

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI*

Андреев Д. Н., Маев И. В.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND INFECTION *HELICOBACTER PYLORI*

Andreev D. N., Maev I. V.

Moscow state medical- dentistry University n.a. A. I. Evdokimov

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ

**Андреев
Дмитрий Николаевич**
Andreev Dmitry N.
dna-mit8@mail.ru

Резюме

Ассоциация между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является поводом для дискуссий уже в течение многих лет. Многочисленные исследования и метаанализы, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали обратную корреляцию инфекции *H. pylori* (особенно CagA-положительных штаммов) с развитием осложненных форм ГЭРБ, включая пищевод Баррета и аденокарциному пищевода. Предположительно, развитие *H. pylori*-ассоциированного атрофического пангастрита способно оказывать протективную функцию, снижая аномальное воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку дистального отдела пищевода. Согласно нескольким метаанализам успешная эрадикация *H. pylori* является фактором риска развития ГЭРБ в азиатской популяции, но не оказывает достоверного влияния у населения западных стран.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, *Helicobacter pylori*

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 105–111

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 105–111

Согласно современным представлениям, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, возникающим вследствие нарушений моторно-эвакуаторной функции эзофагогастродуоденальной зоны и проявляющимся симптомами, беспокоящими больного, и/или развитием осложнений. Наиболее характерными клиническими проявлениями ГЭРБ являются изжога и регургитация, а наиболее распространенным клинико-эндоскопическим проявлением – рефлюкс-эзофагит [1]. ГЭРБ относится к числу наиболее часто встречающихся заболеваний гастроэнтерологического профиля. Согласно последнему систематическому обзору, распространенность ГЭРБ в Северной Америке составляет 18,1–27,8 %, Европе – 8,8–25,9 %, Восточной Азии – 2,5–7,8 %, Среднем Востоке – 8,7–33,1 %, Австралии – 11,6 %, Южной Америке – 23,0 % [2]. В Москве, по данным эпидемиологического исследования МЭГРЕ, распространенность ГЭРБ составила 23,6 %, а по России – 13,3 % [3].

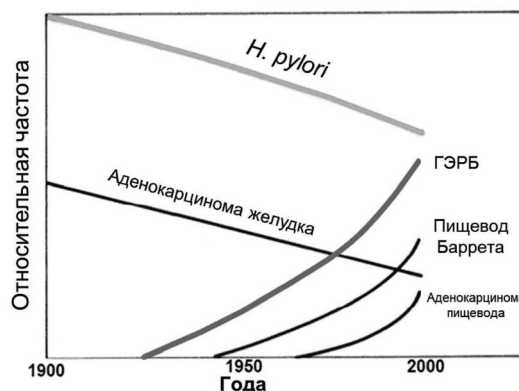
Выраженная полиморфность клинических проявлений ГЭРБ, а также характерное хроническое

течение, оказывают существенное влияние на качество жизни больных, а также сопряжены с прямыми и косвенными экономическими затратами [5]. Помимо этого, ГЭРБ рассматривается как ведущий фактор риска развития аденокарциномы пищевода (АКП), которая ассоциирована с крайне неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью [5, 6]. Считается, что у предрасположенных лиц, ГЭРБ может привести к эрозивному эзофагиту, а затем к формированию кишечной метаплазии – пищеводу Баррета (ПБ), вследствие нарушения процессов физиологической регенерации слизистой оболочки пищевода [5, 7]. Как правило АКП развивается только как осложнение при ПБ, который является следствием хронической ГЭРБ [5, 6]. У пациентов с ПБ риск развития АКП в 30–125 раз выше, чем в общей популяции [8].

ГЭРБ представляет собой классическое кислотозависимое заболевание, характеризующееся дисбалансом между защитными факторами пищевода и агрессивными факторами желудочного и/или дуоденального рефлюксата, главным образом представленными соляной кислотой [4, 7]. Общепризнанными факторами риска развития ГЭРБ являются ожирение, грыжа пищеводного отверстия

Рисунок 1.

