



Инфицированность *Helicobacter pylori* снижает риск развития гастроэзофагорефлюксной болезни

Хлынова Р.И., Хромцова О.М., Бердников Р.Б., Хлынов И.Б.

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, 620037, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Вилонова, 33, Россия

Для цитирования: Хлынова Р.И., Хромцова О.М., Бердников Р.Б., Хлынов И.Б. Инфицированность *Helicobacter pylori* снижает риск развития гастроэзофагорефлюксной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;193(9): 96–101. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-96-101

✉ Для переписки:

Хлынова Регина Игоревна
Khlynova-ri@yandex.ru

Хлынова Р.И., Ассистент кафедры факультетской терапии и гериатрии orcid.org/0000-0003-1501-5590

Хромцова О.М., Доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии и гериатрии orcid.org/0000-0002-1195-4008

Бердников Р.Б., Кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины

Хлынов И.Б., Доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии orcid.org/0000-0003-0763-0542

Резюме

Цель исследования — изучить влияние инфекции *Helicobacter pylori* на риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Материалы и методы — кросс-секционное исследование 1007 больных с синдромом диспепсии, проходивших виде-эзофагогастроуденоскопию с биопсией и гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки желудка по системе OLGA. Оценивались возраст, пол, избыточная масса тела, курение сигарет, наличие инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов и стадия гастрита.

Результаты — исследование показало значимое уменьшение частоты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при выявлении инфекции *H. pylori* на 4% (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,49–0,94; $p=0,041$). Риск развития ГЭРБ был достоверно выше у мужчин (ОР 1,76; 95% ДИ 1,33–2,32; $p=0,0046$), пациентов, подверженных курению (ОР 3,23; 95% ДИ 2,45–4,24; $p<0,001$), имеющих избыток массы тела (ОР 2,62; 95% ДИ 2,0–3,56; $p<0,001$) и не связан с возрастом пациента и стадией гастрита ($p>0,05$).

Заключение — продемонстрировано достоверное снижение частоты и риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с инфекцией *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфекция *Helicobacter pylori*, хронический гастрит.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-96-101>

Helicobacter pylori infection reduces the risk of gastroesophageal reflux disease

R. I. Khlynova, O. M. Khromtsova, R. B. Berdnikov, I. B. Khlynov

Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 33, Vilonova st., Sverdlovsk region, Yekaterinburg, 620037, Russia

For citation: Khlynova R. I., Khromtsova O. M., Berdnikov R. B., Khlynov I. B. *Helicobacter pylori* infection reduces the risk of gastroesophageal reflux disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;193(9): 96–101. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-193-9-96-101

R. I. Khlynova, Assistant, Department of Faculty Therapy and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-1501-5590

O. M. Khromtsova, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics; ORCID: 0000-0002-1195-4008

R. B. Berdnikov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine

I. B. Khlynov, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics; ORCID: 0000-0003-0763-0542

✉ Corresponding author:

R. I. Khlynova

Khlynova-ri@yandex.ru

Summary

The aim is to study the effect of *Helicobacter pylori* infection on risk of developing gastroesophageal reflux disease.

Materials and methods — cross-sectional observational study of 1007 patients with dyspepsia syndrome who underwent videoesophagogastroduodenoscopy with biopsy and histological examination of biopsy specimens of the gastric mucosa by OLGA-system. The age, gender, overweight, cigarette smoking, presence of *Helicobacter pylori* infection and gastritis stage were assessed.

Results — the study showed a significant decrease in the incidence of gastroesophageal reflux disease in patients with positive *H. Pylori* status by 4% (RR 0,68; 95% CI, 0.49–0.94, $p=0,041$). The risk of developing gastroesophageal reflux disease significantly higher in overweight (RR 2,62; 95% CI 2,0–3,56; $p<0,001$) men (RR 1,76; 95% CI 1,33–2,32; $p=0,0046$) who smoked cigarettes (RR 3,23; 95% CI 2,45–4,24; $p<0,001$) and was not associated with the patient's age and the stage of gastritis ($p>0,05$).

Conclusion — a significant reduction in the frequency and risk of developing gastroesophageal reflux disease in patients with *Helicobacter pylori* infection is demonstrated.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Российская гастроэнтерологическая ассоциация представляет гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений [1].

