ВЛИЯНИЕ ЭРАДИКАЦИИ *Hp* НА РАЗВИТИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Пасечников В.Д., Чотчаева А.Р., Пасечников Д.В.

ГОУ ВПО Ставропольская государственная медицинская академия Федерального агенства по здравоохранению и социальному развитию

Пасечников Виктор Дмитриевич
355017, Ставрополь, ул. Авиационная, д. 21
Тел.: 8 (962) 447 7513
E-mail: passetchnikov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — оценить влияние эрадикации *H. pylori* на развитие ГЭРБ у больных с язвенной болезнью желудка и ДПК.

Материал и методы. В исследование вошли 331 пациент с *H. pylori*-позитивной язвенной болезнью. Выраженность эзофагита при эндоскопическом исследовании выражалась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией. Диагностика неэрозивной формы ГЭРБ основывалась на данных 24-часовой pH-метрии, указывающих на наличие ГЭР, патологическую кислотную экспозицию и индекс DeMeester > 14,7. После проведения обследования пациенты получали эрадикационную терапию. Последующее наблюдение за исходами заболевания проводилось до 5 лет. При появлении симптомов ГЭРБ больным проводилась эндоскопия, 24-часовая pH-метрия.

Результаты. В группе больных, у которых эрадикация *H. pylori* была достигнута, развитие ГЭРБ произошло у 79 человек из 280 (28%), в группе пациентов с персистирующей инфекцией — у 6 из 51 человека (11,8%) ($p < 0,013$). С помощью анализа Каплана — Мейера установлено, что риск развития ГЭРБ у пациентов с достигнутой эрадикацией *H. pylori* значительно выше, чем у пациентов с персистирующей инфекцией ($p < 0,036$, log-rank test Mantel — Cox). В структуре ГЭРБ преобладали эзофагит в легкой форме и неэрозивная форма ГЭРБ. Многофакторный анализ с использованием Cox's Proportional-Hazards Regression выявил значимые факторы для риска развития ГЭРБ: эрадикация *H. pylori* (hazard ratio 2,294, 95% доверительный интервал 1,043–5,493, $p = 0,039$), наличие ГПОД (hazard ratio 1,828, 95% доверительный интервал 1,177–2,838, $p = 0,007$), увеличение индекса массы тела (hazard ratio 1,084, 95% доверительный интервал 1,019–1,152, $p = 0,01$), мужской пол (hazard ratio 0,139, 95% доверительный интервал 0,034–0,567, $p = 0,006$).

Заключение. Эрадикация *H. pylori* у больных язвенной болезнью является значимым фактором риска развития ГЭРБ у лиц, ранее не страдавших эти заболеванием. Дополнительными факторами риска являются мужской пол, высокий ИМТ, наличие ГПОД.

Ключевые слова: эрадикация; *Helicobacter pylori*; фактор риска; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; язвенная болезнь

Aim of the study. The study aimed to determine whether *H. pylori* eradication leads to development of gastroesophageal reflux disease (GERD) in peptic ulcer patients.

SUMMARY

Methods. Prospective post-eradication evaluations were conducted in 331 *H. pylori* positive patients with peptic ulcer diseases who were confirmed not to have GERD before eradication therapy. Endoscopic findings of reflux esophagitis were according to the Los Angeles classification system. Patients were categorized in the nonerosive reflux disease (NERD) subgroup by results of 24-hour ambulatory pH-metry (reflux episodes, pathological oesophageal acid exposure, DeMeester score > 14.7). After that all patients received *H. pylori* eradication therapy. After eradication therapy, during follow-up for up to 5.0 years, endoscopies, 24-hour ambulatory pH-metries were performed on patients with occasions of acid regurgitation or heartburn.

