, Cao KJ, Huang J, Ma WZ, Yang ZJ, Zhang G. *Helicobacter pylori* infection is associated with decreased serum levels of high density lipoprotein, but not with the severity of coronary atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2009;8:59-61.
56. Kucukazman M, Yavuz B, Sacikara M, Asilturk Z, Ata N, Ertugrul DT, Yalcin AA, Yenigun EC, Kizilca G, Okten H, Akin KO, Nazligul Y. The relationship between updated Sydney system score and LDL cholesterol levels in patients infected with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 2009;54:604-607.
57. Satoh H, Saiyo Y, Yoshioka E, Tsutsui H. *Helicobacter pylori* infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:1041-1048.
58. Kim H-L, Jeon HH, Park IY, Choi JM, Kang JS, Min K-W. *Helicobacter pylori* infection is associated with elevated low density lipoprotein cholesterol levels in elderly Koreans. *J Korea Med Sci*. 2011;26(5):654-658. <https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.5.654>

59. Niemelä S, Kartiunen T, Korhonen H, Läärä H, Kartiunen R, Ikäheimo M, Kesäniemi YA. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary artery disease by modifying serum lipid concentration? *Heart*. 1996;75:573-575.
60. Erdogan AF, Asma S, Gereklioglu C, Turan I, Abaci K. Association between *Helicobacter pylori* infection and low density lipoprotein cholesterol. *Turkish journal of family medicine and primary care (TJFMP)*. 2014;8(1):19-24. <https://doi.org/10.5455/tjfmpe.41121>
61. Nam SY, Ryu KH, Park BJ, Park S. Effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on lipid profiles and cardiovascular diseases. *Helicobacter*. 2014;20(2):125-132. <https://doi.org/10.1111/hel.12182>
62. Mukhtar MH, Nasif WA, Babakr AT. *Helicobacter pylori* infection is associated with dyslipidemia and increased levels of oxidized LDL in type-2 diabetes mellitus. *J Diabet Mellitus*. 2016;6:185-190. <https://doi.org/10.4236/jdm.2016.63020>
63. Kanbay M, Gur G, Yucel M, Yilmaz U, Boyacioglu S. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig Dis Sci*. 2005;50:1228-1231.
64. Albaker WI. *Helicobacter pylori* infection and its relationship to metabolic syndrome. Is it myth or fact? *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(3):165-169. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.80377>
65. Kopacova M, Bures J, Koupil I, Rejchrt S, Vorisek V, Seifert B et al. Body indices and basic vital signs in *Helicobacter pylori* positive and negative persons. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(1):67-75. <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9090-1>
66. Harvey R, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J. Effect of *Helicobacter pylori* infection on blood pressure. A community based cross sectional study. *Br Med J*. 2001;323:264-265.
67. Migneco A, Ojetti V, Specchia L, Franceschi F, Candelli M, Mettimano M, Montebelli R, Savi L, Gasbarrini G. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter*. 2003;8:585-589.

Поступила 31.07.16