Эпидемиологическая модель, демонстрирующая тенденции в распространении инфекции *H. pylori*, ГЭРБ и ее осложненных форм [21]



диафрагмы, характер питания, применение ряда медикаментозных препаратов (снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера) и беременность [4, 9–11]. Однако на популяционном уровне определяется и протективный фактор ГЭРБ – инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Действительно, имеющиеся на сегодняшний день эпидемиологические данные свидетельствуют о возможной защитной роли микроорганизма, по крайней мере, при осложненном течении ГЭРБ (ПБ, АКП) [12, 13]. И хотя получаемые результаты в этом направлении весьма противоречивы, такие тенденции прослеживаются, хотя и, наверное, их нельзя экстраполировать на всю популяцию пациентов с ГЭРБ.

Инфекция *H. pylori* является одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций человека. Текущие эпидемиологические данные свидетельствуют, что более 50 % населения мира (примерно 3,5 млрд человек) инфицированы данным микроорганизмом [14, 15]. С позиций современной медицины инфекция *H. pylori* является ведущим этиопатогенетическим фактором в развитии хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка кишечного и диффузного типа [14, 16, 17].

Ассоциация между инфекцией *H. pylori* и ГЭРБ является поводом для дискуссий уже в течение многих лет [12, 13, 18]. Первое упоминание, что эрадикация *H. pylori* может являться фактором развития рефлюкс-эзофагита, датируется серединой 1990-х годов [19]. С тех пор было проведено множество эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований, оценивающих роль инфекции *H. pylori* в генезе ГЭРБ, в большинстве которых была продемонстрирована потенциальная протективная роль микроорганизма [20]. Согласно эпидемиологическим моделям регрессия частоты аденокарциномы желудка идет параллельно регрессии инфицированности *H. pylori*, при этом отмечается рост распространенности ГЭРБ, идущий параллельно росту ПБ и АКП [21].

Ассоциация инфекции *H. pylori* с неосложненными формами ГЭРБ была изучена в нескольких эпидемиологических исследованиях и метаанализах. В первом крупном метаанализе, включившем в себя 20 работ, было показано, что распространенность инфекции *H. pylori* среди пациентов с ГЭРБ значительно ниже, чем в контрольной популяции (ОШ 0,60; 95 % ДИ: 0,47–0,78) [22]. Аналогичные

данные были продемонстрированы в систематическом обзоре 26 исследований: частота инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ составляет 39 %, по сравнению с 50 % в группе контроля [23]. В исследовании типа случай-контроль также была показана обратная связь между инфицированностью *H. pylori* и наличием ГЭРБ (ОШ 0,27; 95 % ДИ: 0,15–0,47), а также тяжестью симптоматики заболевания пищевода (ОШ 0,18; 95 % ДИ: 0,08–0,41) [24]. Тем не менее, в двух последующих работах не было выявлено ассоциации тяжести симптоматики ГЭРБ с инфекцией *H. pylori*, независимо от патогенности выявленных штаммов бактерий [25, 26]. Однако была продемонстрирована обратная корреляция инфекции *H. pylori* с эрозивным эзофагитом, особенно у пациентов, инфицированных высоковирулентными CagA-положительными штаммами микроорганизма (ОШ 0,47; 95 % ДИ: 0,21–1,03) [26]. Эти данные были подтверждены крупномасштабными исследованиями, проведенными в Корее и Японии, демонстрирующими обратную связь инфекции *H. pylori* с риском и тяжестью эрозивного эзофагита [27, 28]. Подобные закономерности были продемонстрированы в недавно завершеном исследовании у детей с ГЭРБ, где частота инфицирования микроорганизмом при легких формах эрозивного эзофагита оказалась более чем в два раза выше, чем у детей с более тяжелыми формами [29].

Нами был проведен собственный ретроспективный анализ данных о распространенности инфекции *H. pylori* у пациентов с различными формами ГЭРБ. Полученные предварительные результаты показывают, что распространенность инфекции *H. pylori* достоверно не различается между пациентами с неэрозивной формой ГЭРБ, эрозивным эзофагитом и ПБ, хотя отмечается тенденция к более низким показателям распространенности у пациентов с ГЭРБ вне зависимости от клинической формы заболевания (ОШ 0,63; 95 % ДИ: 0,28–1,41) (рис. 2). Безусловно эти данные требуют дальнейшей валидации.

