



Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом

Федорченко Ю. Л., Корнеева Н. В., Мартынюк М. В., Тагрыт И. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России (ул. Муравьева Амурского, д. 35, г. Хабаровск, 680000, Россия)

Для цитирования: Федорченко Ю. Л., Корнеева Н. В., Мартынюк М. В., Тагрыт И. В. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3):108–118. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-223-3-108-118

✉ Для переписки:

Федорченко

Юрий Леонидович

ulfedmed@mail.ru

Федорченко Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии

Корнеева Наталья Вячеславовна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии

Мартынюк Марина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии

Тагрыт Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии

Резюме

Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта частая патология при сахарном диабете. Ее развитие не только ухудшает качество жизни больных, но и может приводить к серьезным осложнениям. У больных сахарным диабетом 1 и 2 типов клиника и течение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта имеет свои особенности. Знание этой патологии позволит врачам правильно оценивать состояние и эффективно лечить пациентов. В обзоре отражены данные литературы и результаты собственных научно-практических исследований по особенностям течения и лечения ряда заболеваний пищевода, желудка и тонкого кишечника у больных сахарным диабетом. Многолетний опыт авторов по данной тематике может оказаться полезным врачам эндокринологам, гастроэнтерологам и терапевтам.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, хронические гастриты, синдром избыточного бактериального роста, сахарный диабет

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: OEWSKR





Diseases of the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes

Yu. L. Fedorchenko, N. V. Korneeva, M. V. Martynyuk, I. V. Tagryt

Far-Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (35, Muravyova Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russia)

For citation: Fedorchenko Yu. L., Korneeva N. V., Martynyuk M. V., Tagryt I. V. Diseases of the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 108–118. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-108-118

✉ **Corresponding author:**

Yuri L. Fedorchenko
ulfedmed@mail.ru

Yuri L. Fedorchenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology; ORCID: 0000–0001–7832–0133, Scopus Author ID: 57200759488

Natalya V. Korneeva, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head. Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology; ORCID: 0000–0001–9878–180X, Scopus Author ID: 57190414636

Marina V. Martynyuk, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Therapy; ORCID: 0000–0002–9202–6886.

Irina V. Tagryt, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology; ORCID: 0000–0002–0882–222.

Summary

The defeat of the upper gastrointestinal tract is a common pathology in patients with diabetes mellitus. Its presence not only worsens the quality of life of patients, but can also lead to serious complications. The clinic and the course of diseases of the upper digestive tract have its own characteristics in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Knowledge of these features will allow doctors to correctly assess the condition and treat these patients. The review presents literature data and the results of our own research on the course and treatment of diseases of the esophagus, stomach and small intestine in patients with diabetes mellitus. Many years of experience of the authors on this subject may be useful to endocrinologists, gastroenterologists and therapists.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, chronic gastritis, bacterial overgrowth syndrome, diabetes mellitus

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В настоящее время сахарный диабет (СД), без преувеличения, занимает одну из драматических страниц мировой медицины. Эта патология является одной из наиболее важных проблем здравоохранения, она бросает вызов в равной степени, как эндокринологам, так и врачам других специальностей. Сахарный диабет признан экспертами Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) «неинфекционной эпидемией XXI века» и представляет собой серьезную медико-социальную проблему [1]. Уже сейчас в мире насчитывается 285 млн таких пациентов, что составляет 6,6% взрослого населения планеты, а к 2030 году прогнозируется рост больных СД до 438 млн человек [2]. Число больных СД в России превышает 10 млн человек [3]. При СД достаточно хорошо изучена патология сосудов, сердца, почек. Гастроэнтерологические аспекты СД исследованы значительно хуже. Это касается, в первую очередь, патологии верхних отделов пищеварительного тракта при СД, в частности, заболеваний пищевода, желудка и тонкого кишечника. Известно, согласно статистическим данным, что наиболее часто больные сахарным

диабетом обращаются к врачу в связи с появлением у них различных диспепсических жалоб [4]. Этот факт должен служить поводом для более пристального изучения проблем, связанных с патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у данных пациентов. По результатам некоторых исследований, функциональные изменения со стороны пищевода и гастродуоденальной области у больных СД встречаются в 70–80% случаях, а органическая патология – до 40% [4, 5]. Одни авторы трактуют эти изменения как результат влияния самого диабета, другие – как следствие применяемого при данном заболевании лечения [5, 6]. По частоте обращения пациентов с СД за врачебной помощью, патология ЖКТ стоит на 3 месте после заболеваний сердца и сосудов, и обращений к собственно эндокринологам [7].

Несмотря на то, что история изучения патологии верхних отделов ЖКТ у больных СД берет свое начало с 60-х годов XX века, многие вопросы, касающиеся особенности клиники, течения, лечения заболеваний этой области до настоящего времени являются малоизученными. Последние 20 лет

проводились лишь единичные исследования, касающиеся коморбидности СД и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), СД и хронических гастроудоденальных заболеваний (ХГДЗ), при этом их результаты требуют обобщения и дополнения [5, 8, 9]. В условиях успешного развития медицинской науки, в связи с появлением современных методов диагностики, открылись новые возможности

для более углубленного изучения патологии ЖКТ у больных СД. В данном обзоре представлены результаты исследований, проводившихся в последние годы в Дальневосточном государственном медицинском университете и, посвященные вышеуказанной проблеме. Кроме того, представлены ссылки и на работы других ученых, занимавшихся и занимающихся этой патологией.

Обсуждение

История изучения желудочно-пищеводного рефлюкса насчитывает более двухсот лет. В 1875 году Quinke ввел термин «рефлюксная болезнь пищевода», но только в 1999 году этот термин был внесен в Международную классификацию болезней [10]. В последние десятилетия проблема ГЭРБ привлекает все большее внимание исследователей. Это связано со значительным увеличением распространенности данного заболевания в популяции, а также с увеличением диагностики рефлюкса и выявлением связи между внепищеводными заболеваниями и ГЭРБ [11]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ГЭРБ распространенность этого заболевания в Российской Федерации варьирует от 11,3 до 23,6% [12, 13], а в мире, в среднем – 13,98% [11].

Исследовательских работ по сочетанию ГЭРБ и СД – единицы, поэтому вопрос о распространенности данной коморбидной патологии до конца не решен. Н. И. Кокина (1998) приводила свои данные о наличии в 19,9% случаев у больных СД ГЭРБ [14]. Е. Г. Егорова с соавт. (2005) наблюдали 136 больных с метаболическим синдромом, у 39% больных при эндоскопии выявлялась ГЭРБ [15]. Учитывая то, что данные по распространенности ГЭРБ среди больных СД малочисленны, разрознены, возникла необходимость в уточнении этого вопроса при проведении собственных исследований.

