DOI: 10.56871/UTJ.2023.15.23.007
УДК 579.841.51+616.329-008.63-036-037

ИНФЕКЦИЯ *HELICOBACTER PYLORI* И ПАТОЛОГИЯ ПИЩЕВОДА

© Наталья Владимировна Барышникова[1, 2, 3], Юлия Евгеньевна Замятина[1], Елена Владимировна Невская[4]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

[3] Институт экспериментальной медицины. 190000, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12А

[4] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Контактная информация: Наталья Владимировна Барышникова — к.м.н., доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7429-0336 eLIBRARY ID: 53864370 SPIN: 9177-7198

Для цитирования: Барышникова Н.В., Замятина Ю.Е., Невская Е.В. Инфекция *Helicobacter pylori* и патология пищевода // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 4. С. 82–93. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.15.23.007

Поступила: 13.07.2023 ***Одобрена: 25.08.2023*** ***Принята к печати: 01.09.2023***

РЕЗЮМЕ. *Helicobacter pylori (H. pylori)* — самая известная грамотрицательная спиралевидная бактерия, которая инфицирует слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки и является этиологическим фактором развития хронического гастрита, дуоденита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, а также злокачественных образований желудка. В ряде исследований показано, что слизистая оболочка пищевода может являться дополнительным резервуаром инфекции: частота встречаемости *H. pylori* в нижних отделах пищевода колеблется от 20 до 70%. Однако связь персистенции этого микроорганизма и патологии пищевода является сложным вопросом, а также предметом дискуссий из-за противоречивых результатов. В данном обзоре представлен анализ данных литературы о возможных механизмах влияния *H. pylori* на развитие заболеваний пищевода, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пищевод Барретта и рак пищевода, а также описаны риски развития патологии пищевода после эрадикации *H. pylori*. Обращает на себя внимание, что большинство авторов отмечают более низкую частоту встречаемости *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ, чем в общей популяции. Метаанализ 84 717 случаев пищевода Барретта показал, что *H. pylori* снижает риск развития пищевода Барретта, а метаанализ с участием 345 886 пациентов не выявил существенной разницы в распространенности *H. pylori* у пациентов с аденокарциномой пищевода и пациентов контрольной группы. Можно предположить, что персистенция инфекции в разных частях верхних отделов пищеварительного тракта запускает разные патогенетические механизмы, в результате чего наличие микроба в желудке становится протективным фактором в развитии заболеваний пищевода, а персистенция *H. pylori* в пищеводе, наоборот, потенцирует развитие его патологии. В то же время учащение встречаемости и ухудшение течения патологии пищевода после успешной эрадикации микроорганизма может быть следствием транслокации возбудителя в слизистую оболочку пищевода. Кроме того, в условиях персистенции *H. pylori* развивается атрофия слизистой оболочки желудка, что может косвенно в результате снижения кислотности уменьшить агрессивное воздействие желудочного сока на слизистую оболочку пищевода у пациентов с ГЭРБ. Вопрос об инфицировании *H. pylori* слизистой оболочки пищевода также требует дальнейшего изучения для более полного понимания механизмов развития патологии этого органа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Helicobacter pylori*; пищевод; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; пищевод Барретта; эрадикация *Helicobacter pylori.*

HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND ESOPHAGEAL PATHOLOGY

© *Natalia V. Baryshnikova[1, 2, 3], Yuliya E. Zamyatina[1], Yelena V. Nevskaya[4]*

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

[3] Institute of Experimental Medicine. Academician Pavlov st., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

[4] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015; Piskarevskiy pr. 47, Saint Petersburg, Russian Federation, 195067

Contact information: Natalia V. Baryshnikova — Candidate of Medical Sciences, science employer of laboratory of medico-social pediatric problems. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru ORCID ID: 0000-0001-7429-0336 eLIBRARY ID: 53864370 SPIN: 9177-7198

For citation: Baryshnikova NV, Zamyatina YuE, Nevskaya YeV. *Helicobacter pylori* infection and esophageal pathology. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(4):82-93. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.15.23.007

Received: 13.07.2023 ***Revised: 25.08.2023*** ***Accepted: 01.09.2023***

SUMMARY. *Helicobacter pylori (H. pylori)* is the most well-known gram-negative spiral-shaped bacterium that infects the mucous membrane of the stomach and duodenum and is an etiological factor in the development of chronic gastritis, duodenitis, gastric ulcer or duodenal ulcer as well as stomach malignancies. According to some studies, the mucous membrane of the esophagus can be an additional reservoir for the infection: the incidence of *H. pylori* in the lower esophagus ranges from 20 to 70%. However, the relationship between the persistence of this microorganism and the pathology of the esophagus is a complex issue as well as a subject of discussion due to contradicting results. This review presents an analysis of the literature on possible mechanisms of *H. pylori* influence on the development of esophageal diseases, such as gastroesophageal reflux disease (GERD), Barrett's esophagus and esophageal cancer. The review also describes the risks of developing esophageal pathology after *H. pylori* eradication. It is noteworthy that most authors note a lower incidence of *H. pylori* in patients with GERD than in the general population. A meta-analysis of 84 717 cases of Barrett's esophagus has shown that *H. pylori* reduces the risk of developing Barrett's esophagus, and a meta-analysis involving 345 886 patients has not revealed a significant difference in the prevalence of *H. pylori* in patients with esophageal adenocarcinoma and control group patients. It can be assumed that the persistence of infection in different parts of the upper digestive tract triggers different pathogenetic mechanisms; as a result, the presence of a microbe in the stomach becomes a protective factor in the development of esophageal diseases, and *H. pylori* invasion in the esophagus, on the contrary, potentiates the development of its pathology. On the other hand, an increase in the occurrence and deterioration of the esophageal pathology after successful eradication of the microorganism may be a consequence of translocation of the pathogen into the mucous membrane of the esophagus. In addition, under the conditions of *H. pylori* persistence, atrophy of the gastric mucosa develops, which can indirectly due to a decrease in acidity reduce the aggressive effect of gastric juice on the esophageal mucosa in patients with GERD. The problem of *H. pylori* invasion of the esophageal mucosa also requires further study for a more comprehensive understanding of the mechanisms of this pathology.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*; esophagus; gastroesophageal reflux disease; Barretta esophagus; eradication of *Helicobacter pylori.*