Многочисленные исследования и метаанализы, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали обратную корреляцию инфекции *H. pylori* с развитием осложненных форм ГЭРБ, включая ПБ и АКП. В метаанализе 2007 года было показано, что инфицирование *H. pylori*, особенно CagA-положительными штаммами, ассоциировано со снижением риска ПБ (ОШ 0,64; 95 % ДИ: 0,43–0,94) и АКП (ОШ 0,52; 95 % ДИ: 0,37–0,73)

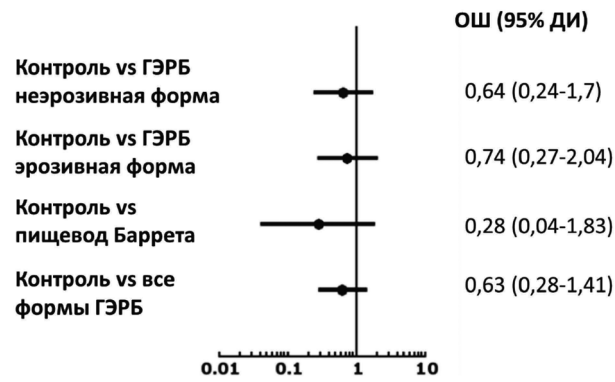


Рисунок 2.
Риск различных форм ГЭРБ у *H. pylori*-инфицированных лиц: предварительные результаты собственного ретроспективного исследования

[30]. Эти данные были подтверждены последующим метаанализом 2012 года, оценивающим четыре методологически сопоставимых исследования, которое продемонстрировало снижение риска ПБ у *H. pylori*-инфицированных лиц (ОШ 0,46; 95 % ДИ: 0,35–0,60) [31]. В другом метаанализе, включившем в себя 8 исследований, было показано, что инфекция *H. pylori* (преимущественно CagA+ штаммы) ассоциирована с более низкой частотой АКП (ОШ 0,56; 95 % ДИ: 0,45–0,70) [32]. Аналогичные данные были получены в последующем метаанализе по данной проблеме (ОШ 0,57; 95 % ДИ, 0,44–0,73) [33].

Патофизиологические связи, которые могли бы объяснить результаты обратной ассоциации между инфекцией *H. pylori* и осложненными формами ГЭРБ продолжают изучаться. С одной стороны, при антральном гастрите *H. pylori* может провоцировать повышение секреции соляной кислоты в желудке, способствуя разрушению D-клеток, секретирующих соматостатин, что приводит к увеличению массы париетальных клеток, гиперхлоргидрии и обострению симптомов ГЭРБ [34]. С другой стороны, повышенная продукция гастрина, наблюдающаяся при антральном гастрите, может способствовать повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера [20]. Помимо этого, инфицирование высоковирулентными штаммами *H. pylori*, экспрессирующими CagA и VacAs1, может привести к формированию атрофического пангастрита, ассоциированного с гипо- или ахлоргидрией, приводя к регрессу риска ГЭРБ и ее осложненных форм [35]. Существуют данные, что цитотоксин микроорганизма VacA способен напрямую нарушать взаимодействие апикальной мембраны и цитоскелета париетальных клетках, снижая секрецию соляной кислоты [36]. Бактериальные липополисахариды также могут оказывать негативное воздействие на продукцию соляной кислоты, снижая функциональную активность H^+ , K^+ -АТФазы [37]. В одной из работ было показано, что у инфицированных пациентов отмечается более высокая частота развития дуоденогастрального рефлюкса по данным скинтиграфии [38]. Однако в последующем исследовании эти результаты воспроизвести не удалось [39]. Отдельно стоит отметить, что в недавней работе было показано, что у *H. pylori* инфицированных лиц отмечается существенное снижение частоты геномной нестабильности в клетках пищевода, что оказывает протективное влияние на риск последующей малигнизации [40].