Инструментальные методы подтверждают рефлюкс-эзофагит у 2–10% от общего числа обследованных, однако приведенные данные в значительной степени неполные, поскольку лишь четверть пациентов с ГЭРБ обращаются к врачу [2–5]. Данные систематических обзоров по

эпидемиологии демонстрируют тенденцию к росту распространенности ГЭРБ: в исследовании МЭГРЕ сообщалось о 13,3% респондентов, соответствовавших клиническим критериям диагноза «ГЭРБ» [6]. К факторам риска ГЭРБ относят возраст, мужской пол, избыточную массу тела и курение [7, 8].

Интерес к изучению данной патологии обусловлен высокой распространенностью, склонностью заболевания к прогрессированию и развитию множества осложнений, в том числе злокачественной трансформации и значимым снижением качества жизни пациентов с ГЭРБ [1].

Не менее актуальной проблемой современной гастроэнтерологии является инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая в экономически развитых странах выявляется у 15–35% населения, а в странах с низким социально-экономическим статусом до 80% [9]. Хеликобактерная инфекция

в Российской Федерации широко распространена, в частности, в некоторых регионах встречается у 90% населения [10]. Доказана роль *H. pylori* в патогенезе широкого спектра заболеваний: хронического гастрита и дуоденита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы, аденокарциномы желудка, функциональной диспепсии и гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), идиопатической тромбоцитопенической пурпуры и железодефицитной анемии [11].

О влиянии инфекции *H. pylori* на ГЭРБ в настоящее время накопились противоречивые данные. Результаты исследований демонстрируют обратную зависимость распространенности обсуждаемой инфекции с рефлюкс-эзофагитом, пищеводом Барретта и аденокарциномой пищевода [12–16]. Противоположной является точка зрения об отсутствии связи между инфекцией *H. pylori* и развитием ГЭРБ [17–19]. А. Shavalipour и соавт. [17] показали в популяции иранских пациентов отсутствие различий в распространенности *H. pylori*

при ГЭРБ по сравнению с контролем и достоверно чаще выявляли CagA-положительные штаммы *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ. S. Vog и соавт. [18] не установили различий в распространенности *H. pylori* у пациентов без симптомов ГЭРБ (77,1%) и у больных ГЭРБ (71,4%). В исследовании HUNT продемонстрировано, что хеликобактерная инфекция, независимо от CagA, не влияет на возникновение симптомов рефлюкса [20].

Исходя из противоречивых данных влияния инфекции *H. pylori* на ГЭРБ, настоящее исследование является актуальным.

Цель исследования: изучить влияние инфекции *Helicobacter pylori* на риск развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Задачи исследования: определить частоту выявления и вклад в развитие ГЭРБ следующих факторов: возраст, пол, масса тела, курение; выявить относительный риск развития ГЭРБ у пациентов с инфекцией *H. pylori*; оценить частоту выявления хронического хеликобактерного гастрита с учетом морфологической характеристики по классификации OLGA у больных ГЭРБ.

Материалы и методы

В период с сентября 2018 года по июнь 2020 года проведено кросс-секционное исследование, в которое включены 1007 пациентов с синдромом диспепсии, наблюдавшихся в 7 медицинских учреждениях города Екатеринбурга. Проанализированы результаты клинических исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, общий холестерин, общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, железо, амилаза, ЛДГ, с-реактивный белок), электрокардиография, антропометрия, возраст, пол, опрос о табакокурении. Большим выполнено видеоэзофагогастродуоденоскопия с мультифокальной биопсией слизистой оболочки желудка (2 биоптата из антрального отдела, 2 биоптата из тела желудка и 1 биоптат из угла желудка) с оценкой по системе OLGA. Выявление инфекции *H. pylori* у больных осуществлялось по результатам гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка с окраской азуром II. Гистологическое исследование проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Критерии включения – мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет, синдром диспепсии (боль или жжение в эпигастральной области, чувство раннего насыщения или переполнения в эпигастральной области после еды).