ВВЕДЕНИЕ

Helicobacter pylori (H. pylori) — один из самых популярных микроорганизмов в мире. Эта популярность легко объяснима, ведь открытие патогенетической роли *H. pylori* в развитии хронического гастрита и других заболеваний гастродуоденальной зоны послужило основой для разработки принципиально нового подхода к диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения. После подтверждения инфекционной теории развития таких заболеваний желудочно-кишечного тракта, как хронический гастродуоденит и

язвенная болезнь, интерес к этой инфекции проявили ученые многих стран. Проблема *H. pylori*-ассоциированных заболеваний вышла далеко за пределы гастродуоденальной зоны. Существует множество научных исследований, в которых установлена роль *H. pylori* в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, заболеваний крови и др. [1]. Это так называемые внежелудочные проявления, механизмы развития которых могут быть связаны с системными (воспалительным, аутоиммунным) эффектами персистирования инфекции. Однако в первую очередь *H. pylori* все-таки инфекция желудочно-кишечного тракта, и большинство исследований посвящено изучению ее роли в развитии патологии пищеварительной трубки, в частности патологии пищевода. В данном случае пищевод можно рассматривать как нетипичную экологическую нишу для *H. pylori* [2, 3]. Анализ микробиома дистального отдела пищевода можно рассматривать как актуальный подход для определения здорового и больного пищевода с *H. pylori* или без него [4].

ПИЩЕВОД КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РЕЗЕРВУАР ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

В исследовании Cellini и соавт. (2001) продемонстрировано, что *H. pylori* может колонизировать различные отделы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта от пищевода до прямой кишки мышей Balb/C. В этой мышиной модели была обнаружена высокая концентрация *H. pylori* в пищеводе, что позволяет предположить, что последний является возможным резервуаром для заражения и передачи инфекции [2]. При иммуногистохимическом исследовании выявлено присутствие *H. pylori* в 15,8% образцов слизистой оболочки пищевода [5]. Исследования связи между инфекцией *H. pylori* и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) показали, что этот микроорганизм способен колонизировать дистальные отделы пищевода [6], а распространенность инфекции *H. pylori* в нижних отделах пищевода колеблется от 20 до 70% [7, 8]. Бактерии потенциально могут усугублять повреждение слизистой оболочки пищевода [9, 10], тяжелое повреждение которой может быть результатом колонизации *H. pylori* [7]. Формирование пищевода Барретта, т.е. метаплазии эпителия пищевода, является предпосылкой для колонизации *H. pylori* [6].

HELICOBACTER PYLORI И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

H. pylori-ассоциированная патология гастродуоденальной зоны и ГЭРБ являются частыми причинами органических изменений верхних отделов желудочно-кишечного тракта с широким спектром клинических проявлений. Патогенетическими основами ГЭРБ являются недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также замедление эвакуации содержимого желудка и гиперсекреция соляной кислоты, которая может быть следствием инфицирования *H. pylori* [11]. Изучение особенностей течения ГЭРБ у пациентов с различным *H. pylori*-статусом является актуальной медицинской задачей.

Большинство авторов сообщают о более низкой распространенности инфекции *H. pylori* у пациентов, страдающих ГЭРБ [12–14]. В систематическом обзоре 26 исследований с участием 2112 пациентов с ГЭРБ и 2010 обследуемых контрольной группы (не имели диагноза ГЭРБ и характерных жалоб) было выявлено, что 851 (40,3%) пациент был инфицирован *H. pylori*, при этом в различных исследованиях распространенность инфекции варьировала от 16 до 88%, тогда как в группе контроля средняя частота встречаемости инфекции достигала 50,2% (минимум 5%, максимум 82%) [12]. В метаанализе, включившем в себя 20 работ, было показано, что инфицированность *H. pylori* среди пациентов с ГЭРБ ниже, чем в контрольной популяции: средняя распространенность инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ составила 38,2% (диапазон 20,0–82,0%), а в группе сравнения — 49,5% (29,0–75,6%). [15]. Активно обсуждается протективная роль инфекции *H. pylori* в отношении ГЭРБ. В ряде работ обнаружено, что более вирулентные штаммы микроорганизма менее распространены или даже отсутствуют при тяжелых формах ГЭРБ [16]. С патогенетической точки зрения отрицательную связь между инфекцией *H. pylori* и ГЭРБ можно объяснить несколькими механизмами: повышенная продукция гастрина при антральном *H. pylori*-ассоциированном гастрите может способствовать повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера; инфицирование высоковирулентными CagA(+) и VacAs1(+) штаммами *H. pylori* может привести к формированию атрофического пангастрита с гипохлоргидрией или ахлоргидрией, что способствует регрессу риска ГЭРБ, в том

числе осложненных форм [17]. В то же время при антральном гастрите *H. pylori* может провоцировать повышение секреции соляной кислоты в желудке с последующим развитием симптомов ГЭРБ [18].