Большое количество исследований и метаанализов, проведенных к настоящему времени, было посвящено вопросу о том способствует ли эрадикация *H. pylori* развитию ГЭРБ и ее осложненных форм или усугублению симптоматики заболевания. В нескольких исследованиях сообщалось об обострении симптомов ГЭРБ после успешной эрадикации микроорганизма [41–44]. Более того, в некоторых литературных источниках даже утверждается, что успешная эрадикация *H. pylori* у части пациентов служит инициирующим фактором развития ГЭРБ [45, 46]. В целом данная тенденция характерна для популяции стран Азии [47]. Так, в метаанализе, объединившем 12 рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что эрадикация *H. pylori* является фактором риска развития ГЭРБ особенно в азиатской популяции (ОР 1,99; 95 % ДИ: 1,23–3,22) [48]. Подобные данные были получены в более современном метаанализе 20 рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующем повышенный риск развития рефлюкс-эзофагита после эрадикации микроорганизма (ОШ 1,62; 95 % ДИ: 1,20–2,19) [49]. С другой стороны, сразу в трех метаанализах, анализировавших преимущественно результаты европейских и североамериканских исследований, не было выявлено связи эрадикации *H. pylori* и развития ГЭРБ [50–52]. Возможным объяснением расхождения результатов в различных этнических группах может являться то, что инфекция *H. pylori* не приводит к существенному изменению секреции соляной кислоты в желудке у европейцев и американцев, тогда как у азиатов на фоне инфекции отмечается существенное снижение [53]. В целом, анализируя работы в этом направлении можно отметить, что факторами риска развития ГЭРБ после эрадикации инфекции *H. pylori* являются: азиатское население, возраст 40–50 лет, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастрит тела желудка, язвенная болезнь, CagA-положительные штаммы микроорганизма [44, 54, 55].

Консенсус Маастрихт IV (2010 г.) подтвердил, что в эпидемиологических исследованиях была продемонстрирована отрицательная связь между распространенностью *H. pylori* и тяжестью ГЭРБ, а также частотой аденокарциномы пищевода. При этом экспертный совет постулировал, что в среднем статус по *H. pylori* не влияет на тяжесть симптомов, частоту рецидивов и эффективность лечения ГЭРБ, а эрадикация *H. pylori* не усугубляет

симптомы существовавшей ранее ГЭРБ и не влияет на эффективность лечения [56]. Эти позиции представлены и в стандартах диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний (VI Московские соглашения, 2017 г.), утвержденных научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР) [1].

Отдельно стоит отметить, что длительный прием ИПП, который требуется в рамках оказания терапевтической помощи всем больным ГЭРБ, изменяет топографию *H. pylori*-ассоциированного гастрита [17]. При снижении секреции соляной кислоты происходит колонизация и воспаление в теле желудка с развитием пангастрита. При этом могут ускоряться процессы потери функций специализированных желез желудка, ведущие к развитию атрофического гастрита и, возможно, рака желудка [1]. Трансформация гастрита с преимущественным поражением антрального отдела в форму пангастрита с преимущественным поражением тела желудка происходит за относительно короткий срок (от нескольких дней до нескольких недель) после начала терапии ИПП [57]. Эрадикация *H. pylori* у лиц, длительно получающих ИПП, способствует уменьшению выраженности гастрита и предотвращает его прогрессирование в атрофический гастрит, уменьшая риск развития метапластических процессов [58, 59]. Поэтому больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной терапии ИПП, необходимо провести диагностику *H. pylori*, при выявлении – провести эрадикацию микроорганизма [1].

В соответствии с консенсусом Маастрихт V (2015 г.), выбор схемы эрадикационной терапии основывается на сведениях о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу (включая двойную устойчивость к этим препаратам) в конкретном регионе мира. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (<15 %) тройная терапия (ИПП + кларитромицин + амоксициллин) рассматривается в качестве терапии первой линии и может назначаться эмпирически. Квадротерапия с препаратами висмута (ИПП + метронидазол + тетрациклин + висмута трикалия дицитрат) является альтернативной. В регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (>15 %) рекомендуется применение классической квадротерапии или квадротерапии без препаратов висмута (ИПП + амоксициллин + кларитромицин + метронидазол). В регионах с высоким показателем двойной резистентности как кларитромицину, так и метронидазолу, рекомендуется классическая квадротерапия в качестве эрадикационной терапии первой линии [17].

Оптимальный выбор используемого ИПП является актуальной задачей в эпоху роста антибиотокорезистентности *H. pylori*, коррелирующую со снижением эффективности перечисленных выше схем эрадикационной терапии [60, 61]. Скорость метаболизма, а соответственно и эффективность ИПП в первую очередь детерминирована полиморфизмом гена, кодирующего изоформу системы цитохрома P450 – CYP2C19 [60, 62, 63]. В зависимости от типов мутаций CYP2C19 популяцию можно подразделить на 4 фенотипические группы: «быстрые», «промежуточные», «медленные»