Под нашим наблюдением находились 258 больных СД1 (СД 1 типа) и СД2 (СД 2 типа) в возрасте от 17 до 78 лет. Для определения частоты встречаемости ГЭРБ в группах пациентов за основу были взяты методики суточной рН-метрии пищевода и ЭГДС. Оказалось, что в группе СД1 ГЭРБ встречалась с частотой 29,4%, а в группе СД2 – 40,5%. И это существенно выше, чем у лиц без диабета, что было закреплено и результатами статистических расчетов. Установлено, что среди больных СД1 наибольший процент пациентов с ГЭРБ выявлялся в случае высоких значений гликированного гемоглобина – HbA1c, превышающих допустимые показатели при компенсации СД (более 7,0%). Подобная тенденция прослеживалась среди пациентов с СД2, где также было достоверно больше пациентов с ГЭРБ среди лиц с высоким HbA1c, чем с нормальным. При СД1 и СД2 имелась четкая зависимость частоты встречаемости ГЭРБ от длительности и тяжести СД. Выявлена следующая тенденция: чем больше срок заболевания СД1 и СД2 и чем большая степень тяжести, тем чаще выявлялась в группах ГЭРБ. В подгруппе больных СД1, которые имели различные осложнения течения СД, ГЭРБ встречалась

достоверно чаще, чем у пациентов с СД1 с отсутствием осложнений диабета (38,3% и 17,1%, соответственно). Такая же зависимость прослеживается и у больных СД2, где частота выявления ГЭРБ в подгруппе с осложненным течением СД2 была достоверно выше, чем в подгруппе, не имеющих осложнений (45,3% и 22,1%, соответственно). Интерес представляли данные о том, что в группах больных СД2, получающих инсулин, ГЭРБ наблюдалась достоверно чаще, чем при лечении СД2 диетой и таблетированными сахароснижающими препаратами (ТСП): 57,3% и 25,7%, соответственно [16].

Клиническая картина ГЭРБ у больных СД имела свои особенности по отношению к пациентам только с ГЭРБ. В отечественной и зарубежной литературе клиническая картина при данной сочетанной патологии проанализирована в единичных исследованиях. Д. А. Кириллов (2002) приводит результаты наблюдения за 74 больными СД 2 и ГЭРБ. В качестве особенностей течения ГЭРБ при СД 2 выступали: атипичная симптоматика в виде экстрапищеводных проявлений, частые рецидивы заболевания, несоответствие клинической картины и тяжести изменений слизистой пищевода [17].

Клиника и течение ГЭРБ нами исследованы у 97 больных СД1 и СД2. Меньшая степень выраженности основных пищеводных симптомов, частое малосимптомное или бессимптомное течение болезни, вот в чем принципиальные отличия течения ГЭРБ у больных СД1 и СД2 по сравнению с больными без диабета. Причем, для СД2 перечисленные особенности проявлялись наиболее ярко. Выявлена разница в частоте встречаемости пищеводных жалоб в группах больных ГЭРБ + СД1 с длительностью до 10 и более 10 лет. А именно, у пациентов, болеющих СД1 более 10 лет, по сравнению с группой, страдающих диабетом до 10 лет, достоверно реже встречались такие жалобы, как изжога, регургитация. При оценке частоты жалоб у больных ГЭРБ + СД2 так же определена тенденция по уменьшению встречаемости пищеводных симптомов с увеличением срока заболеваемости СД 2 [18].

Далее нами был прослежен характер клинической картины ГЭРБ у больных СД в зависимости от величины показателя гликированного гемоглобина. Анализ показал, что только в группе с ГЭРБ + СД1 имелись различия в частоте бессимптомного течения ГЭРБ в зависимости от величины HbA1c. При этом в подгруппе СД1 с высоким HbA1c таких пациентов было 22,3%, а в группе с нормальными значениями HbA1c – не было ни одного. У пациентов с сочетанием СД2 и ГЭРБ подобной тенденции

не выявлено, частота бессимптомного течения была примерно одинаковой в подгруппе с целевым и высоким HbA1c (31,3% и 33,4%, соответственно).

Один из фрагментов нашего исследования давал возможность предполагать, что наличие СД в сочетании с ГЭРБ повышает вероятность развития внепищеводных проявлений ГЭРБ, таких как: кашель, ларингит, бронхиальная астма рефлюксной природы. Анализ данной части исследований свидетельствовал о том, что среди пациентов ГЭРБ + СД1 относительное число больных с внепищеводными симптомами было достоверно больше, чем в контроле (65% и 27,3%, соответственно). В группе больных ГЭРБ + СД2 так же достоверно чаще, чем в контроле, у больных без СД, чаще встречались кашель, приступы удушья, ком в горле.

Исследуя патофизиологические и морфологические нарушения в пищеводной и гастродуоденальной зоне больных ГЭРБ и СД нельзя было обойти вопрос о роли *Helicobacter pylori* (НР) – инфекции в этих изменениях. В литературе данный вопрос пока не получил однозначного ответа. Сравнение степени контаминации НР в желудке не только между разными типами СД + ГЭРБ, но и с больными, страдающими только СД, позволило установить то, что процент инфицированных НР больных ГЭРБ + СД1 и ГЭРБ + СД2 достоверно был больше, чем в группах только с СД1 и СД2. Данный вывод нами был сделан впервые в научной литературе, как и установленная зависимость особенности течения ГЭРБ от назначения инсулина данным больным. Последнее касалось того, что при назначении инсулина больным СД2 и ГЭРБ, течение последней клинически ухудшалось, учащались обострения и удлинялись сроки заживления эрозий и язв слизистой пищевода [19].

Длительно существовало мнение, что СД и ЯБ – «взаимоисключающие» страдания, сочетание которых у одного больного является исключением из общего клинического правила [20]. В то же время, врачи, располагающие значительным опытом наблюдения за такими больными, едины во мнении о тяжелом течении пептических язв у больных СД, отличающимся длительностью рубцевания и частым развитием осложнений [8]. Вопрос о частоте встречаемости ЯБ у больных СД изучался на протяжении второй половины XX века в разных странах на различном числе наблюдений. Первые статистические данные, приведенные в 50-е годы, свидетельствовали о редкости подобного сочетания – язвенной болезнью страдало менее 1% больных СД [21]. В собственных наблюдениях G. Dotevall (1961) из 1218 обследованных больных СД выявил рентгенологически подтвержденную язву желудка в 1,8% случаев. Редкость сочетания ЯБ и СД объясняли угнетающим действием гипергликемии на желудочную секрецию [22]. Несколько позднее, Е. К. Баранская (1989) приводила данные по выявлению ЯБ у 9,6% больных СД1 и СД2 [23]. С появлением новых технологий и возможностей эндоскопии ситуация с данной статистикой изменилась.