Results. GERD developed in 79 of 280 (28%) patients cured of infection and in 6 of 51 (11.8%) patients who had persistent infection ($p < 0.013$, Pearson's test). The risk of developing GERD in patients cured of infection was still significantly higher than in the patients who had persistent infection ($p < 0.036$, log — rank test; Kaplan — Meier analysis). NERD and mild esophagitis were in mostly patients. Multivariate analysis with the Cox's Proportional-Hazards Regression identified cure of infection (hazard ratio, 2.294, 95% confidence interval, 1.043–5.494, $p = 0.039$), hiatal hernia (1.828, 1.177–2.838, $p = 0.007$), high body mass index (1,084, 1.019–1.152, $p = 0,01$), male gender (0.139, 0.034–0.567, $p = 0,006$) as significant factors for the risk of developing of gastroesophageal reflux disease.
Conclusion. Eradication of *H. pylori* infection may increase the risk of developing reflux esophagitis in patients with peptic ulcer who were confirmed not to have GERD before eradication therapy. Hiatal hernia, high body mass index, male gender may be serve as additional risk factors.
Keywords: eradication therapy; gastroesophageal reflux disease; *Helicobacter pylori*; peptic ulcer disease**.**

Персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и ДПК является фактором риска развития язвенной болезни, некардиального рака желудка и МАЛТ-лимфомы [1]. Однако роль этого фактора в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) неясна до сих пор [2]. В частности, существуют разноречивые оценки влияния эрадикации бактерии на развитие ГЭРБ или увеличение частоты гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР). Так, проспективное исследование с продолжительностью 10 лет наблюдения позволило Take и соавт. [3] сделать вывод о том, что эрадикация *H. pylori* вызывает развитие рефлюкс-эзофагита *de novo* у больных пептической язвой. В то же время M. Yaghoobi и соавт. [4] на основе проведенного ими метаанализа пришли к заключению, что эрадикация бактерии не вызывает развития новых случаев ГЭРБ у больных с диспепсией, но увеличивает вдвое риск развития этого заболевания в когортах больных пептической язвой. В некоторых исследованиях сообщается, что удаление бактерии из организма больных имеет положительное влияние на течение ГЭРБ [5; 6].

Целью проспективного исследования стала оценка влияния эрадикации *H. pylori* на развитие ГЭРБ у больных с язвенной болезнью желудка и ДПК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перед стартом исследования от всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, разрешенное местным научным этическим комитетом в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Проводился опрос пациентов для определения выраженности клинических проявлений (боли, изжоги, тошноты, рвоты, вздутия). С этими целями использовался вопросник, ранжирующий выраженность симптомов: 0 = отсутствие; 1 = незначительная выраженность; 2 = умеренная выраженность; 3 = значительная выраженность [7].

Пациенты подвергались эндоскопическому исследованию с целью диагностики язвенной болезни, ГЭРБ, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Скользящая ГПОД диафрагмы диагностировалась эндоскопическим методом в случае, если пищеводно-желудочный переход (*Z*-линия) находился в грудном отделе пищевода с пролабированием желудочных складок в образованную полость. Диагноз язвенной болезни основывался на обнаружении дефекта с кратером 5 мм и более. Наличие инфекции *H. pylori* устанавливалось посредством быстрого уреазного теста с биоптатом, полученным из антрального отдела желудка, и дыхательного теста с мочевиной в качестве субстрата. Диагностика эрозивной формы ГЭРБ проводилась на основе обнаружения дефектов слизистой оболочки пищевода. Выраженность эзофагита характеризовалась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией [8]. Диагностика неэрозивной формы ГЭРБ (НЭРБ) основывалась на данных 24-часовой pH-метрии, указывающих на наличие ГЭР, патологическую кислотную экспозицию и индекс DeMeester > 14,7 [9]. Одновременное определение 24-часового профиля pH в пищеводе и желудке проводилось с использованием двухканального монокристаллического сурьмяного катетера, имеющего расстояние в 15 см между точками регистрации обеих каналов и регистратора данных. Пищеводный электрод вводился трансназально и закреплялся так, чтобы первый канал располагался на 5 см выше места начала нижнего пищеводного сфинктера, локализацию которого определяли посредством предшествующего манометрического исследования. При этом второй канал располагался в желудке на расстоянии 10 см от верхнего края нижнего пищеводного сфинктера. Референсный и рабочий электроды калибровались с использованием стандартных растворов до и после проведения исследования. Данные из регистратора переносились в компьютер и анализировались программами с вычислением стандартных показателей. Референсный электрод фиксировался на коже передней грудной стенки. После проведения обследования пациенты получали эрадикационную терапию, включающую омепразол 20 мг дважды в сутки за 30 минут до приема пищи, амоксициллин 1000 мг дважды в сутки, кларитромицин 500 мг дважды в сутки в течение 7 дней. Через 6 недель после окончания курса 7-дневной терапии проводился контроль эрадикации посредством