и «ультрабыстрые» метаболизаторы [62, 64]. Пациенты с фенотипом «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов осуществляют ускоренный метаболизм ИПП, а, следовательно, антисекреторный эффект от приема ИПП у них имеет меньшую выраженность, чем у пациентов с фенотипами «промежуточных» и «медленных» метаболизаторов [60, 62, 63]. Менее выраженный антисекреторный эффект у «быстрых» и «ультрабыстрых» метаболизаторов определяет низкую эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у лиц этих фенотипов [63–65]. Так, в метаанализе Padol S. и соавт. была продемонстрирована более высокая эффективность эрадикационной терапии у пациентов с фенотипами «медленных» (88,9 %) и «промежуточных» (82,7 %) метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» (70,9 %) [66]. Рабепразол преимущественно метаболизируется неэнзиматическим путем, за счет чего обладает более стабильным профилем фармакокинетики (наименьший разброс показателя AUC в зависимости от генотипа), в меньшей степени зависящим от полиморфизмов CYP2C19 [63, 65, 67]. Данное свойство препарата обеспечивает более предсказуемый и устойчивый антисекреторный эффект по сравнению с другими ИПП. Согласно результатам метаанализа Tang H. L. и соавт., рабепразол-содержащие схемы тройной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* имеют минимальные различия в эффективности между различными генетически-детерминированными вариантами метаболизма [68]. Другой метаанализ McNicholl A.G. и соавт., включавший 35 исследований (5998 пациентов), продемонстрировал, что использование оригинального рабепразола (Париет®) в схемах тройной эрадикационной терапии определяет более высокую эффективность антихеликобактерного лечения (ОШ 1,21; 95 % ДИ: 1,02–1,42) по сравнению с ИПП первых генераций (омепразол, лансопразол, пантопразол) [69]. Согласно рекомендациям Маастрихт V (2015 г.), рабепразол предложен в качестве ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, что обосновывает его предпочтительное использование в странах Европы и Северной Америки, где высока распространенность фенотипа «быстрых» метаболизаторов [17]. Это же касается и нашей страны, где распространенность фенотипа «быстрых» метаболизаторов составляет 32,65 %, а «ультрабыстрых» – 39,75 % [70].

С другой стороны, требования к ИПП, в рамках терапии ГЭРБ, имеют свою специфику. Так, одна из значимых характеристик для ИПП в этом контексте – это скорость и время наступления терапевтического эффекта. Оригинальный рабепразол (Париет®) обладает наиболее высокой константой ионизации (pKa), равной 5,0, что позволяет ему быстрее кумулироваться в кислых компартментах париетальных клеток и оказывать антисекреторный эффект [71]. Так, при значении pH = 1,2 оригинальный рабепразол трансформируется в активную форму в течение 1,3 минут, тогда как другим представителям класса ИПП требуется как минимум 2 минуты [72]. Время, которое требуется для активации оригинального рабепразола при более высоких значениях pH (5,1) также значительно

короче, чем для омепразола, лансопризола и пантопризола [72]. В экспериментальном исследовании оригинальный рабепразол полностью ингибировал активность H^+ , K^+ -АТФазы через 5 минут, тогда как омепразол и лансопризол лишь через полчаса [73]. Среди всех ИППП Париет обладает наиболее выраженным кислотосупрессивным потенциалом в первый день применения. Так, уровень внутрижелудочного pH в течение 24 часов значительно выше после использования разовой дозы рабепразола, чем при применении лансопризола, пантопризола и омепразола [74]. Аналогичные результаты были получены при сравнении эквивалентных дозировок рабепразола и эзомепразола. Так, процент времени при котором уровень pH в желудке был выше 4,0 в первые сутки использования препаратов оказался значительно больше при использовании Париета (36,6 % против 18,7 %, $p < 0,001$), чем эзомепразола [75]. Характерной иллюстрацией выраженного кислотосупрессивного потенциала препарата являются результаты метаанализа, включившего в себя 57 сравнительных исследований, основанных на изучении среднего интрагастрального pH при использовании различных ИППП. Так, относительная эффективность четырех ИППП по сравнению с омепразолом составила 0,23; 0,90; 1,60; 1,82 для пантопризола, лансопризола, эзомепразола и оригинального рабепразола соответственно [76].

Важно отметить, что эффективность применения оригинального рабепразола в схемах ЭТ объясняется также собственной антихеликобактерной активностью препарата, превышающей другие ИППП, в том числе на мультирезистентные штаммы *H. pylori*, в существенной степени снижающем минимальные ингибирующие концентрации антибиотиков в схемах эрадикации, подавляя резистентный потенциал микроорганизма [77, 78]. Дополнительное воздействие Париета на факторы защиты, такие как стимуляция секреции слизи

и муцинов в слизистой оболочке желудка обуславливают дополнительное преимущество его использования в схемах как ЭТ, так и терапии ГЭРБ [79].