Под нашим наблюдением находилось 710 больных СД в возрасте от 17 до 78 лет. С учетом всех больных СД1 и СД2, наблюдавшихся нами, частота

распространения ЯБ составила 12,4% [24]. Была отмечена большая распространенность ЯБ среди больных СД1 (15,9%), по сравнению с пациентами СД2 (11,5%). Следует отметить, что согласно российской статистике, частота встречаемости ЯБ среди всего населения составляет, по разным данным, от 4 до 8% [6]. Интерес представляло изучение влияния сахароснижающей терапии СД на частоту встречаемости ЯБ у данных пациентов. Для этой цели проведен анализ распространенности ЯБ среди больных СД2, которые получали различные варианты противодиабетического лечения. Среди больных СД2, получавших инсулин, достоверно чаще встречалась ЯБ, по сравнению с больными СД2, которые принимали ТСП и/или диету (16,6% и 10,1%, соответственно). Увеличение числа больных ЯБ в группе, принимавших инсулин, происходило за счет пациентов, у которых выявлялись дуоденальные язвы.

Ранее изучение клиники ЯБ у пациентов с СД не привело к однозначным результатам. Некоторые исследователи считали, что течение ЯБ улучшается при присоединении СД, но сам диабет протекает тяжелее. Другие авторы приводили данные о том, что СД отягощает клинику ЯБ, замедляя рубцевание язв, учащая рецидивы болезни. Одним из первых в отечественной литературе проанализировал клиническое течение язвенной болезни у больных СД О. С. Радбиль (1969). Он отмечал, что имеются особенности клиники данной сочетанной патологии в зависимости от того, предшествовала ли ЯБ СД или возникла на его фоне. Так, у лиц, страдающих ЯБ и СД, у которых язва двенадцатиперстной кишки возникла до развития СД, имело место постепенное затихание язвенного процесса по мере прогрессирования диабета и возникновения стойкого гипергликемического состояния, а, следовательно, и угасания воздействия желудочного сока на слизистую оболочку желудка [25]. С нескольких иных позиций рассматривалась язвенная болезнь желудка, развившаяся на фоне уже существовавшего диабета, течение ее было тяжелым [8, 26]. По мнению И. Н. Маркова (1972), язвы желудка и 12-п кишки у больных СД достигают больших размеров, желудочные язвы клинически протекают тяжело, трудно поддаются консервативному лечению и могут пенетрировать в соседние органы, осложняясь кровотечением [27].

В своем исследовании мы подробно проанализировали клиническую картину ЯБ у больных СД1 и СД2 [28]. Было установлено, что у пациентов с СД2 и ЯБ, в отличие от болеющих только ЯБ, достоверно чаще наблюдалось отсутствие болей в животе (29,2%, против 10,2% соответственно). Процент больных СД2 + ЯБ с изжогой и отрыжкой кислым был достаточно высок, что обращало на себя внимание, т.к. ранее существовало мнение, что в связи с низкой кислотностью желудка у больных ЯБ и СД практически отсутствует изжога [29]. Наши исследования показали наличие изжоги у 44,6% пациентов с СД2 и ЯБ, а отрыжки кислым – у 43,1%. Все это позволяет предположить высокую кислотопродукцию желудка и, возможно, наличие гастроэзофагеального рефлюкса у данных больных, что было уже рассмотрено выше. Обращало

внимание наличие у больных СД1 и СД2 с ЯБ такого симптома как чувство голода. Он наблюдался в 74,1% и в 71,4%, соответственно. Примерно одинаковая частота данного симптома в этих подгруппах позволяет предположить, что его появление не связано с введением инсулина, а является одним из признаков обострения ЯБ, указывая на повышение секреторной и моторной активности ГД области.

Для нас было важно получение данных, что у немалого числа пациентов имели место «немые» язвы: у пациентов с СД2 в 21,2% случаев, у больных СД1 – в 13,6%. Согласно данным литературы, среди населения «немые» язвы встречаются не более чем в 6–10% [30].

Впервые нами было установлено, что клиническая картина ЯБ у больных СД2 зависела от вида сахароснижающей терапии. У пациентов, получающих инсулин, достоверно реже отмечалось отсутствие болевого синдрома в животе, в отличие от леченных ТСП (16,3% и 34,4%, соответственно). При этом болевой синдром у этих больных был значительной интенсивности, отмечались ночные и постоянного характера боли. Представлял интерес и вопрос о влиянии вида сахароснижающей терапии на частоту обострений, а значит и на тяжесть течения ЯБ при СД2. Оказалось, что среди пациентов, получающих инсулин, достоверно чаще, чем у не принимавших данный препарат, встречалось тяжелое течение ЯБ (44,9% и 17,3%, соответственно).

Было проведено также исследование по выяснению влияния вида сахароснижающей терапии на возраст, при котором возникает ЯБ у больных СД2. Оказалось, что у больных СД2, получавших инсулин, в более раннем возрасте возникает ЯБ (в среднем, в $43,7 \pm 3,8$ лет). У больных СД2, не получавших инсулин, ЯБ развивалась позднее (в среднем, в $50,6 \pm 5,1$ года). Следовательно, как показывают эти данные, инсулин является одним из факторов, способствующих ульцерогенезу у пациентов, страдающих СД2.

Оценивая частоту осложнений ЯБ при СД, следует отметить, что по их числу лидируют больные СД1. У пациентов с СД2, получавших инсулин, достоверно чаще отмечались осложнения ЯБ, в отличие от лечившихся ТСП, т.е. введение инсулина больным СД2 способствует не только развитию ЯБ, как было показано, но и в дальнейшем, неблагоприятно сказывается на ее течении.

Полученные результаты показали, что у больных ЯБ и СД2, средние сроки рубцевания язв в группе не получавших инсулин оказались достоверно меньше, чем в подгруппе получавших инсулин ($3,5 \pm 0,2$ и $4,6 \pm 0,3$ недели, соответственно). Эти результаты свидетельствуют о том, что лечение больных СД2 инсулином замедляет рубцевание у них гастродуоденальных язв [31].

В настоящее время представления о кислотопродуцирующей функции желудка у больных ЯБ в сочетании с СД1 и СД2 довольно противоречивы. Ряд исследователей считали, что даже присоединение ЯБ к СД не влияет на состояние кислотообразования в желудке, и у этих пациентов в большинстве случаев низкая кислотность желудочного сока, несмотря на дуоденальную локализацию язв [32]. А. Л. Гребенев с соавторами (1987) на основании

своих исследований высказывали мнение, что кислотный фактор не является решающим в патогенезе так называемых «диабетогенных язв», т.е. язв возникших на фоне СД [33]. А. Б. Смолянинов (2000) исследовал методами фракционного зондирования и рН-метрии желудочную секрецию у больных ЯБДК и СД. Оказалось, что у больных СД1 и ЯБ в 67,4% наблюдался нормальный или возбудимый тип желудочной секреции. При сочетании СД2 и ЯБ достоверно были снижены показатели секреции и дебит-час соляной кислоты даже в стимулированную фазу ($64,2\%$ больных) [34].