В 2016 г. Научным обществом гастроэнтерологов России были утверждены «VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний», где также уделяется внимание вопросу о взаимосвязи ГЭРБ с инфекцией *H. pylori* и особенностям проведения антихеликобактерной терапии у данной категории пациентов. Согласно данным рекомендациям, частота встречаемости *H. pylori* у больных ГЭРБ ниже, чем в популяции; наличие *H. pylori* не влияет на тяжесть симптомов, частоту рецидивов и эффективность лечения ГЭРБ, а антихеликобактерная терапия не усугубляет существующую ГЭРБ и не влияет на эффективность ее лечения. Однако больным ГЭРБ, нуждающимся в длительной антисекреторной терапии, необходимо провести диагностику *H. pylori*, при выявлении — провести эрадикацию с целью уменьшения выраженности гастрита и предотвращения его трансформации в атрофический гастрит, уменьшения вероятности развития метапластических процессов и предупреждения развития рака желудка [19].

В рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации сказано, что «нет необходимости определения инфекции *H. pylori* и, тем более, ее эрадикации при ГЭРБ. Однако следует определить наличие данной инфекции и провести ее эрадикацию при назначении терапии ИПП на длительный срок» [20, 21].

HELICOBACTER PYLORI И ПИЩЕВОД БАРРЕТТА

Кардия — это область, где как *H. pylori*, так и ГЭРБ проявляют свой повреждающий потенциал, вызывая воспаление и его последствия, такие как кишечная метаплазия. В то время как роль кишечной метаплазии (пищевод Барретта) в контексте ГЭРБ хорошо известна как фактор риска развития неоплазии, роль кишечной метаплазии в кардии в контексте инфекции *H. pylori* неясна [11].

В систематическом обзоре M. Zamani и соавт. (2021), упомянутом в VI Маастрихтском консенсусе, на основании девяти поперечных исследований у пациентов с осложнениями ГЭРБ не было обнаружено значимой связи между инфекцией *H. pylori* и пищеводом Барретта как эндоскопически диагностированным, так и гистологически подтвержденным [22].

Метаанализ 46 исследований показал, что распространенность инфекции *H. pylori*, особенно CagA(+) штаммов, и наличие пищевода Барретта обратно пропорционально связаны [23]. Обращало на себя внимание, что риск инфицирования *H. pylori* у пациентов с длинным сегментом (кишечная метаплазия неполного типа протяженностью более 3 см проксимальней гастроэзофагеального соединения) пищевода Барретта был значительно ниже, чем в контрольной группе, тогда как у пациентов с коротким сегментом пищевода Барретта не было выявлено существенной разницы в распространенности *H. pylori* при сравнении с группой контроля [23].

Метаанализ 72 исследований (84 717 случаев пищевода Барретта и 390 749 контрольных случаев) показал, что *H. pylori* снижает риск развития пищевода Барретта, что справедливо для популяций в Азии, Австралии, Европе и Северной Америке. Риск был значительно снижен как для диспластического пищевода Барретта, так и для недиспластического пищевода Барретта [24].

HELICOBACTER PYLORI И РАК ПИЩЕВОДА

Согласно эпидемиологическим моделям, снижение частоты аденокарциномы желудка сопряжено со снижением инфицированности *H. pylori* [25]. Однако по мере уменьшения частоты встречаемости инфекции отмечается рост распространенности ГЭРБ, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [25]. Метаанализ 35 исследований, в которых приняли участие 345 886 пациентов, показал отсутствие значимой корреляции между инфекцией *H. pylori* и плоскоклеточным раком пищевода в общей популяции и наличие значимой положительной корреляции между ними в популяции Ближнего Востока. Не было также выявлено существенной разницы в распространенности *H. pylori* между группой наблюдения и контрольной группой при аденокарциноме пищевода [26]. В ряде исследований установлено, что персистенция CagA(+) штаммов сопряжена с меньшей распространенностью аденокарциномы пищевода [27]. Носительство *H. pylori* связано со снижением нестабильности генома у лиц с пищеводом Барретта, что снижает риск последующей малигнизации [28]. В то же время некоторые авторы выдвигают гипотезы, что

инфекция *H. pylori* является основной причиной рака пищевода [29].

РИСК РАЗВИТИЯ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВОДА ПОСЛЕ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

В некоторых исследованиях сообщалось об увеличении выработки кислоты после эрадикации *H. pylori* и индукции ГЭРБ у подгруппы пациентов с атрофическим гастритом [30, 31]. При этом обращало на себя внимание, что у этих пациентов ранее уже обнаруживались нарушения антирефлюксного барьера [30, 31]. В ряде других исследований показано, что эрадикация *H. pylori* не приводила к изменениям в характере дуодено-гастроэзофагеального рефлюкса [32] и статус *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ не влиял на степень воздействия кислоты на пищевод [33]. Анализ крупных клинических исследований, проведенных у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка, показал отсутствие увеличения частоты встречаемости ГЭРБ после успешной эрадикации *H. pylori* [34, 35]. Метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований показал, что распространенность гастроэзофагеального рефлюкса была значительно выше у пациентов после эрадикации *H. pylori* по сравнению с пациентами, не прошедшими ее; при этом не было выявлено существенных различий в отношении развития изжоги, боли в эпигастральной области или тошноты между пациентами с *H. pylori* и без нее [36]. В положениях VI Маастрихтского соглашения отмечено, что после эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки имеет место увеличение случаев легкого рефлюкс-эзофагита [37], а увеличения частоты встречаемости аденокарциномы пищевода в отсутствие или после лечения инфекции *H. pylori* не наблюдается [38, 39]. По данным метаанализа сообщается о слабой связи инфекции *H. pylori* со снижением симптомов гастроэзофагеального рефлюкса и слабой отрицательной связи с легким эзофагитом [40]. Исходя из вышеперечисленного, риск развития ГЭРБ после успешной эрадикации представляется низким и, если вообще существует, ограничивается пациентами с атрофическим гастритом, язвенной болезнью и недостаточностью кардии, у которых после элиминации возбудителя секреция кислоты восстанавливается или увеличивается.