дыхательного теста с мочевиной в качестве субстрата. У лиц с отсутствием эффекта эрадикации проводилась терапия второй линии (субцитрат коллоидного висмута 120 мг 4 раза в сутки, омепразол 20 мг дважды в сутки, амоксициллин 1000 мг дважды в сутки, метронидазол 500 мг трижды в сутки). Продолжительность терапии также составляла 7 дней; через 6 недель после окончания приема препаратов проводился контроль эрадикации с применением мочевинного дыхательного теста. У пациентов с достигнутой эрадикацией *H. pylori* проводилась оценка симптомов, эндоскопическое исследование и 24-часовая pH-метрия через 1, 2 и 3 года соответственно. При появлении симптомов ГЭРБ (изжога или регургитация) на любом сроке наблюдения пациенты подвергались эндоскопическому исследованию и 24-часовой pH-метрии.

Из исследования исключались пациенты, имевшие в анамнезе оперативные вмешательства на желудке и/или пищеводе, беременные, имевшие аллергию на пенициллин или кларитромицин, получавшие антикоагулянты, стероиды, ингибиторы протонной помпы, НПВС, H_2-блокаторы гистамина в течение как минимум месяца, предшествовавшего началу исследования. Из исследования выводились пациенты, у которых эрадикация была не достигнута после терапии 1-й и 2-й линий, а также не выполнившие требований протокола.

Для статистического анализа использовалась программа SPSS 17.0 для *Windows*. Различие между сравниваемыми параметрами считалось достоверно значимым при $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 359 пациентов обоего пола с язвенной болезнью желудка и ДПК. Одиннадцать пациентов выбыли из исследования по различным причинам (отказ от проведения повторных эндоскопий, контроля эрадикации и пр.). Оставшиеся 348 пациентов стали объектом последующего наблюдения за исходами заболевания, продлившегося для отдельных субъектов до 5 лет (в среднем 2,8 года). Эрадикация *H. pylori* была успешной у 291 пациента (83%), у оставшихся 57 субъектов оба курса терапии (1-й и 2-й линий) не привели к удалению бактерии. Из группы больных с достигнутой эрадикацией инфекции *H. pylori* в последующем были исключены 11 субъектов, обследование которых выявило реинфекцию в среднем через 2,5 года наблюдения. У 6 больных с ранее неудачным исходом терапии эрадикация *H. pylori* была достигнута с использованием комбинации респираторного фторхинолона, омепразола, кларитромицина и амоксициллина в сроки от 1 года до 3 лет наблюдения. Эти больные также были исключены при анализе результатов исследования.

Клинико-демографические показатели больных, вошедших в исследование, представлены в *табл. 1.*

В группе больных, у которых эрадикация *H. pylori* была достигнута, развитие ГЭРБ произошло у 79 человек из 280, в группе пациентов с персистирующей инфекцией — у 6 из 51 человека. Частота развития ГЭРБ у больных с достигнутой эрадикацией *H. pylori* (28,2%) была достоверно выше, чем у лиц с персистирующей инфекцией (11,8%) ($p < 0{,}013$ — при использовании критерия Пирсона).

С помощью анализа Каплана — Мейера *(рис. 1)* установлено, что риск развития ГЭРБ у пациентов с достигнутой эрадикацией *H. pylori* (79 из 280, 13,8% в год) значительно выше, чем у пациентов с персистирующей инфекцией (6 из 51, 2,5% в год) ($p < 0{,}036$, log-rank test Mantel-Cox).