Вопрос о характере кислотообразования в желудке у больных СД в сочетании с ЯБ имеет принципиальное значение. Это связано с тактическими подходами к их лечению. В ряде руководств по гастроэнтерологии, периодических изданиях давались рекомендации по необязательному назначению антисекреторных препаратов больным с ЯБ и СД в связи с низкой кислотностью желудка у данных пациентов [26].

При изучении внутрипищеводной и внутрижелудочной кислотности у больных ЯБ и СД, нас интересовала зависимость данных показателей от длительности обоих заболеваний, локализации язвенного дефекта, типа СД и вида сахароснижающей терапии. Для обследования пациентов использовали методику внутрижелудочной рН-метрии. В целом, среди больных СД1 и СД2 с ЯБ определены высокие средние значения кислотности в теле желудка и де- или субкомпенсация ощелачивания в его антральном отделе. Наибольшая кислотность желудка отмечена при ЯБ и СД1, наименьшая – при ЯБ и СД2. Величина внутрижелудочной кислотности у больных ЯБ и СД2 зависела от длительности заболевания СД. При сроке болезни более 10 лет, значения рН в теле и антральном отделе желудка были достоверно выше, чем у больных с длительностью болезни менее 10 лет. У больных ЯБ и СД2, получавших инсулин, независимо от локализации язв, было больше лиц с гиперацидным вариантом интрагастральной кислотности, чем у леченных ТСП [35].

Инфекционный фактор в настоящее время считается одним из основных в ряду многочисленных факторов, приводящих к развитию хронических воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [36]. Кардинально изменились взгляды на желудочную инфекцию после опубликования результатов исследований австралийских ученых В. J. Marshall и J. R. Warren (1983) [37]. При этом признается, что инфекция НР является одной из наиболее распространенных инфекций человека [38]. Считается, что более 50% населения мира инфицировано этим микробом [39]. К настоящему времени опубликован ряд работ, в которых отмечается, что больные СД относятся к группе риска по инфицированию НР. Это связывают с нарушением моторно-эвакуаторной, секреторной функций гастродуоденальной зоны, неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена, депрессией иммунитета [40]. Однако работ по изучению распространенности НР у больных СД единицы, при этом процент выявления этого возбудителя у данных пациентов находился

в пределах 40–70 [41]. Так в одном из исследований, проведенном С. А. Гордиенко и С. А. Алексеенко (1998), у больных СД в 61,5% случаев обнаруживалась НР-инфекция при использовании несколько методов выявления НР, в том числе, иммуноферментного [42].

Ранее нами исследована частота встречаемости хеликобактерной инфекции при ЯБ у больных СД [43]. Для этого использовали широко распространенные методики цитологического, морфологического обнаружения НР, а также уреазный тест. Было установлено, что при ЯБ с локализацией язвы в желудке число НР(+) пациентов достигало 43,8%. При язве двенадцатиперстной кишки процент инфицированных больных этой группы был примерно такой же – 45,8. Отмечен интересный факт, что лица с СД2 и ЯБ, получающие инсулин, чаще были инфицированы хеликобактериозом (в 61,4% случаев), чем не принимающие инсулин больные (в 42,6% случаев). Одной из причин такого невысокого процента инфицированных НР лиц с СД и ЯБ мог быть факт приема антибактериальных препаратов более, чем половиной больных на протяжении последнего года по причине не связанной с ЯБ. В другом исследовании выявлена примерно одинаковая частота инфицированности НР у пациентов с СД и без него (92,1 и 90,9% – при ЯБЖ, 87,5 и 85% – при ХГ). Однако при сравнительном анализе по степени инфицированности группы с СД и без СД значительно различались [44].

Что же касается работ, посвященных изучению эффективности антихеликобактерной терапии у больных СД, то их результаты так же достаточно противоречивы. В исследованиях, проведенных J. C. Delchier и соавт. (1998), различий в эффективности эрадикационной терапии у больных СД2 и без диабета не было обнаружено [44]. В работах A. Gasbarrini и соавт. (1999) у больных СД1 степень эффективности эрадикационной антихеликобактерной терапии (АХТ) составила 65% по сравнению с 92% у больных без диабета [45]. В другом следовании отмечали, что у больных СД2 степень эрадикации НР при применении тройной терапии составила лишь 50% [41]. Одним из таких исследований, проведенных в последние годы, стала работа A. М. Мкртумяна и соавт. (2010), где обследовано 320 больных СД2 с ЯБ и хроническим гастритом. Анализ эффективности 7-дневной тройной схемы антихеликобактерной терапии в исследуемых группах выявил достоверно более низкие показатели лечения у больных СД с ЯБ против пациентов с ЯБ, но без СД (50% и 85%, соответственно) [46].

Учитывая, что за последние 10–15 лет изменились подходы к диагностике и лечению хеликобактериоза, а эффективность классических схем первой и второй линий эрадикации упала [12], мы провели свое исследование по данной тематике. Всего было отобрано для обследования 138 больных в возрасте от 40 до 70 лет. Все пациенты страдали СД2, а также одним из хронических гастродуоденальных заболеваний (ХГДЗ): ЯБ, хроническим эрозивным и неэрозивным гастродуоденитом. У всех пациентов был выявлен хеликобактериоз, согласно рекомендациям экспертного Совета РГА по хеликобактериозу и Маастрихтом V и VI (2015–2022).

Целью данного исследования было изучение эффективности различных современных схем АХТ больных ХГДЗ и СД2 [47]. Были использованы классические схемы терапии хеликобактериоза, а так же схемы, модифицированные нами, ранее не использовавшиеся для лечения больных ХГДЗ и СД2. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от схемы АХТ: в 1-ю группу вошли больные, получавшие классическую тройную 10-и дневную терапию (ТТ) (омепразол 40 мг/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут). 2-ю группу составили пациенты, принимавшие оптимизированную ТТ (ОТТ). Рецепт этой схемы был следующим: рабепразол 40 мг/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут. Продолжительность лечения – 14 дней. В 3-ю группу вошли больные, которым назначалась усиленная ОТТ (УОТТ). Она представляла собой добавление на весь срок АХТ к ОТТ препарата висмута трикалия дицитрата, 240 мг 2 раза/сут, и пробиотического препарата из бактерий *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) – 500 мг 2 раза/сут. В 4-ю группу вошли пациенты, которым назначалась квадротерапия без препарата висмута или сочетанная терапия (СТ). По примеру УОТТ, мы усилили СТ пробиотиком из бактерий *S. boulardii*, и получили усиленную СТ (УСТ). Рецепт УСТ: рабепразол 40 мг/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут, метронидазол 1500 мг/сут, *S. boulardii* 500 мг 2 раза/сут. Длительность лечения 14 дней. Помимо схем АХТ наши пациенты получали антациды и спазмолитики, а после курса эрадикации, еще в течение 1 месяца, назначали ингибитор протонной помпы, который входил в исходную схему АХТ.