Несмотря на рекомендации VI Маастрихтского соглашения об обязательной эрадикации *H. pylori* всем пациентам, у которых выявлен микроорганизм, некоторые исследователи ставят под сомнение необходимость проведения эрадикации всем пациентам с ГЭРБ. Согласно результатам исследования, в котором принимали участие 61 пациент с раком кардии, 173 пациента со злокачественными образованиями других отделов желудка и 234 здоровых добровольца, авторы отметили, что инфекция *H. pylori* значительно повышает риск развития рака желудка с локализацией в нижних отделах, но снижает риск развития рака кардии, и пришли к выводу о дифференцированном подходе в вопросах проведения антихеликобактерной терапии [41].

Таким образом, несмотря на неоднозначные мнения ученых о влиянии инфекции *H. pylori* на проявления ГЭРБ, следует отметить, что присутствие этой инфекции не выступает в качестве причины заболевания и не влияет на тяжесть течения ГЭРБ после проведения эрадикационной терапии. В решении вопроса об обязательном проведении антихеликобактерной терапии у данной категории пациентов необходимо руководствоваться положениями и рекомендациями VI Маастрихтского соглашения, а также рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного общества гастроэнтерологов России.

В широкомасштабном исследовании с участием 81 919 человек не подтверждена гипотеза о постепенном повышении риска развития пищевода Барретта или аденокарциномы пищевода с течением времени после эрадикации *H. pylori*, также четкой связи с плоскоклеточным раком пищевода обнаружено не было [42].

HELICOBACTER PYLORI И НПВП-ЭЗОФАГОГАСТРОПАТИЯ

НПВП-эзофагогастропатия — поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, развивающееся вследствие местного и системного негативного влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и характеризующееся развитием эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, является наиболее известной и хорошо изученной лекарственной патологией пищеварительной системы.

Подавляющее большинство эпизодов серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, возникающих на фоне приема НПВП, отмечаются у больных с факторами риска. Важнейшими среди них считаются: пожилой возраст (старше 65 лет),

язвенный анамнез, прием высоких доз НПВП или одновременный прием нескольких препаратов этой группы, тяжелые сопутствующие заболевания, такие как застойная сердечная недостаточность и т.д., сопутствующий прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов и низких доз аспирина. К дополнительным факторам риска относят наличие ревматоидного артрита, женский пол, курение, прием алкоголя, а также инфекцию *H. pylori* [43, 44].

Вопрос о влиянии инфекции *H. pylori* на возникновение и течение НПВП-индуцированных повреждений пищевода на сегодняшний день не изучен. Можно предположить, что характер взаимосвязи *H. pylori*, прием НПВП и возникновение эзофагита аналогично взаимодействию ГЭРБ и *H. pylori*. Вместе с тем, учитывая определенное контактное повреждающее действие НПВП на слизистую оболочку пищевода, возможно более частое развитие эрозивно-язвенных эзофагитов. К сожалению, литературные публикации, посвященные изучению НПВП-ассоциированных поражений пищевода, в отечественной и зарубежной медицинской литературе немногочисленны, и вопрос о взаимовлиянии приема НПВП и инфекции *H. pylori* на развитие НПВП-индуцированных повреждений пищевода требует дальнейшего изучения [45].

ПОСТУЛАТЫ КИОТСКОГО МЕЖДУНАРОДНОГО КОНСЕНСУСА ПО АНАТОМИИ, ПАТОФИЗИОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОМУ ЗНАЧЕНИЮ ЖЕЛУДОЧНО-ПИЩЕВОДНОГО ПЕРЕХОДА, ИМЕЮЩИЕ ОТНОШЕНИЕ К *HELICOBACTER PYLORI*

В данном консенсусе указано, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, атрофические изменения чаще всего распространяются в слизистой оболочке проксимального отдела тела желудка, но в некоторых случаях также распространяются от слизистой оболочки желудочно-пищеводного перехода к дистальной части пищевода [46]. В этом консенсусе говорится также, что колонизация *H. pylori* слизистой оболочки пищевода коррелирует с его воспалительными изменениями [47], однако воспаление в пищеводе возникает даже в отсутствие данной инфекции и связано собственно с течением ГЭРБ [11]. Кроме того, в развитие воспалительного процесса в пищеводе может быть вовлечена и микробиота пищевода, отличная от *H. pylori* [48–50]. Поскольку грамотрицательная микробиота преобладает при рефлюкс-эзофагите и пищеводе Барретта, липополисахарид, полученный из них, может опосредованно влиять на воспаление и метаплазию посредством активации Toll-подобных рецепторов в эпителии пищевода и желудка [51]. В Утверждении 19 консенсуса подчеркнуто, что соляная кислота желудка, пепсин, желчь, нитрозативный окислительный стресс и *H. pylori* связаны с развитием кишечной метаплазии желудочно-пищеводного перехода [52]. При этом выявлено, что у пациентов с инфекцией *H. pylori*, но без гастроэзофагеального рефлюкса, хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, может быть основным причинным фактором кишечной метаплазии желудочно-пищеводного перехода [53, 54]. В то же время в Утверждении 26 говорится, что рак, возникающий в желудочно-пищеводном переходе, имеет смешанную этиологию и должен классифицироваться отдельно от раковых заболеваний, возникающих в остальной части желудка, которые в значительной степени обусловлены инфекцией *H. pylori*. Для рака этой локализации, помимо инфекционного фактора, определены две разные группы причин: с одной стороны — гиперсекреция соляной кислоты и рефлюкс-эзофагит, а с другой стороны — гипосекреция соляной кислоты и прогрессирующая атрофия желудка. При этом у подгруппы пациентов с аденокарциномами Зиверта II типа сохранялась гиперсекреция кислоты, несмотря на инфекцию *H. pylori* [55]. Способность *H. pylori* инфицировать метапластическую слизистую оболочку пищевода свидетельствует о том, что гипотеза о защитной роли этой инфекции при развитии пищевода Барретта является слишком упрощенной [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоречивость данных о связи между различными патологиями пищевода (ГЭРБ, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода) и инфекцией *H. pylori* может объясняться тем, что персистенция инфекции в разных частях верхних отделов пищеварительного тракта запускает разные патогенетические механизмы, в результате чего наличие микроба в желудке уменьшает риск заболеваний пищевода, а персистенция *H. pylori* в пищеводе, наоборот, потенцирует развитие его патологии [56]. В то же время увеличение встречаемости и ухудшение течения патологии пищевода после успешной эрадикации микроорганизма может быть следствием транслокации возбудителя в слизистую оболочку пищевода. Кроме того, в условиях персистенции *H. pylori* развивается атрофия слизистой