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ *H. PYLORI*-ПОЗИТИВНЫХ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, НЕ ИМЕВШИХ ГЭРБ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДО ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Показатели	Количество пациентов	Среднее значение (диапазон значений)
Возраст (годы)	331	38,73 ± 15, 53 (17–71)
Пол (мужчины/женщины)	283/48	—
Табакокурение (курящие/некурящие)	216/115	—
Алкоголь (употребление/не употребление)	205/126	—
Индекс массы тела (кг/м^2)	331	25,78 ± 3,24 (16–38,5)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (наличие/отсутствие)	238/93	—
Локализация язвенного дефекта (желудок/двенадцатиперстная кишка/обе локализации одновременно)	190/126/15	—
Статус *H. pylori* (персистирующая инфекция, достигнутая эрадикация)	51/280	—

Структура ГЭРБ, развившейся у больных в различные сроки от момента достижения эрадикации *H. pylori*, представлена на *рис. 2*. В структуре эзофагита преобладала легкая форма (РЭ А стадии), составившая 50,0% общего количества больных ГЭРБ; неэрозивная форма ГЭРБ (НЭРБ) составила 30%.

Для выявления предикторов развития ГЭРБ у больных язвенной болезни использовался одно- и многофакторный анализ. В качестве возможных факторов, обусловивших развитие ГЭРБ, рассматривались пол, возраст, эрадикация *H. pylori*, наличие ГПОД, употребление алкоголя, табакокурение, индекс массы тела (ИМТ).

Однофакторный анализ с использованием Cox's Proportional-Hazards Regression выявил следующие значимые факторы для риска развития ГЭРБ: мужской пол (hazard ratio 0,127; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,031–0,516; p = 0,004), эрадикация *H. pylori* (hazard ratio 2,424; 95% ДИ 1,185–4,971; p = 0,043), наличие ГПОД (hazard ratio 1,78; 95% ДИ 1,147–2,763; p = 0,01) увеличение ИМТ (hazard ratio 1,092; 95% ДИ 1,027–1,161; p = 0,005).

Многофакторный анализ с использованием Cox's Proportional-Hazards Regression выявил значимые факторы для риска развития ГЭРБ: эрадикация *H. pylori* (hazard ratio 2,294, 95% ДИ 1,043–5,493, p = 0,039), наличие ГПОД (hazard ratio 1,828, 95% ДИ 1,177–2,838, p = 0,007), увеличение ИМТ (hazard ratio 1,084, 95% ДИ 1,019–1,152, p = 0,01), мужской пол (hazard ratio 0,139, 95% ДИ 0,034–0,567, p = 0,006).

После стратификации больных в зависимости от наступления эрадикации или сохранения персистенции *H. pylori* анализ Cox's Proportional-Hazards Regression показал значимые факторы риска развития ГЭРБ *de novo* после достижения элиминации инфекции: наличие ГПОД (hazard ratio 0,550, 95% ДИ 0,354–0,853, p = 0,008), увеличение ИМТ (hazard ratio 1,085, 95% ДИ 1,020–1,154, p = 0,009), мужской пол (hazard ratio 0,140, 95% ДИ 0,034–0,568, p = 0,006).

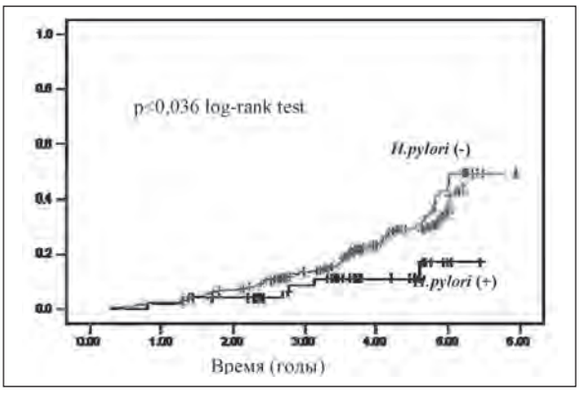

Рис. 1. *Анализ риска развития ГЭРБ по Каплану — Мейеру у больных язвенной болезнью с достигнутой эрадикацией — H. pylori (–) и с персистирующей инфекцией — H. pylori (+)*