Клиническая эффективность лечения имела место при назначении любой из 4-х схем. Оказалось, что все изученные схемы приводили у большинства больных и к эндоскопической ремиссии. Наименьший положительный результат по этому показателю имела классическая ТТ схема – 71,8%. Был выше процент эндоскопической ремиссии при назначении ОТТ – 80,6%, но статистической значимости по сравнению с ТТ достигнуто не было. Наибольшую положительную эффективность по данному параметру показала УСТ – 97,2%, что достоверно было выше, чем при схемах ТТ и ОТТ. При использовании схемы УОТТ ремиссия в виде заживления язв и эрозий, стихания активности гастрита была достигнута в 91,2% случаев, что достоверно отличало ее только от схемы ТТ.

Особое значение в работе придавали итоговой эрадикации НР при использовании различных схем АХТ. Наименьшую эффективность с этих позиций показала ТТ, лишь в 68,7% была достигнута эрадикация. Несколько большая частота эрадикации (80,6%) была отмечена при применении схемы ОТТ. По результатам элиминации хеликобактерной инфекции наиболее эффективной показала себя УСТ – 97,2%, что достоверно выше, чем при использовании ТТ и ОТТ. УОТТ терапия была так же высокоэффективной, хотя и с меньшим процентом эрадикации, чем при УСТ – 94,1%, достоверно превосходя схемы ТТ и ОТТ. Следует отметить, что согласно рекомендациям, посвященным проблеме хеликобактериоза, задача терапии заключается

в более 80% эрадикации возбудителя, оптимальным результатом считается: 85–90%, а высоким – более 90% [48]. Как показали наши исследования, в группе ТТ результаты лечения не достигали рекомендованного%, а при лечении ОТТ процент эрадикации НР достигал лишь 80,6%, что можно считать достаточно низкой величиной. И только две схемы: УОТТ и УСТ позволили превзойти 90% рубеж эрадикации инфекции *H. pylori*, при этом наиболее результативной оказалась УСТ. Причина такой эффективности УОТТ и УСТ схем лечения, вероятно, связана с наличием в их составе пробиотика и препарата висмута (в УОТТ схеме), пробиотика и метронидазола (в УСТ). Наши результаты согласуются с данными литературы, посвященной лечению хеликобактериоза, где неоднократно отмечалось, что добавление к классическим схемам первой линии эрадикации НР препаратов висмута и пробиотиков позволяло повысить эффективность лечения на 10–15% [49].

Проведение лечения с использованием комбинированной терапии сильнодействующими препаратами, к которым относятся и антибиотики, нередко сопровождается дополнительными клиническими эффектами. Эти эффекты могут носить негативный характер, тогда их называют побочными, нежелательными, ненужными для пациента. Анализ данных о выраженности и частоте побочного действия часто используемых схем эрадикации НР весьма противоречив, частота нежелательных явлений колеблется от 19 до 58% [50, 51, 52]. Терапия с использованием висмута и таких антибиотиков, как тетрацилин и метронидазол приводила к побочным эффектам у 47% пациентов при ее использовании в рандомизированном исследовании, проведенном в Италии [53]. Описанный спектр побочного действия антихеликобактерных схем весьма широк. Это могут быть общая слабость, тошнота, изменение вкуса, вздутие, диарея, урчание в животе, зуд в заднем проходе, аллергическая сыпь и ряд других, более редких симптомов.

Для выяснения клинических аспектов нежелательных явлений различных схем антихеликобактерной терапии, используемых в нашем исследовании, мы провели анализ жалоб и клинических симптомов у больных, которым назначали эту терапию. Оказалось, что число нежелательных явлений в зависимости от выбора схем колебалось от 47,2 до 23,5%. Наибольшее число нежелательных эффектов отмечалось при назначении ОТТ – 47,2%. Следующей за ОТТ стояла схема ТТ – в 40,8% наблюдали побочные явления, далее УСТ – в 27,8%. К наименьшему числу побочных эффектов приводила УОТТ – 23,5%. Анализируя результаты данного фрагмента исследования, можно попытаться объяснить выявленную закономерность. Более безопасные схемы УОТТ и УСТ имели в своем составе пробиотик, который, согласно ряду исследований, способен уменьшать нежелательные эффекты АХТ, что и получилось в нашем случае [47].

Поражение тонкого кишечника не является редкой патологией при СД, особенно при СД2. У больных СД имеются особые условия

для формирования тонкокишечных нарушений. Тонкокишечные моторные нарушения могут быть обнаружены у 80% пациентов с многолетним анамнезом СД. Наиболее частым нарушением является замедление кишечного транзита (почти у 23% пациентов) [54]. Из-за двигательных нарушений тонкой кишки происходит ряд изменений, отражающихся на «микробном пейзаже» тонкой кишки, процессах пристеночного и полостного пищеварения, абсорбции нутриентов. Частота нарушений состава микробиоты кишечника, дисбиотических изменений при СД колеблется, по данным различных авторов, от 30 до 80% [55]. В одном относительно недавнем исследовании было установлено, что у 59% СД2 средней степени тяжести имел место дисбактериоз толстой кишки II степени [56]. Всё это создает условия для формирования, в частности, синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у данных больных. Работ по этой проблеме очень мало. Так, отмечено развитие СИБР у больных СД2 в 65% случаев при декомпенсированном по уровню глюкозы течении заболевания [57]. В другой работе, основываясь на данных немногочисленных исследований, подчеркивают, что частота СИБР у больных СД существенно выше, чем в общей популяции [58].

Следует отметить, что симптомы СИБР неспецифичны, часто схожи с проявлениями основного заболевания, которое послужило причиной развития СИБР. Одними из альтернативных неинвазивных вариантов диагностики СИБР в тонком кишечнике являются дыхательные пробы, основанные на измерении концентрации газов (углекислый газ, метан, водород, аммиак), продуцируемых микробиотой, в выдыхаемом человеком воздухе. Именно водородный тест был одним из основных критериев диагностики СИБР в нашем исследовании, по выявлению данного заболевания у пациентов с СД2 и ХГД3. Следует добавить, что сочетание ХГД3 и СД2 создает дополнительные условия для формирования СИБР у пациентов в силу особого состояния иммунитета, внутренней обменной среды, изменений функции поджелудочной железы, в том числе, экскреторной, нарушение кишечной моторики у данных больных.

Кроме инструментального метода диагностики СИБР, нами была проанализирована и клиническая картина, которая могла свидетельствовать о наличии этого синдрома.