оболочки желудка, что может косвенно в результате снижения кислотности уменьшить агрессивное воздействие желудочного сока на слизистую оболочку пищевода у пациентов с ГЭРБ. Вопрос об инфицировании *H. pylori* слизистой оболочки пищевода также требует дальнейшего изучения для более полного понимания механизмов развития патологии этого органа.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007; 56(6): 772–81. DOI: 10.1136/gut.2006.101634. Epub 2006 Dec 14. PMID: 17170018; PMCID: PMC1954853.
2. Cellini L., Marzio L., Ferrero G. et al. Transmission of Helicobacter pylori in an animal model. Dig Dis Sci. 2001; 46(1): 62–8. DOI: 10.1023/a:1005605724271. PMID: 11270795
3. Bürgers R., Schneider-Brachert W., Reischl U. et al. Helicobacter pylori in human oral cavity and stomach. Eur J Oral Sci. 2008; 116(4): 297–304. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2008.00543.x. PMID: 18705796
4. Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. Gastroenterology. 2009; 137(2): 588–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19394334; PMCID: PMC2963147.
5. Cellini L., Grande R., Artese L., Marzio L. Detection of Helicobacter pylori in saliva and esophagus. New Microbiol. 2010; 33(4): 351–7. PMID: 21213594.
6. Chu Y.X., Wang W.H., Dai Y. et al. Esophageal Helicobacter pylori colonization aggravates esophageal injury caused by reflux. World J Gastroenterol. 2014; 20(42): 15715–26. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15715. PMID: 25400455; PMCID: PMC4229536.
7. Henihan R.D., Stuart R.C., Nolan N. et al. Barrett's esophagus and the presence of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1998; 93: 542–6.
8. Contreras M., Salazar V., García-Amado M.A. et al. High frequency of Helicobacter pylori in the esophageal mucosa of dyspeptic patients and its possible association with histopathological alterations. Int J Infect Dis. 2012; 16: e364–70.
9. Liu F.X., Wang W.H., Wang J. et al. Effect of Helicobacter pylori infection on Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma formation in a rat model of chronic gastroesophageal reflux. Helicobacter. 2011; 16: 66–77.
10. Гурова М.М., Купреенко В.В. Клинико-функциональные особенности состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами через 3 и 6 месяцев после проведения эрадикационной терапии. Педиатр. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26.
11. Malfertheiner P., Peitz U. The interplay between Helicobacter pylori, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. Gut. 2005; 54(Suppl 1): i13–20. DOI: 10.1136/gut.2004.041533. PMID: 15711003; PMCID: PMC1867793
12. O'Connor H.J. Review article: Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13(2): 117–27. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00460.x. PMID: 10102940.
13. Гурова М.М., Куприенко В.В. Особенности лабораторной и инструментальной оценки состояния верхних отделов пищеварительной системы у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 183–9.
14. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Неинвазивная диагностика инфекции Helicobacter pylori. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(1): 17–22.
15. Raghunath A., Hungin A.P., Wooff D., Childs S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal refl ux disease: systematic review. BMJ. 2003; 326(7392): 737.
16. Vicari J.J., Peek R.M., Falk G.W. et al. The seroprevalence of cagA-positive Helicobacter pylori strains in