Критерии исключения – прием ингибиторов протонной помпы, прокинетики, спазмолитиков, антацидов, препаратов висмута менее чем за 2 недели до включения в исследование, беременность и кормление грудью, наличие противопоказаний для видеоэзофагогастродуоденоскопии (психические заболевания, аневризма аорты, тяжелые формы гипертонической болезни и коронарной

недостаточности, обструкция носоглотки, тяжелые челюстно-лицевые травмы, тяжелые формы коагулопатий), желчно-каменная болезнь, острый и хронический панкреатит, цирроз печени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологическое заболевание желудка, целиакия, болезнь Крона, язвенный колит, НПВП-гастропатия, оперативное лечение ГЭРБ и резекция желудка в анамнезе, дыхательная, сердечная и почечная недостаточность.

ГЭРБ верифицировали на основании клинических данных (жалобы на изжогу более 1 раза в неделю) и/или эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита (катаральный эзофагит, эрозивный эзофагит стадии А-D по Лос-Анджелесской классификации).

Критерии диагноза пищевод Барретта: гистологические данные – кишечная метаплазия в биоптате слизистой оболочки пищевода.

Обработка данных проводилась с использованием программного продукта Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Данные представлены в виде медианы и квартильного размаха. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел (n) и относительных частот (%). Рассчитаны доли пациентов с ГЭРБ, значимость различий качественных параметров оценивалась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2 -test) для следующих факторов: возраст, пол, избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) более 25), курение сигарет, наличие инфекции *H. pylori* и стадия гастрита по OLGA. Определялось влияние каждого из исследуемых факторов на развитие ГЭРБ по показателю относительного риска (ОР) в пределах 95% доверительного интервала (ДИ). Результат принимался как статистически значимый при $p < 0,05$.

Показатели	Относительный риск (95% ДИ)	р
Курение сигарет	3,23 (2,45–4,24)	p<0,001
Избыточный вес	2,67 (2,0–3,56)	p<0,001
Мужской пол	1,76 (1,2–2,56)	p=0,004
I–IV стадия гастрита по OLGA	0,69 (0,45–1,06)	p=0,073
Инфекция <i>H. pylori</i>	0,68 (0,49–0,94)	p=0,041

Таблица 1
Влияние различных факторов на риск развития ГЭРБ
Примечание
Результат принимался как статистически значимый при p <0,05

Table 1
Influence of various factors on the risk of developing of GERD

Note
The result was taken as statistically significant at p <0.05

Результаты

В исследование включены 468 мужчин (46,5%) и 539 женщин (53,5%), возрастом 48,5 ± 9 лет. У 274 человек (27,2%) ИМТ составил более 25 кг/м², курение сигарет встречалось у 296 пациентов (29,3%). Инфекция *H. pylori* подтверждена у 496 человек (49,2%), распределение хронического хеликобактерного гастрита по классификации OLGA следующее: 0 стадия – у 245 пациентов (49,4%), 1 стадия – у 154 (31,0%), 2 стадия – у 65 (13,1%), 3 стадия – у 24 (4,8%), 4 стадия – у 8 человек (1,6%).

ГЭРБ идентифицирована у 101 (10%) из 1007 пациентов. Пищевод Барретта установлен у 8 пациентов (0,8%), из которых 6 мужчин и 2 женщины. Возраст больных ГЭРБ составил 44,2 ± 7,5 лет, пациентов без ГЭРБ – 45,8 ± 7 лет, различия по возрасту были не достоверны (p = 0,4). Среди 468 мужчин, включенных в исследование, распространенность ГЭРБ составила 13% (61 больной). Из 539 женщин ГЭРБ выявлена у 7,4% (40 пациенток). У мужчин распространенность ГЭРБ на 5,6% больше, чем у женщин (ОР 1,76; 95% ДИ: 1,2–2,56; χ² = 8,74, p=0,004).

Изучение и сравнение факторов риска в группах больных с ГЭРБ и пациентов без ГЭРБ представлено в таблице 1. Избыточная масса тела определялась на 24,8% чаще у больных ГЭРБ: у 50 (49,5%) пациентов с ГЭРБ и у 224 (24,7%) больных без ГЭРБ (ОР 2,67; 95% ДИ: 2,0–3,56; χ² = 37,37, p<0,001). Курение сигарет встречалось на 31,2% чаще у больных с ГЭРБ: у 58 (57,4%) пациентов с ГЭРБ по сравнению с 238 (26,2%) пациентами без ГЭРБ (ОР 3,23; 95% ДИ: 2,45–4,24; χ² = 42,5, p<0,001).