Исследование СИБР в тонком кишечнике у наших пациентов показало большой процент встречаемости данного синдрома. Количество таких пациентов определялось в 63,7%. В группе контроля с ХГД3, но без СД2 СИБР встречался достоверно реже, чем при СД2 – в 24,4%. Что касалось исходных жалоб, то у больных СД2 с разной выраженностью отмечались абдоминальная боль/дискомфорт в животе, метеоризм, урчание в животе, диарея, неустойчивый стул, стеаторея, часть из них похудела за последние 6 месяцев. Обращаем внимание, что в исследование были включены пациенты с СД2 и ХГДЯ. Мы не изучали встречаемость и клинику СИБР у больных только СД2. Следует ориентироваться на данные других исследований, приведенные выше.

Выводы

Наличие у пациентов сахарного диабета практически всегда ухудшает течение любого имеющегося до него или возникшего позже соматического заболевания. У исследователей, занимающихся проблемами СД и гастроэнтерологией, не возникает сомнений, что при диабете в той или иной степени поражается пищеварительный тракт и в первую очередь его верхние отделы. Многочисленные исследования показывают, что до 75% больных с СД1, так и с СД2 страдают каким-либо заболеванием ЖКТ. Знание особенностей клиники, диагностики и лечения патологии ЖКТ при СД дают возможность врачам грамотно подойти к курации

этих пациентов. Такие больные должны быть под наблюдением разных специалистов: эндокринологов, гастроэнтерологов, терапевтов. В выше представленном обзоре отражены последние данные о патологии пищевода, гастродуоденальной зоны, тонкого кишечника при СД. Есть оригинальные результаты, которые мы получили, обследуя этих пациентов на протяжении почти 20 лет. И нам будет очень важно, что бы эти сведения помогли практическим врачам улучшить их работу. Именно для этого необходимы научные исследования в разных областях теоретической и практической медицины.

Литература | References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035.
Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Сазонова Д. В., Мокрышева Н. Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035.
2. [Global report on diabetes]. Geneva: World Health Organization; 2018. (In Russ.) Lic. CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12759.
Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. doi: 10.14341/DM12759.
4. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Volel B.A. et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(8):5–117. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–5–117.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А. и соавт. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(8):5–117. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–5–117.
5. Golubyatnikova G.A., Bokaneva I.A. [To the question of the state of the function of the stomach in diabetes mellitus]. *Therapeutic archive*. 1971;(8):54. (In Russ.)
Голубятникова Г. А., Боканева И. А. К вопросу о состоянии функции желудка при сахарном диабете. Терапевтический архив. 1971;(8):54.
6. Kuznetsov K.O., Mikheeva A.J., Ishmukhametova A.A. et al. Diabetic gastroenteropathy: modern methods of diagnosis and treatment. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):67–78. (In Russ.) doi: 10.14341/probl13082.
Кузнецов К. О., Михеева А. Ю., Ишмухаметова А. А. и соавт. Диабетическая гастроэнтеропатия: современные методы диагностики и лечения. Проблемы эндокринологии. 2022;68(5):67–78. doi: 10.14341/probl13082.
7. [Endocrinology: national guidelines]. Edd. I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. 2nd ed., Moscow. GEOTAR-Media Publ., 2021:1112. (in Russ.)
Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – 2-е изд., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021:1112.
8. Grebnev A.L., Baranskaya E.K., Zefirova G.S. et al. [Peptic ulcer and diabetes mellitus]. *Clinical medicine*. 1987;(11):106–113. (In Russ.)
Гребнев А. Л., Баранская Е. К., Зефинова Г. С. и соавт. Язвенная болезнь и сахарный диабет. Клиническая медицина. 1987;(11):106–113.
9. Fixa B., Komarkova O. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes mellitus. *Acta med Scand*. 1984;175:161.
10. Grigoriev P. Ya., Yakovenko E.P. [Diagnosis and treatment of diseases of the digestive system]. St. Petersburg. SOTIS Publ., 1997: 120–134. (In Russ.)
Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. – СПб.: СОТИС, 1997: 120–134.
11. Maev I.V., Andreev D.N., Ovsepyan M.A., Barkalova E.V. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, current possibilities of diagnosis and treatment optimisation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(7):16–26. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–7–16–26.
Маев И. В., Андреев Д. Н., Овсепян М. А., Баркалова Е. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. Медицинский совет. 2022;16(7):16–26. doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–7–16–26.