the spectrum of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 1998; 115: 50–7.
17. Kandulski A., Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. Curr Opin Gastroenterol. 2014; 30(4): 402–7.
18. Kamada T., Haruma K., Kawaguchi H. et al. 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.
19. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и соавт. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI Московские соглашения). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 138(2): 3–21.
20. 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.
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулхаков Р.А. и соавт. Инфекция Helicobacter pylori при длительной терапии кислотозависимых заболеваний ингибиторами протон ной помпы. Обзор литературы и резолюция Экспертного совета, 22 марта 2018 г. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2018; 28(3): 26–32.
22. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Hasanpour A.H., et al. Systematic review with meta-analysis: association of Helicobacter pylori infection with gastro-oesophageal reflux and its complications. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 54: 988–98.
23. Du Y.L., Duan R.Q., Duan L.P. Helicobacter pylori infection is associated with reduced risk of Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. BMC Gastroenterol. 2021; 21(1): 459. DOI: 10.1186/s12876-021-02036-5. PMID: 34876031; PMCID: PMC8650239
24. Erőss B., Farkas N., Vincze Á. et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. Helicobacter. 2018; 23(4): e12504. DOI: 10.1111/hel.12504. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29938864; PMCID: PMC6055671.
25. Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. J Physiol Pharmacol. 2006; 57 (Suppl 3): 51–65.
26. Gao H., Li L., Zhang C. et al. Systematic Review with Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori Infection with Esophageal Cancer. Gastroenterol Res Pract. 2019; 2019: 1953497. DOI: 10.1155/2019/1953497. PMID: 31871444; PMCID: PMC6913313.
27. Chow W.H., Blaser M.J., Blot W.J. et al. An inverse relation between cagA+strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Cancer Res 1998; 58: 588–90.
28. Gall A., Fero J., McCoy C. et al. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0129055. PMID: 26076489; PMCID: PMC4468150.
29. Tomasello G., Giordano F., Mazzola M. et al. Helicobacter pylori and Barretts esophagus: a protective factor or a real cause? J Biol Regul Homeost Agents. 2017; 31(1): 9–15. PMID: 28337865.
30. Haruma K., Mihara M., Okamoto E. et al. Eradication of Helicobacter pylori increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus evaluation of 24-h pH monitoring. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13: 155–62.
31. Koike T., Ohara S., Sekine H. et al. Increased gastric acid secretion after Helicobacter pylori eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 813–20.
32. Manifold D.K., Anggiansah A., Rowe I. et al. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in Helicobacter pylori gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13: 535–9.
33. Zentilin P., Iiritano E., Vignale C. et al. Helicobacter pylori infection is not involved in the pathogenesis of either erosive or non-erosive gastro oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17: 1057–64.
34. Laine L., Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 2992–7.
35. Malfertheiner P., Dent J., Zeijlon L. et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease — results from a randomized trial programme. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 1431–42.
36. Mou W.L., Feng M.Y., Hu L.H. Eradication of Helicobacter Pylori Infections and GERD: A systematic review and meta-analysis. Turk J Gastroenterol. 2020; 31(12): 853–9. DOI: 10.5152/tjg.2020.19699. PMID: 33625997; PMCID: PMC7928256.
37. Labenz J., Blum A.L., Bayerdörffer E. et al. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology. 1997; 112(5): 1442–7. DOI: 10.1016/s0016-5085(97)70024-6. PMID: 9136820.
38. Kumar S., Metz D.C., Ginsberg G.G. et al. Oesophageal and proximal gastric adenocarcinomas are rare after detection of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2020; 51(8): 781–8. DOI: 10.1111/apt.15677. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32133681; PMCID: PMC8063492.

39. Doorakkers E., Lagergren J., Santoni G. et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Helicobacter. 2020; 25(3): e12688. DOI: 10.1111/hel.12688. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175626.
40. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022: gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.
41. Kamangar F., Dawsey S.M., Blaser M.J. et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(20): 1445–52. DOI: 10.1093/jnci/djj393. PMID: 17047193.
42. Doorakkers E., Lagergren J., Santoni G. et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Helicobacter. 2020; 25(3): e12688. DOI: 10.1111/hel.12688. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175626.
43. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. НПВП-ассоциированная патология ЖКТ: реальное состояние дел в России. Русский медицинский журнал. 2006; 15: 1073–8.
44. Venerito M., Wex T., Malfertheiner P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastroduodenal Bleeding: Risk Factors and Prevention Strategies. Pharmaceuticals. 2010; 3: 2225–37.
45. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция Helicobacter pylori в клинической практике. Монография. СПб.: ИнформМед; 2011.
46. Tatsuta M., Iishi H., Ichii M. et al. Chromoendoscopic observations on extension and development of fundal gastritis and intestinal metaplasia. Gastroenterology. 1985; 88(1 Pt 1): 70–4. DOI: 10.1016/s0016-5085(85)80134-7. PMID: 3964773.
47. Contreras M., Salazar V., García-Amado M.A. et al. High frequency of Helicobacter pylori in the esophageal mucosa of dyspeptic patients and its possible association with histopathological alterations. Int J Infect Dis. 2012; 16(5): e364–70. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.01.007. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22390843.
48. Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. Gastroenterology. 2009; 137(2): 588–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19394334; PMCID: PMC2963147
49. Liu N., Ando T., Ishiguro K. et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. BMC Infect Dis. 2013; 13: 130. DOI: 10.1186/1471-2334-13-130. PMID: 23496929; PMCID: PMC3599685
50. Snider E.J., Compres G., Freedberg D.E. et al. Alterations to the Esophageal Microbiome Associated with Progression from Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019; 28(10): 1687–93. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0008. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31466948; PMCID: PMC6774849.
51. Nadatani Y., Huo X., Zhang X. et al. NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome Priming and Activation in Barrett's Epithelial Cells. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016; 2(4): 439–53. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.03.006. PMID: 27777967; PMCID: PMC5042564.
52. Sugano K., Spechler S.J., El-Omar E.M. et al. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. Gut. 2022; 71(8): 1488–1514. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327281. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35725291; PMCID: PMC9279854.
53. Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M. et al. Helicobacter pylori infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. Am J Gastroenterol. 2002; 97(2): 302–11. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05462.x. PMID: 11866266
54. Xie S., Wang S., Xue L. et al. Helicobacter pylori Is Associated With Precancerous and Cancerous Lesions of the Gastric Cardia Mucosa: Results of a Large Population-Based Study in China. Front Oncol. 2020; 10: 205. DOI: 10.3389/fonc.2020.00205. PMID: 32195175; PMCID: PMC7063085.
55. Inomata Y., Koike T., Ohara S. et al. Preservation of gastric acid secretion may be important for the development of gastroesophageal junction adenocarcinoma in Japanese people, irrespective of the H. pylori infection status. Am J Gastroenterol. 2006; 101(5): 926–33. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00497.x. PMID: 16573782.
56. Андреев Д.Н., Маев И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и инфекция Helicobacter pylori. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; 142 (6): 105–11.