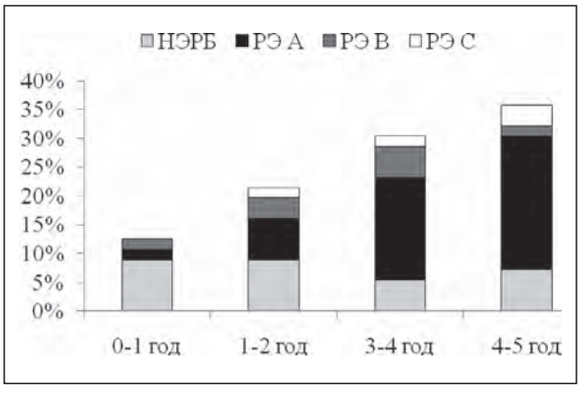

Рис. 2. *Структура ГЭРБ у больных язвенной болезнью с достигнутой эрадикацией H. pylori. Градации эзофагита (РЭ А — С) приведены в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией*

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании нами показано, что риск развития ГЭРБ у больных язвенной болезнью, не имевших ее до проведения эрадикации *H. pylori*, был значительно выше у пациентов с достигнутой элиминацией бактерии, чем у пациентов с персистирующей инфекцией. Эрадикация *H. pylori* является принятым стандартом терапии язвенной болезни. Эффект эрадикации *H. pylori* на течение и развитие ГЭРБ является предметом дискуссии [2–5]. Результаты нескольких исследовании привели к утверждению, что эрадикация *H. pylori* провоцирует развитие или вызывает обострение ГЭРБ [10–13]. Однако в других работах утверждается, что эрадикация улучшает течение эзофагита, существовавшего до ее проведения у больных с язвенной болезнью [14–16], и увеличивает продолжительность ремиссии ГЭРБ [17].

Следует отметить, что попытки использования метаанализа как инструмента доказательства правильности той или иной точки зрения также не привели к разрешению этой проблемы. Так, в метаанализе, проведенном Cremonini и соавт. [18], показано, что эрадикация *H. pylori* является фактором риска развитие эзофагита *de novo* у лиц, ранее им не страдавших, и причиной рецидива/обострения ГЭРБ, у лиц, имевших это заболевание до начала терапии. В метаанализе, проведенном Yaghoobi и соавт. [4], установлено, что у больных с диспепсией эрадикация *H. pylori* не является причиной развития новых случаев ГЭРБ. Однако в когортных исследованиях больных с язвенной болезнью установленный риск развития новых случаев эрозивной ГЭРБ был в два раза выше после проведения эрадикации, чем без ее проведения. В противоположность этим работам Laine и Sugg [19] в *post hoc* анализе 8 проспективных исследований с двойным слепым методом контроля не подтвердили гипотезу о развитии рефлюкс-эзофагита или же об ухудшении симптоматики существующей ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* у пациентов с дуоденальной язвой. Результаты нашего проспективного исследования в основном совпадают с выводами, сделанными Take и соавт. [3]. Установленный с помощью анализа