12. Ivashkin V.T., Maev I. V., Trukhmanov A. S. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):70–97. doi:10.22416/1382–4376–2020–30–4–70–97.
13. Lazebnik L.B., Masharova A. A., Bordin D. S. et al. [Results of a multicenter trial «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE)]. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83(1):45–50. (In Russ.)
Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и соавт. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). Терапевтический архив. 2011;83(1):45–50.
14. Kokina N.I. [Features of the clinic, diagnosis and treatment of reflux disease of the esophagus, combined with diabetes mellitus]. diss... cand. med. sciences. Moscow. 1998, 25 P. (In Russ.)
Кокина Н. И. Особенности клиники, диагностики и лечения рефлюксной болезни пищевода, сочетающейся с сахарным диабетом. автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1998, -С. 25.
15. Egorova E.G., Zvenigorodskaya L. A., Lazebnik L. B. Metabolic syndrome from the perspective of a gastroenterologist. *Russian Medical Journal*. 2005;13(26):1706–1712. (In Russ.)
Егорова Е. Г., Звенигородская Л. А., Лазебник Л. Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. Русский медицинский журнал. 2005;13(26):1706–1712.
16. Fedorchenko Yu.L., Korneeva N. V. Gastroesophageal reflux disease and its influence on antidiabetic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Kazan Medical Journal*. 2010;91(6):758–762. (In Russ.)
Федорченко Ю. Л., Корнеева Н. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и влияние на неё глюкозоснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа. Казанский медицинский журнал. 2010;91(6):758–762.
17. Kirillov D.A. [Clinical and functional-morphological features of gastroesophageal reflux disease in diabetes mellitus]. Ph.D. diss... cand. med. sciences. Moscow. 2002, 22 P. (In Russ.)
Кириллов Д. А. Клинические и функционально-морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарной диабете. автореф. дисс... канд. мед. наук. Москва. 2002, -С. 22.
18. Korneeva N.V., Fedorchenko Yu.L. [The effect of insulin on the course of gastroesophageal reflux disease in type 2 diabetes mellitus]. *Bulletin of St. Petersburg State University*. 2011;11(1):43–48. (In Russ.)
Корнеева Н. В., Федорченко Ю. Л. Влияние инсулина на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете 2 типа. Вестник СПбГУ. 2011;11(1):43–48.
19. Fedorchenko Iu.N., Korneeva N. V. [Influence of the insulin therapy on the course of gastroesophageal reflux disease with type 2 diabetes]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(11):35–9. Russian. PMID: 21485512.
Федорченко Ю. Л., Корнеева Н. В. Влияние инсулинотерапии на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при сахарном диабете 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;(11):35–39.
20. Kalinina N.A., Kardakov Yu.I. [Functional state of the main digestive glands in patients with diabetes mellitus]. *Clinical Medicine*. 1972;7:51. (In Russ.)
Калинина Н. А., Кардаков Ю. И. Функциональное состояние главных пищеварительных желез у больных сахарным диабетом. Клиническая медицина. 1972;(7):51–54.
21. Joslin E. The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia. 1969, pp. 54–56.
22. Dotevall G. Gastric emptying in diabetes mellitus. *Acta Med Scand*. 1961 Oct;170:423–9. doi: 10.1111/j.0954–6820.1961.tb00255.x.
23. Baranskaya E.K., Ivashkin V. T. [Clinical spectrum of precancerous pathology of the stomach]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002;3:7–14. (In Russ.)
Баранская Е. К., Ивашкин В. Т. Клинический спектр предраковой патологии желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002;3:7–14.
24. Fedorchenko Yu.L., Koblova N. M., Obukhova G. G. [Features of the course of chronic gastroduodenal ulcers in diabetes mellitus and their treatment with kvamatel]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002;(2):82–88. (In Russ.)
Федорченко Ю. Л., Коблова Н. М., Обухова Г. Г. Особенности течения хронических гастродуоденальных язв при сахарном диабете и лечение их квамателом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002;(2):82–88.
25. Radbil O.S., Vainshtein S. G. [Endocrine system and stomach]. Kazan. Kazan un-ta Publ., 1973: 76–78. (In Russ.)
Радбиль О. С., Вайнштейн С. Г. Эндокринная система и желудок. – Казань, 1973, – С. 76–78.
26. Uteshev A.B., Umbetbaeva Z. N., Makashev Zh.K. [Acid-producing function of the stomach in diabetes mellitus]. *Clinical laboratory diagnostics*. 1997;(7):54–58. (In Russ.)
Утешев А. Б., Умбетбаева З. Н., Макашев Ж. К. Кисло топродуцирующая функция желудка при сахарном диабете. Клиническая лабораторная диагностика. 1997;(7): 54–58.
27. Markov I.N. [Features of the course and surgical treatment of gastric and duodenal ulcer in patients with diabetes mellitus]. *Khirurgiya*. 1972;(10):10–16. (In Russ.)
Марков И. Н. Особенности течения и хирургического лечения язвенной болезни желудка и 12-п кишки у больных сахарным диабетом. Хирургия. 1972;(10):10–16.
28. Fedorchenko Yu. L. Chronic gastroduodenal ulcers in patients with diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2003;49(1):7–12. (In Russ.) doi: 10.14341/probl11321.
Федорченко Ю. Л. Хронические гастродуоденальные язвы у больных сахарным диабетом. Проблемы Эндокринологии. 2003;49(1):7–12. doi: 10.14341/probl11321.
29. Baranovsky A. Yu., Schukina O. B., Nazarenko L. I. [Eradication therapy of *Helicobacter pylori*]. *Clinical pharmacology and therapy*. 1999;8(1): 54–58. (In Russ.)

- Барановский А. Ю., Шукина О. Б., Назаренко Л. И. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori*. Клиническая фармакология и терапия. 1999;8(1):54–58.
30. Vasilenko V. Kh., Grebenev A. L., Sheptulin A. A. [Ulcer disease]. Moscow. Medicine Publ., 1987, pp. 76–79. (In Russ.)
Василенко В. Х., Гребенев А. Л., Шептулин А. А. Язвенная болезнь. – М.: Медицина, 1987. – С. 76–79.
 31. Fedorchenko Yu. L., Martynyuk M. V. Efficiency of different schemes of antihelicobacter therapy in patients with chronic gastroduodenal diseases and type 2 diabetes mellitus. *Farmateka*. 2018;(2):69–73. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.2.69–73.
Федорченко Ю. Л., Мартынюк М. В. Эффективность различных схем антихеликобактерной терапии для пациентов с хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2018;(2):69–73. doi: 10.18565/pharmateka.2018.2.69–73.
 32. Grebenev A. L., Baranskaya E. K. [Inefficiency of H2-blockers in the treatment of peptic ulcer in patients with diabetes mellitus]. *Medical Abstract Journal*. 1983;3(12):494. (In Russ.)
Гребенев А. Л., Баранская Е. К. Неэффективность H2-блокаторов в лечении язвенной болезни у больных сахарным диабетом. *Медицинский реферативный журнал*. 1983;3(12): 494.
 33. Smolyaninov A. B. Acid gastric secretion in patients with diabetes mellitus with peptic ulcer 12p of the intestine. *Diabetes mellitus*. 2000;4:8–12. (In Russ.) doi: 10.14341/2072–0351–5615.
Смолянинов А. Б. Кислотная желудочная секреция у больных сахарным диабетом при язвенной болезни 12п кишки. *Сахарный диабет*. 2000;4:8–12. doi: 10.14341/2072–0351–5615.
 34. Smolyaninov A. B., Novitsky V. A., Lebedev N. N. [The state of the acid-forming function of the stomach in patients with duodenal ulcer, combined with diabetes mellitus]. *Clinical Medicine*. 2001;8:44–47. (In Russ.)
Смолянинов А. Б., Новицкий В. А., Лебедев Н. Н. Состояние кислотообразующей функции желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с сахарным диабетом. *Клиническая медицина*. 2001;8:44–47.
 35. Fedorchenko Yu. L., Martynyuk M. V. New approach to an anti-helicobacter pylori therapy In type 2 diabetic patients with chronic gastroduodenal disorders. *Far East Medical Journal*. 2018;(4):6–12. (in Russ.)
Федорченко Ю. Л., Мартынюк М. В. Новые подходы к антихеликобактерной терапии больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018;(4):6–12.
 36. Martynov V. L., Khairdinov A. Kh. Etiopathogenesis and analysis of antibiotic therapy in the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;3:49–62. (In Russ.) doi: 10.20538/1682–0363–2015–3–49–62.
Мартынов В. Л., Хайрдинов А. Х. Этиопатогенез и анализ антибиотикотерапии при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;3:49–62. doi: 10.20538/1682–0363–2015–3–49–62.
 37. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis. *Lancet*. 1983;50:1273–1275. doi: 10.1016/s0140–6736(84)91816–6.
 38. Cho J., Prashar A., Jones N. L., Moss S. F. *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):261–282. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.001.
 39. Go M. F. Review article: natural history and epidemiology *Helicobacter pylori* infection. *Alimentare Pharmacology and Therapeutics*. 2002;16:3–15. doi: 10.1046/j.1365–2036.2002.0160s1003.
 40. Martynyuk M. V., Molchanova O. V. The choice of the scheme of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection from the standpoint of pharmacoeconomic analysis. *Healthcare of the Far East*. 2015;1(63): 32–36. (In Rus.)
Мартынюк М. В., Молчанова О. В. Выбор схемы эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-инфекции с позиций фармакоэкономического анализа. *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2015;1(63):32–36.
 41. Kojecký V., Roubalík J., Bartoníková N. *Helicobacter pylori* u nemocných s diabetes mellitus [*Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus]. *Vnitř Lek*. 1993 Jun;39(6):581–4. Czech. PMID: 8212614.
 42. Gordienko S. A., Alekseenko S. A., Yatsenko E. A., Kamalova O. K. [Clinical and immunological features of helicobacteriosis in patients with diabetes mellitus]. Fourth Russian Gastroenterological Week. Moscow. 1998, p. 65. (In Russ.)
Гордиенко С. А., Алексеенко С. А., Яценко Е. А., Камалова О. К. Клинико-иммунологические особенности геликобактериоза у больных сахарным диабетом. Четвертая Российская гастроэнтерологическая неделя: тезисы докладов. – М., 1998: 65.
 43. Fedorchenko Yu. L., Martynuk M. V., Zhmerenetsky K. W., Zharsky S. L., Davidovich I. M., Voronina N. V. Treatment regimen to an anti-helicobacter pylori therapy in type II diabetic patients with chronic gastroduodenal disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(6):22–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–22–28.
Федорченко Ю. Л., Мартынюк М. В., Жмеренецкий К. В., Жарский С. Л., Давидович И. М., Воронина Н. В. Схемы антихеликобактерной терапии больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом II типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;6:22–28. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–22–28.
 44. Mamaev I. V., Andreev N. G., Valtsova E. D. The use of daily monitoring of gastric pH to assess the effectiveness of antiulcer therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2000; 72(2): 8–11 (In Russ.) EDN: TEKFUV.
Мамаев И. В., Андреев Н. Г., Вальцова Е. Д. Использование суточного мониторирования pH желудочного сока для оценки эффективности противоязвенной терапии. *Терапевтический архив*. 2000;2:8–11. EDN: TEKFUV.
 45. Gasbarrini A., Ojetti V., Pitocco D. et al. Insulin-dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Jul;11(7):713–6. doi: 10.1097/00042737–199907000–00005.
 46. Mkrutamyán A. M., Kazulin A. N., Bairova K. I. Incidence and graveness of helicobacter infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010; 13(1): 77–79 (In Russ.) doi: 10.14341/2072–0351–6020.
Мкртумян А. М., Казюлин А. Н., Баирова К. И. Частота и степень инфицированности хеликобакте-