REFERENCES

1. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007; 56(6): 772–81. DOI: 10.1136/gut.2006.101634. Epub 2006 Dec 14. PMID: 17170018; PMCID: PMC1954853.
2. Cellini L., Marzio L., Ferrero G. et al. Transmission of Helicobacter pylori in an animal model. Dig Dis Sci. 2001; 46(1): 62–8. DOI: 10.1023/a:1005605724271. PMID: 11270795
3. Bürgers R., Schneider-Brachert W., Reischl U. et al. Helicobacter pylori in human oral cavity and stomach. Eur J Oral Sci. 2008; 116(4): 297–304. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2008.00543.x. PMID: 18705796

4. Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. Gastroenterology. 2009; 137(2): 588–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19394334; PMCID: PMC2963147.
5. Cellini L., Grande R., Artese L., Marzio L. Detection of Helicobacter pylori in saliva and esophagus. New Microbiol. 2010; 33(4): 351–7. PMID: 21213594.
6. Chu Y.X., Wang W.H., Dai Y. et al. Esophageal Helicobacter pylori colonization aggravates esophageal injury caused by reflux. World J Gastroenterol. 2014; 20(42): 15715–26. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15715. PMID: 25400455; PMCID: PMC4229536.
7. Henihan R.D., Stuart R.C., Nolan N. et al. Barrett's esophagus and the presence of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1998; 93: 542–6.
8. Contreras M., Salazar V., García-Amado M.A. et al. High frequency of Helicobacter pylori in the esophageal mucosa of dyspeptic patients and its possible association with histopathological alterations. Int J Infect Dis. 2012; 16: e364–70.
9. Liu F.X., Wang W.H., Wang J. et al. Effect of Helicobacter pylori infection on Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma formation in a rat model of chronic gastroesophageal reflux. Helicobacter. 2011; 16: 66–77.
10. Gurova M.M., Kupreyenko V.V. Kliniko-funktsional'nyye osobennosti sostoyaniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u detey s khronicheskimi gastroduodenitami cherez 3 i 6 mesyatsev posle provedeniya eradikatsionnoy terapii. [Clinical and functional features of the condition of the upper gastrointestinal tract in children with chronic gastroduodenitis 3 and 6 months after eradication therapy]. Pediatr. 2019; 10(2): 21–6. DOI: 10.17816/PED10221-26 (in Russian).
11. Malfertheiner P., Peitz U. The interplay between Helicobacter pylori, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. Gut. 2005; 54(Suppl 1): i13–20. DOI: 10.1136/gut.2004.041533. PMID: 15711003; PMCID: PMC1867793.
12. O'Connor H.J. Review article: Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13(2): 117–27. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00460.x. PMID: 10102940.
13. Gurova M.M., Kupriyenko V.V. Osobennosti laboratornoy i instrumental'noy otsenki sostoyaniya verkhnikh otdelov pishchevaritel'noy sistemy u detey s khronicheskim gastroduodenitom, assotsiirovannym s khelikobakternoy infektsiyey. [Features of laboratory and instrumental assessment of the condition of the upper digestive system in children with chronic gastroduodenitis associated with Helicobacter pylori infection]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(3): 183–9. (in Russian).
14. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Neinvazivnaya diagnostika infektsii Helicobacter pylori. [Non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori infection]. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2020; 2(1): 17–22. (in Russian).
15. Raghunath A., Hungin A.P., Wooff D., Childs S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal refl ux disease: systematic review. BMJ. 2003; 326(7392): 737.
16. Vicari J.J., Peek R.M., Falk G.W. et al. The seroprevalence of cagA-positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 1998; 115: 50–7.
17. Kandulski A., Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. Curr Opin Gastroenterol. 2014; 30(4): 402–7.
18. Kamada T., Haruma K., Kawaguchi H. et al. 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.
19. Lazebnik L.B., Tkachenko Ye.I., Abdulganiyeva D.I. i soavt. VI natsional'nyye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu kislotozavisimykh i assotsiirovannykh s Helicobacter pylori zabolevaniy (VI Moskovskiye soglasheniya). [VI national recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow Agreements)]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 138(2): 3–21. (in Russian).
20. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Trukhmanov A.S. i soavt. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezni. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease]. 2020; 30(4): 70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97. (in Russian).
21. Ivashkin V.T., Mayev I.V., Abdulkhakov R.A. i soavt. Infektsiya Helicobacter pylori pri dlitel'noy terapii kislotozavisimykh zabolevaniy ingibitorami protonnoy pompy. [Helicobacter pylori infection during long-term therapy of acid-dependent diseases with proton pump inhibitors]. Obzor literatury i rezolyutsiya Ekspertnogo soveta, 22 marta 2018 g. Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. Koloproktol. 2018; 28(3): 26–32. (in Russian).
22. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Hasanpour A.H. et al. Systematic review with meta-analysis: association of Helicobacter pylori infection with gastro-oesophageal reflux and its complications. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 54: 988–98.
23. Du Y.L., Duan R.Q., Duan L.P. Helicobacter pylori infection is associated with reduced risk of Barrett's