Для определения влияния инфекции *H. pylori* на риск развития ГЭРБ пациенты разделены на 2 группы: с положительным и отрицательным статусом инфекции *H. pylori*. Характеристика групп представлена в таблице 2. В группу *H. pylori*-положительных пациентов вошли 496 человек; возраст больных – 47 ± 9,5 лет, мужчин было 239 (48,2%) человек, женщин – 257 (51,8%). Избыточная масса тела выявлена у 129 (26%) пациентов, относительная доля курящих сигареты – 26,8% (133 человека). ГЭРБ в данной группе пациентов диагностирована

у 40 человек (8%), пищевод Барретта не выявлен ни у одного.

Группу *H. pylori*-отрицательных пациентов оставили 511 больных. Возраст больных – 44 ± 9 лет; женщин 55,2% (282 человека) и мужчин 44,8% (229 человека) от общего числа пациентов данной группы. Избыточная масса тела была у 145 больных (28,4%), относительная доля курящих сигареты 31,9% (163 человека). ГЭРБ выявлена у 61 пациента (12%), из них пищевод Барретта встречался у 8 (1,6%).

Сопоставление двух групп установило, что в группе больных с инфекцией *H. pylori* достоверно превалирует мужской пол (на 3,4%, p = 0,28), а курение сигарет и избыточная масса тела наблюдаются реже на 5,1% (p = 0,07) и 2,4% (p = 0,39), соответственно. Различия в группах пациентов по возрасту также недостоверны (p = 0,4), следовательно, группы сопоставимы по указанным выше параметрам (таблица 2).

Анализ относительной частоты встречаемости ГЭРБ выявил уменьшение доли пациентов с ГЭРБ с 12% в группе больных без инфекции *H. pylori* до 8% в группе больных с инфекцией *H. pylori* (χ² = 4,2, p=0,0041). Относительный риск развития ГЭРБ у *H. pylori*-положительных пациентов составил 0,68 (95% ДИ: 0,49–0,94).

Для определения механизма влияния инфекции *H. pylori* на риск развития ГЭРБ изучена относительная частота хронического гастрита (0–IV стадии по OLGA) в группе пациентов с ГЭРБ и без ГЭРБ. Хронический хеликобактерный гастрит выявлен всего у 40 (39,6%) больных ГЭРБ: стадия 0 по OLGA встречалась у 22 (21,7%), стадия I – у 11 (10,9%), стадия II – у 7 (6,9%) пациентов, хронический гастрит стадии III и IV в данной группе не выявлен. У больных без ГЭРБ хронический хеликобактерный гастрит выявлен всего у 456 (50,3%): гастрит 0 стадии встречался у 223 (24,6%), стадии I – у 143 (15,7%), стадии II – у 58 (6,4%), III и IV стадии – у 24 (3,9%) и 8 (1%) пациентов, соответственно.

Хронический хеликобактерный гастрит (0–IV стадии по OLGA) встречался на 10,7% достоверно чаще

Таблица 2
Частота встречаемости изучаемых факторов у пациентов с инфекцией *H. pylori* и пациентов без инфекции *H. pylori*

Примечание
Результат принимался как статистически значимый при p <0,05

Table 2
Frequency of the studied factors in patients with *H. pylori* infection and patients without *H. pylori* infection

Note
The result was taken as statistically significant at p <0.05

Показатели	Пациенты с инфекцией <i>H. pylori</i> (n=496)	Пациенты без инфекции <i>H. pylori</i> (n=511)	Р
Мужской пол,%, (абс)	48,2 (239)	44,8 (229)	0,28
Избыточный вес,%, (абс)	26 (129)	28,4 (145)	0,39
Курение сигарет,%, (абс)	26,8 (133)	31,9 (163)	0,07
ГЭРБ,%, (абс)	8 (40)	12 (61)	0,041
Пищевод Барретта,%, (абс)	0	1,6 (8)	-

у больных без ГЭРБ, по сравнению с больными ГЭРБ ($\chi^2 = 4,18$, $p = 0,041$). При определении относительной частоты встречаемости атрофического гастрита (стадия I–IV по OLGA) у пациентов с ГЭРБ по сравнению

с больными без ГЭРБ обнаружено недостоверное увеличение доли хронического атрофического хеликобактерного гастрита у пациентов без ГЭРБ на 7,9% (ОР 0,69; 95% ДИ: 0,45–1,06; $\chi^2 = 3,23$, $p = 0,073$).