Важной частью любой терапии является поддержание высокого уровня комплаенса пациента. Комплаенс больных ГЭРБ снижается в силу того фактора, что оптимальным временем считается назначение ИППП за 30 минут до еды, что не всегда является удобным для пациента. Согласно инструкции фармакокинетика и фармакодинамика Париета не зависят от времени приема пищи, что позволяет рассматривать этот препарат в качестве эффективного антисекреторного средства с положительным эффектом на комплаенс пациента [80].

Резюмируя вышеизложенное можно отметить, что ассоциация между ГЭРБ и инфекцией *H. pylori* является поводом для дискуссий уже в течение многих лет. Многочисленные исследования и метаанализы, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали обратную корреляцию инфекции *H. pylori* (особенно CagA-положительных штаммов) с развитием осложненных форм ГЭРБ, включая ПБ и АКП. В большинстве мета-анализов, демонстрирующих обратную корреляцию между осложненными формами ГЭРБ и уровнем инфицированности *H. pylori*, выбраны данные из крайне гетерогенных по методологии исследований, что не позволяет объективизировать протективную роль инфекции в генезе этих патологий. Предположительно, развитие *H. pylori*-ассоциированного атрофического пангастрита способно оказывать протективную функцию, снижая аномальное воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку дистального отдела пищевод. Согласно нескольким метаанализам успешная эрадикация *H. pylori* является фактором риска развития ГЭРБ в азиатской популяции, но не оказывает достоверного влияния у населения западных стран.

Литература

1. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., и др. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 2: 3–21.
2. El-Serag H., Sweet S., Winchester C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2014; 63:871–80.
3. Лазебник Л. Б., Машиарова А. А., Бордин Д. С. и др. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» («МЭГРЕ»). Терапевтический архив. 2011; 1: 45–50.
4. Richter J. E., Friedenberg F. K. Gastroesophageal reflux disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 10th ed. 2015.
5. Mansour NM, Groth SS, Anandasabapathy S. Esophageal Adenocarcinoma: Screening, Surveillance, and Management. Annu Rev Med. 2017; 68:213–227.
6. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А., Щегланова М. П. Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга. РЖГГК. 2017; 2: 3–8.
7. Saraggi D, Fassan M, Bornschein J, Farinati F, Realdon S, Valeri N, Rugge M. From Barrett metaplasia to esophageal adenocarcinoma: the molecular background. Histol Histo-pathol. 2016;31(1):25–32.
8. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Gastroenterol. Clin. North Am. 2015; 44(2):203–31.
9. Hampel H, Abraham N, El-Serag H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. Annals of internal medicine. 2005;143(3):199–211.
10. Jarosz M, Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: the role of diet. Prz Gastroenterol. 2014;9(5):297–301.
11. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2016;45(2):267–83.
12. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Инфекция *Helicobacter pylori* и экстрагастроудоденальные заболевания. Терапевтический архив. 2015; 8: 103–110.