esophagus: a meta-analysis and systematic review. BMC Gastroenterol. 2021; 21(1): 459. DOI: 10.1186/s12876-021-02036-5. PMID: 34876031; PMCID: PMC8650239.
24. Erőss B., Farkas N., Vincze Á. et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A meta-analysis and systematic review. Helicobacter. 2018; 23(4): e12504. DOI: 10.1111/hel.12504. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29938864; PMCID: PMC6055671.
25. Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. J Physiol Pharmacol. 2006; 57 (Suppl 3): 51–65.
26. Gao H., Li L., Zhang C. et al. Systematic Review with Meta-analysis: Association of Helicobacter pylori Infection with Esophageal Cancer. Gastroenterol Res Pract. 2019; 2019: 1953497. DOI: 10.1155/2019/1953497. PMID: 31871444; PMCID: PMC6913313.
27. Chow W.H., Blaser M.J., Blot W.J., et al. An inverse relation between cagA+strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Cancer Res 1998; 58: 588–90.
28. Gall A., Fero J., McCoy C. et al. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0129055. PMID: 26076489; PMCID: PMC4468150.
29. Tomasello G., Giordano F., Mazzola M. et al. Helicobacter pylori and Barretts esophagus: a protective factor or a real cause? J Biol Regul Homeost Agents. 2017; 31(1): 9–15. PMID: 28337865.
30. Haruma K., Mihara M., Okamoto E. et al. Eradication of Helicobacter pylori increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus evaluation of 24-h pH monitoring. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13: 155–62.
31. Koike T., Ohara S., Sekine H. et al. Increased gastric acid secretion after Helicobacter pylori eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15: 813–20.
32. Manifold D.K., Anggiansah A., Rowe I. et al. Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in Helicobacter pylori gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13: 535–9.
33. Zentilin P., Iiritano E., Vignale C. et al. Helicobacter pylori infection is not involved in the pathogenesis of either erosive or non-erosive gastro oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003; 17: 1057–64.
34. Laine L., Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 2992–7.
35. Malfertheiner P., Dent J., Zeijlon L. et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease — results from a randomized trial programme. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16: 1431–42.
36. Mou W.L., Feng M.Y., Hu L.H. Eradication of Helicobacter Pylori Infections and GERD: A systematic review and meta-analysis. Turk J Gastroenterol. 2020; 31(12): 853–9. DOI: 10.5152/tjg.2020.19699. PMID: 33625997; PMCID: PMC7928256.
37. Labenz J., Blum A.L., Bayerdörffer E. et al. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology. 1997; 112(5): 1442–7. DOI: 10.1016/s0016-5085(97)70024-6. PMID: 9136820.
38. Kumar S., Metz D.C., Ginsberg G.G. et al. Oesophageal and proximal gastric adenocarcinomas are rare after detection of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. 2020; 51(8): 781–8. DOI: 10.1111/apt.15677. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32133681; PMCID: PMC8063492.
39. Doorakkers E., Lagergren J., Santoni G. et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Helicobacter. 2020; 25(3): e12688. DOI: 10.1111/hel.12688. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175626.
40. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022: gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.
41. Kamangar F., Dawsey S.M., Blaser M.J. et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(20): 1445–52. DOI: 10.1093/jnci/djj393. PMID: 17047193.
42. Doorakkers E., Lagergren J., Santoni G. et al. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. Helicobacter. 2020; 25(3): e12688. DOI: 10.1111/hel.12688. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32175626.
43. Karateyev A.Ye., Nasonov Ye.L. NPVP-assotsiirovannaya patologiya ZHKT: real'noye sostoyaniye del v Rossii. [NSAID-associated gastrointestinal pathology: the real state of affairs in Russia]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2006; 15: 1073–8. (in Russian).
44. Venerito M., Wex T., Malfertheiner P. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastroduodenal Bleeding: Risk Factors and Prevention Strategies. Pharmaceuticals. 2010; 3: 2225–37.
45. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya Helicobacter pylori v klinicheskoy praktike. [Helicobacter pylori infection in clinical practice]. Monografiya. Sankt-Peterburg: InformMed Publ.; 2011. (in Russian).
46. Tatsuta M., Iishi H., Ichii M. et al. Chromoendoscopic observations on extension and development of fundal gastritis and intestinal metaplasia. Gastroente-

rology. 1985; 88(1 Pt 1): 70–4. DOI: 10.1016/s0016-5085(85)80134-7. PMID: 3964773.

47. Contreras M., Salazar V., García-Amado M.A. et al. High frequency of Helicobacter pylori in the esophageal mucosa of dyspeptic patients and its possible association with histopathological alterations. Int J Infect Dis. 2012; 16(5): e364–70. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.01.007. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22390843.
48. Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. Gastroenterology. 2009; 137(2): 588–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046. Epub 2009 Apr 23. PMID: 19394334; PMCID: PMC2963147
49. Liu N., Ando T., Ishiguro K. et al. Characterization of bacterial biota in the distal esophagus of Japanese patients with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. BMC Infect Dis. 2013; 13: 130. DOI: 10.1186/1471-2334-13-130. PMID: 23496929; PMCID: PMC3599685
50. Snider E.J., Compres G., Freedberg D.E. et al. Alterations to the Esophageal Microbiome Associated with Progression from Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2019; 28(10): 1687–93. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0008. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31466948; PMCID: PMC6774849.
51. Nadatani Y., Huo X., Zhang X. et al. NOD-Like Receptor Protein 3 Inflammasome Priming and Activation in Barrett's Epithelial Cells. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016; 2(4): 439–53. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.03.006. PMID: 27777967; PMCID: PMC5042564.
52. Sugano K., Spechler S.J., El-Omar E.M. et al. Kyoto international consensus report on anatomy, pathophysiology and clinical significance of the gastro-oesophageal junction. Gut. 2022; 71(8): 1488–1514. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327281. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35725291; PMCID: PMC9279854.
53. Goldblum J.R., Richter J.E., Vaezi M. et al. Helicobacter pylori infection, not gastroesophageal reflux, is the major cause of inflammation and intestinal metaplasia of gastric cardiac mucosa. Am J Gastroenterol. 2002; 97(2): 302–11. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05462.x. PMID: 11866266
54. Xie S., Wang S., Xue L. et al. Helicobacter pylori Is Associated With Precancerous and Cancerous Lesions of the Gastric Cardia Mucosa: Results of a Large Population-Based Study in China. Front Oncol. 2020; 10: 205. DOI: 10.3389/fonc.2020.00205. PMID: 32195175; PMCID: PMC7063085.
55. Inomata Y., Koike T., Ohara S. et al. Preservation of gastric acid secretion may be important for the development of gastroesophageal junction adenocarcinoma in Japanese people, irrespective of the H. pylori infection status. Am J Gastroenterol. 2006; 101(5): 926–33. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00497.x. PMID: 16573782.
56. Andreyev D.N., Mayev I.V. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn' i infektsiya. [Gastroesophageal reflux disease and Helicobacter pylori infection]. Helicobacter pylori. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 142 (6): 105–11. (in Russian).