Обсуждение

Особенностью представленной работы является изучение распространенности ГЭРБ у *H. pylori*-положительных пациентов, хотя в большинстве работ исследовался статус инфекции *H. pylori* у больных ГЭРБ [12–20]. Данные подходы с нашей точки зрения должны быть взаимно дополняющими.

По результатам исследования установлена распространенность ГЭРБ у 10% больных с диспепсией, прошедших эндоскопическое исследование. Подтверждено влияние на развитие ГЭРБ таких факторов риска как пол, избыточная масса тела, курение сигарет. Не выявлено достоверного влияния возраста пациентов и атрофического гастрита на риск развития ГЭРБ.

Важный вывод настоящей работы: значимое снижение риска развития ГЭРБ у больных с инфекцией *H. pylori* (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,49–0,94; $p = 0,041$). Полученные результаты согласуются с другими исследованиями, свидетельствующими о «протективной роли» инфекции *H. pylori* в отношении ГЭРБ. В частности, в проспективном исследовании Chung S. J. и соавт. положительный хеликобактерный статус снижал риск рефлюкс-эзофагита [15]. По данным Visari J. и соавт. имеется обратная связь инфицирования CagA-положительным штаммом *H. pylori* и осложненного течения ГЭРБ: распространенность высоковирулентного штамма в контрольной группе 42,3%, среди пациентов с неэрозивной формой – 41,2%, с эрозивным эзофагитом – 30,8%, при пищеводе Барретта – 13,3%, при аденокарциноме пищевода – 0% [21]. В мета анализе 20 исследований, посвященном изучению распространенности инфекции *H. pylori* у пациентов с ГЭРБ, установлено значимое снижение изучаемой инфекции при ГЭРБ (ОР 0,60; 95% ДИ: 0,47–0,78) [16].

Протективная роль инфекции *H. pylori* в отношении развития ГЭРБ может быть объяснена не несколькими факторами: изменением характера рефлюктата (за счет снижения секреции соляной кислоты при развитии атрофического гастрита [19]), повышением тонуса нижнего пищеводного сфинктера (вследствие увеличения выработки гастрина), индукцией Т-хелперного ответа с последующей модуляцией местного симпатического тонуса и снижением воспаления в слизистой оболочке пищевода [22–24].

Однако, инструментальные данные свидетельствуют об отсутствии различий в тонусе нижнего пищеводного сфинктера по данным пищеводной манометрии у *H. pylori*-положительных и *H. pylori*-негативных пациентов [25]. Статистически значимых различий между количеством преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, эпизодами патологического рефлюкса и экспозицией кислоты в пищеводе по данным суточной рН-метрии в зависимости от хеликобактерного статуса у пациентов с ГЭРБ также не выявлено [26].

В настоящем исследовании не удалось подтвердить гипотезу о влиянии атрофии слизистой оболочки желудка на снижение риска развития ГЭРБ: не выявлено достоверного увеличения относительной частоты хронического атрофического гастрита I–IV стадии по OLGA у больных без ГЭРБ, хотя хронический атрофический гастрит встречался на 7,9% чаще у пациентов без ГЭРБ и не был выявлен ни у одного пациента с пищеводом Барретта.

До настоящего времени понимание механизмов влияния инфекции *H. pylori* на развитие ГЭРБ остается не ясным. Требуется дальнейшее изучение и подтверждение гипотез об участии изучаемой инфекции в патогенезе и прогрессировании ГЭРБ.

Литература | References

- Ivashkin V. T., Maev I. V., Trukhmanov A. S., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; 30 (4):70–97. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97.
- Pace F., Pallotta S., Casalini S., Porro G. B. A review of rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Jun;3(3):363–79. PMID: 18488081; PMCID: PMC2386363.
- Smith C. D. Surgical therapy for gastroesophageal reflux disease: indication, evaluation, and procedures. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2009; 19(1): 35–48. doi: 10.1016/j.giec.2008.12.007.
- Maev I. V., Balashova N. N. Sovremennye aspekty terapii gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni [Modern aspects of treating gastroesophageal reflux disease]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2003;(1):5–11, 181. Russian. PMID: 12664775.
Маев И. В., Балашова Н. Н. Современные аспекты терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Журнал экспериментальной и клинической гастроэнтерологии*. 2003; 1: 5–11.
- Stanghellini V., Cogliandro R., Cogliandro L. et al. Unsolved problems in the management of patients with gastro-esophageal reflux disease. *Digestive and Liver Disease*, 2002; 34: 843–8. doi:10.1016/j.dld.2003.09.003.
- Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. [Multicentre study "Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia" (MEGRE): first results]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2009;(6):4–12. Russian. PMID: 20205320.

- Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. В., Ткаченко Е. И., Абдулхаков Р. А., Бутов М. А., Еремина Е. Ю., Зинчук Л. И., Цуканов В. В. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЕРБ в России» (МЕГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009; 6: 4–12.
7. Boeckxstaens G., El-Serag H.B., Smout A.J., Kahrilas P.J. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*. 2014 Jul;63(7):1185–93. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306393.
 8. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 2014 Jul;63(7):1185–93. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306393.
 9. Tonkic, A., Tonkic, M., Lehours, P. and Mégraud, F., Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, 2012, no 17, pp. 1–8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2012.00975.x
 10. Rahmanin YU.A., German S. V. [Prevalence and pathways transmission of pyloric *Helicobacter pylori* infection (literature review)]. *Gigiena i sanitariya – Hygiene and sanitation*, 2015, vol. 94, no. 1, pp. 12–15. (in Russ.)
 11. Mentis, A., Lehours, P. and Mégraud, F., Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015, no. 20, pp. 1–7. doi: 10.1111/hel.12250
 12. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1413–7. doi: 10.1016/j.cgh.2007.08.010.
 13. Wu J. C., Sung J. J., Chan F. K. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14: 427–32. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00714.x.
 14. 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 Feb;12(2):239–45. doi: 10.1016/j.cgh.2013.08.029.
 15. Chung S. J., Lim S. H., Choi J. et al. *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: 267–73. doi:10.5056/jnm.2011.17.3.267.
 16. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ*. 2003 Apr 5;326(7392):737. doi: 10.1136/bmj.326.7392.737.
 17. Shavalipour A, Malekpour H, Dabiri H, Kazemian H, Zojaji H, Bahroudi M. Prevalence of cytotoxin-associated genes of *Helicobacter pylori* among Iranian GERD patients. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2017 Summer;10(3):178–183. PMID: 29118933; PMCID: PMC5660267.
 18. Bor S., Kitapcioglu G., Kasap E. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 21;23(3):525–532. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.525.
 19. Andreev D. N., Maev I. V. Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2017; 142 (6): 105–111. (in Russ.)
Андреев Д. Н., Маев И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 142 (6): 105–111.
 20. Nordenstedt H., Nilsson M., Johnsen R. et al. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux in a population-based study (the HUNT Study). *Helicobacter*. 2007; 12: 16–22. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00466.x.
 21. 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: 50–57. doi:10.1016/S0016-5085(98)70364-6.
 22. Souza R. C., Lima J. H. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease: a review of this intriguing relationship. *Dis Esophagus*. 2009; 22: 256–63. doi:10.1111/j.1442-2050.2008.00911.x.
 23. Kamangar F., Chow W. H., Abnet C. C., Dawsey S. M. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009; 38: 27–57. doi:10.1016/j.gtc.2009.01.004.
 24. Chernin V. V., Bondarenko V. M., Chervinec V. M., Bazlov S. N. [*Helicobacter pylori* as a part of microbioscenes of mucosal microflora esophago-gastrointestinal zone in the norm and pathology]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(8):66–72. Russian. PMID: 22629759.
 25. Zerbib F., Bicheler V., Bruley des Varannes S., Galliche J. P. *Helicobacter pylori* infection does not affect TLESRs induced by gastric distension and exogenous cholecystokinin in healthy humans. *Gastroenterology*. 2000; 118(4): 492. doi: 10.1016/S0016-5085(00)84090-1.
 26. Grande M., Lisi G., De Sanctis F. et al. Does a relationship exist between gastroesophageal reflux and *Helicobacter pylori* in patients with reflux symptoms? *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 375. doi:10.1186?1477-7819-12-375.