13. Kyburz A, Müller A. *Helicobacter pylori* and Extragastric Diseases. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;400:325–347.
14. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
15. Morgan D.R, Crowe S.E. *Helicobacter pylori* infection. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. 2015.
16. Маев И. В., Самсонова А. А., Андреев Д. Н., Гречушников В. Б., Коровина В. Б. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori*. *Клин. мед.* 2013; 8: 4–12.
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017; 66(1):6–30.
18. Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(10):628–38.
19. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing. *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1442–7.
20. Kandulski A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(4):402–7.
21. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57 Suppl 3:51–65.
22. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ*. 2003;326(7392):737.
23. O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(2):117–27.
24. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a case-control study. *Helicobacter*. 2008;13(5):352–60.
25. Nordenstedt H, Nilsson M, Johnsen R, Lagergren J, Hveem K. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux in a population-based study (The HUNT Study). *Helicobacter*. 2007;12(1):16–22.
26. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, Metko V, Kao JY. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):239–45.
27. Chung SJ, Lim SH, Choi J, Kim D, Kim YS, Park MJ, Yim JY, Kim JS, Cho SH, Jung HC, Song IS. *Helicobacter pylori* Serology Inversely Correlated With the Risk and Severity of Reflux Esophagitis in *Helicobacter pylori* Endemic Area: A Matched Case-Control Study of 5,616 Health Check-Up Koreans. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):267–73.
28. Minatsuki C, Yamamichi N, Shimamoto T, Kakimoto H, Takahashi Y, Fujishiro M, Sakaguchi Y, Nakayama C, Konno-Shimizu M, Matsuda R, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Tsuji Y, Kodashima S, Ono S, Niimi K, Mitsushima T, Koike K. Background factors of reflux esophagitis and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 10,837 subjects in Japan. *PLoS One*. 2013;8(7): e69891.
29. Lupu VV, Ignat A, Ciubotariu G, Ciubară A, Moscalu M, Burlea M. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux in children. *Dis Esophagus*. 2016;29(8):1007–1012.
30. Rokkas T, Pistolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1413–7, 1417.e1–2.
31. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, El-Serag HB. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(3):163–75.
32. Xie FJ, Zhang YP, Zheng QQ, Jin HC, Wang FL, Chen M, Shao L, Zou DH, Yu XM, Mao WM. *Helicobacter pylori* infection and esophageal cancer risk: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(36):6098–107.
33. Nie S, Chen T, Yang X, Huai P, Lu M. Association of *Helicobacter pylori* infection with esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2014;27(7):645–53.
34. Kamada T, Haruma K, Kawaguchi H, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G. The association between antral G and D cells and mucosal inflammation, atrophy, and *Helicobacter pylori* infection in subjects with normal mucosa, chronic gastritis, and duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):748–52.
35. Ghoshal UC, Chourasia D. Gastroesophageal Reflux Disease and *Helicobacter pylori*: What May Be the Relationship? *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(3):243–50.
36. Wang F, Xia P, Wu F, Wang D, Wang W, Ward T, Liu Y, Aikhiobare F, Guo Z, Powell M, Liu B, Bi F, Shaw A, Zhu Z, Elmoselhi A, Fan D, Cover TL, Ding X, Yao X. *Helicobacter pylori* VacA disrupts apical membrane-cytoskeletal interactions in gastric parietal cells. *J Biol Chem*. 2008; 283(39):26714–25.
37. Helmer KS, West SD, Vilela R, Chang L, Cui Y, Kone BC, Mercer DW. Lipopolysaccharide-induced changes in rat gastric H/K-ATPase expression. *Ann Surg*. 2004;239(4):501–9.
38. Artiko VM, Chebib HY, Ugljesic MB, Petrovic MN, Obradovic VB. Relationship between enterogastric reflux estimated by scintigraphy and the presence of *Helicobacter pylori*. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(26):1234–7.
39. Manifold DK, Anggiansah A, Rowe I, Sanderson JD, Chinyama CN, Owen WJ. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(5):535–9.
40. Gall A, Fero J, McCoy C, Claywell BC, Sanchez CA, Blount PL, Li X, Vaughan TL, Matsen FA, Reid BJ, Salama NR. Bacterial Composition of the Human Upper Gastrointestinal Tract Microbiome Is Dynamic and Associated with Genomic Instability in a Barrett's Esophagus Cohort. *PLoS One*. 2015;10(6): e0129055.
41. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol*. 2000 Apr;95(4):914–20.
42. Ahmed N, Sechi LA. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2005;4:1.
43. Tanaka I, Tatsumi Y, Kodama T, Kato K, Fujita S, Mitsufuji S, Kashima K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal function. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(3):251–7.
44. Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Kawanishi M. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):729–35.
45. Nakajima S, Hattori T. Active and inactive gastroesophageal reflux diseases related to *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter*. 2003;8(4):279–93.
46. Sakata H, Fujimoto K. Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori*. *Nihon Rinsho*. 2005;63(8):1383–6.
47. Hong SJ, Kim SW. *Helicobacter pylori* Infection in Gastroesophageal Reflux Disease in the Asian Countries. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:985249.

48. Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. Meta-analysis: eradication of *Helicobacter pylori* infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(10):1195–205.
49. Wang XT, Zhang M, Chen CY, Lyu B. *Helicobacter pylori* eradication and gastroesophageal reflux disease: a Meta-analysis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2016;55(9):710–6.
50. Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y., Hunt R. H. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(5):1007–1013.
51. Qian B., Ma S., Shang L., Qian J., Zhang G. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*. 2011;16(4):255–265.
52. Saad A. M., Choudhary A., Bechtold M. L. Effect of *Helicobacter pylori* treatment on gastroesophageal reflux disease (GERD): meta-analysis of randomized controlled trials. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012;47(2):129–135.
53. Iijima K, Koike T, Shimosegawa T. Reflux esophagitis triggered after *Helicobacter pylori* eradication: a noteworthy demerit of eradication therapy among the Japanese? *Front Microbiol*. 2015;6:566.
54. Rokkas T, Ladas SD, Triantafyllou K, Liatsos C, Petridou E, Papatheodorou G, Karameris A, Raptis SA. The association between CagA status and the development of esophagitis after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Med*. 2001;110(9):703–7.
55. Чотчаева А. Р., Пасечников Д. В., Пасечников В. Д. Определение факторов риска и предикторов развития ГЭРБ после эрадикации бактерии *H. pylori* у больных язвенной болезнью. *РЖГТК*. 2008; 5 S 32: 43.
56. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al; European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61 (7): 646–664.
57. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(9):1401–6.
58. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, Festen HP, Dent J, Zeitoun P, Havu N, Lamm M, Walan A. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2004; 53(1):12–20.
59. Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, Bloemena E, Thijs JC, Snel P, Luckers AE, Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Viergever PP, Lindeman J, Meuwissen SG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut*. 2000;46(5):615–21.
60. Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Маев И. В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017; 2: 76–83.
61. Lee JY, Park KS. Optimal First-Line Treatment for *Helicobacter pylori* Infection: Recent Strategies. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9086581.
62. Desta ZX, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin. Pharmacokinet*. 2002; 41(12): 913–958.
63. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavii Yu. A., Dicheva D. T. Host factors influencing the eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World Applied Sci J*. 2014; 30: 134–140.
64. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(3):222–30.
65. Kuo CH, Lu CY, Shih HY, Liu CJ, Wu MC, Hu HM, Hsu WH, Yu FJ, Wu DC, Kuo FC. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16029–36.
66. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(7):1467–75. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00717.x
67. Sakai T, Aoyama N, Kita T, Sakaeda T, Nishiguchi K, Nishitara Y, Hohda T, Sirasaka D, Tamura T, Tanigawara Y, Kasuga M, Okumura K. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res*. 2001;18(6):721–7.
68. Tang HL, Li Y, Hu YF, Xie HG, Zhai SD. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One* 2013;8: e62162.
69. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(5):414–25.
70. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZhM, Grachev AV, Velikolug KA. High frequency of CYP2C19 ultrarapid metabolizers in Russian patients with peptic ulcer. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(6):11–5.
71. Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Лебедева Е. Г., Парцвания-Виноградова Е. В. Фармакологические основы применения ингибиторов протонной помпы. *Фарматека*. 2014; 14: 62–69.
72. Kromer W, Krüger U, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*. 1998;56(2):57–70.
73. Besancon M, Simon A, Sachs G, Shin JM. Sites of reaction of the gastric H₂ K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem*. 1997;272(36):22438–46.
74. Pantoflickova D, Dorta G, Jornod P, Ravie M., Blum A. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs [abstract]. *Gastroenterology*. 2000;118: A5895.
75. Tejura B, Boyce M, Warrington S. Rabeprazole is more potent than esomeprazole in control of gastric pH in healthy volunteers [abstract]. Ninth United European Gastroenterology Week Meeting, Amsterdam, The Netherlands. October 2001.
76. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, Brockmüller J. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(1):19–31.
77. Ohara T, Goshi S, Taneike I, Tamura Y, Zhang HM, Yamamoto T. Inhibitory action of a novel proton pump inhibitor, rabeprazole, and its thioether derivative against the growth and motility of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2001 Jun;6(2):125–9.
78. Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, Tang FA, Yang PC. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 14;16(10):1279–84.
79. Skoczylas T., Sarosiek I., Sostarich S. et al. Significant enhancement of gastric mucin content after rabeprazole administration: its potential clinical significance in acid-related disorders // *Dig. Dis. Sci*. 2003. Vol. 48. P. 322–328.
80. Yasuda S, Ohnishi A, Ogawa T, Tomono Y, Hasegawa J, Nakai H, Shimamura Y, Morishita N. Pharmacokinetic properties of E3810, a new proton pump inhibitor, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994;32(9):466–73.