- ром при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет. 2010;13(1):77–79. doi: 10.14341/2072–0351–6020.
47. Fedorchenko Yu.L., Martynyuk M. V., Tagryt I. V., Koneva O. A. Antihelicobacter therapy and its effect on the syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine in patients with chronic gastroduodenal diseases and type 2 diabetes mellitus. *Far Eastern Medical Journal*. 2022;3:17–24. (In Russ.) doi:10.35177/1994–5191–2022–3–3.

Федорченко Ю. Л., Мартынюк М. В., Тагрыт И. В., Конева О. А. Антихеликобактерная терапия и ее влияние на синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике у больных хроническими гастродуоденальными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. Дальневосточный медицинский журнал. 2022;3:17–24. doi: 10.35177/1994–5191–2022–3–3.

 48. Ivashkin V.T., Mayev I. V., Lapina T. L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2018; 28(1):55–70. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.

Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и соавт. В. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1):55–70 (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.

 49. Alekseenko S. A., Gordienko S. A., Korotun V. M., Nikonov E. L. [Comparative effectiveness of various schemes of anti-*Helicobacter* therapy in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2001;2(13):10–12. (In Russ.)

Алексеев С. А., Гордиенко С. А., Коротун В. М., Никонов Е. Л. Сравнительная эффективность различных схем антихеликобактерной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. 2001;2 (13):10–12.

 50. Uspensky Yu. P., Baryshnikova N. V. [Optimization of the treatment of diseases associated with *H. pylori* infection, taking into account modern recommendations]. In *Actual issues of health improvement of children and adolescents using hospital-replacing technologies: a collection of articles*. St. Petersburg. 2016, pp. 37–48. (In Russ.)

Успенский Ю. П., Барышникова Н. В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с инфекцией *H. pylori*, с учетом современных рекомендаций. Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков с помощью стационарзамещающих технологий: сборник статей. СПб.: 2016, – С. 37–48.

 51. Isakov V. A., Domaradsky I. V. *Helicobacteriosis*. Moscow. Medpraktika-M Publ., 2003. (In Russ.)

Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика-М, 2003.

 52. Calvet X., Ducons J., Bujanda L., Bory F., Montserrat A., Gisbert J. P.; Hp Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1696–701. doi: 10.1111/j.1572–0241.2005.50019.x.
 53. Perri F., Festa V., Clemente R., Villani M. R., Quitadamo M., Caruso N., Bergoli M. L., Andriulli A. Randomized study of two “rescue” therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jan;96(1):58–62. doi: 10.1111/j.1572–0241.2001.03452.x.
 54. Leites Yu. G., Galstyan G. R., Marchenko E. V. Gastroenterological complications of diabetes. *Consilium Medicum*. 2007;2:25–32. (In Russ.)

Лейтес Ю. Г., Галстян Г. Р., Марченко Е. В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета. *Consilium Medicum*. 2007;(2):25–32.

 55. Plotnikova E. Yu., Borshch M. V., Krasnova M. V., Baranova E. N. Some aspects of diagnostics and treatment of excessive bacterial contamination of the small intestine in clinical practice. *Lechachy vrach*. 2013;2:52–56. (In Russ.)

Плотникова Е. Ю., Борщ М. В., Краснова М. В., Баранова Е. Н. Некоторые аспекты диагностики и лечения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике. *Лечащий врач*. 2013;2:52–56.

 56. Kozyrenko Yu. V., Bakumov P. A. Metabolic effects of astrolin (inulin-based drug) in patients with diabetes mellitus type 2. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2008;(4):17–18. (In Russ.)

Козыренко Ю. В., Бакумов П. А. Метаболические эффекты Астролина (препарата на основе инулина) у больных сахарным диабетом 2 типа. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2008;4:17–18.

 57. Plotnikova E. Yu., Krasnova M. V., Baranova E. N., Borshch M. V. Uninvited guests: bacterial overgrowth in the small intestine. What to do? *Consilium Medicum (Gastroenterology)*. 2013;(1):36–41. (In Russ.)

Плотникова Е. Ю., Краснова М. В., Баранова Е. Н., Борщ М. В. Непрошенные гости: избыточный бактериальный рост в тонкой кишке. Что делать? *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2013;1:36–41.

 58. Belousova E. A. Syndrome of excessive bacterial growth in the small intestine in the light of the general concept of intestinal dysbacteriosis: a look at the problem. *Farmateka*. 2009;(2):8–16. (In Russ.)

Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему. *Фарматека*. 2009;(2):8–16.