Каплана — Мейера риск развития ГЭРБ у пациентов с достигнутой эрадикацией *H. pylori* был значительно выше, чем у пациентов с персистирующей инфекцией. Аналогичный вывод сделан Take и соавт. [3] при анализе проспективного исследования, длившегося 10 лет. По данным многофакторного анализа с использованием Cox's Proportional-Hazards Regression, значимыми факторами риска развития рефлюкс-эзофагита *de novo* у пациентов с язвенной болезнью помимо эрадикации *H. pylori* являлись молодой возраст, употребление алкоголя и высокий ИМТ [3]. В нашем исследовании значимыми факторами риска развития рефлюкс-эзофагита *de novo* у больных язвенной болезнью помимо эрадикации *H. pylori* являются мужской пол, наличие ГПОД, высокий ИМТ. Несмотря на то что в исследовании Take и соавт. [3] наличие ГПОД не является значимым фактором риска, а имеет только тенденцию быть таковым, в исследовании Tsukada и соавт. [20] этот фактор является значимым в развитии эрозивного эзофагита после эрадикации *H. pylori*. Ожирение, табакокурение, употребление алкоголя, мужской пол являются факторами риска развития рефлюкс-эзофагита [21–23]. Как показано Take и соавт. [3], высокий ИМТ является значимым фактором риска развития рефлюкс-эзофагита *de novo* у больных язвенной болезнью после эрадикации *H. pylori*, что совпадает с нашими данными. Более того, в исследовании Yang и соавт. [24] показано, что через 12 месяцев после эрадикации *H. pylori* у больных язвенной болезнью ДПК произошло достоверное увеличение ИМТ в сравнении с исходным показателем. Авторы методом множественной логистической регрессии установили предикторы развития рефлюкс-эзофагита *de novo* после проведения эрадикации: исходный высокий уровень ИМТ и его прирост в течение 12 месяцев >1,5 кг/м^2, наличие ГПОД. Эрадикация *H. pylori* рассматривается как самостоятельный предиктор, а исходный высокий уровень ИМТ и его прирост в течение 12 месяцев > 1,5 кг/м^2, наличие ГПОД — как вспомогательные (предрасполагающие) к развитию рефлюкс-эзофагита после ее проведения.

Следует ли рассматривать развитие ГЭРБ после эрадикации *H. pylori* у больных с язвенной болезнью как фактор, ограничивающий использование этого метода терапии? Эрадикация бактерии приводит к разрешению хронического активного гастрита, излечению от язвенной болезни или же снижению ее рецидивов [25], снижает риск развития рака желудка у больных с локализацией язвы в желудке [26], МАЛТлимфом желудка [27].

В этой связи польза эрадикации инфекции *H. pylori* у больных язвенной болезнью значительно превышает риск развития ГЭРБ. Тем более что развившаяся ГЭРБ после эрадикации *H. pylori,* как показано нами, а также исследованием Take и соавт. [3], в основном представлена неэрозивной формой и/или преходящим, или устойчивым рефлюкс-эзофагитом с мягким течением заболевания, легко поддающимся обратному развитию после кислотосупрессивной терапии.

ВЫВОДЫ

Эрадикация *H. pylori* у больных язвенной болезнью является фактором риска развития ГЭРБ у лиц, ранее не страдавших эти заболеванием. Дополнительными факторами риска являются мужской пол, высокий ИМТ, наличие ГПОД. Структура развившейся ГЭРБ представлена в 80% случаев неэрозивной формой и рефлюкс-эзофагитом легкой стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cover T. L., Blaser M. J. Helicobacter pylori* in health and disease // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136. — P. 1863–1873.

2. *deSouza R., Lima J. Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: a review of this intriguing relationship // Dis. Esophagus. — 2009. — Vol. 22. — P. 256–263.

3. *Take S., Mizuno M., Ishiki K. et al. Helicobacter pylori* eradication may induce de novo, but transient and mild, reflux esophagitis: Prospective endoscopic evaluation // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 24. — P. 107–113.

4. *Yaghoobi M., Farrokhyar F., Yuan Y., Hunt R. H.* Is there an increased risk of GERD After *Helicobacter pylori* eradication? A Meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105. — P. 1007–1013.

5. *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. — Vol. 16. — P. 1431–1442.

6. *Miwa H., Sugiyama Y., Ohkusa T. et al.* Improvement of reflux symptoms 3 years after cure of *Helicobacter pylori* infection: a case-controlled study in the Japanese population // Helicobacter. — 2002. — Vol. 7. — P. 219–224.

7. *Verma S., Jackson W., Floum S., Giaffer M. H.* Gastroesophageal reflux before and after *Helicobacter pylori* eradication. A prospective study using ambulatory 24-h esophageal pH monitoring // Dis. Esophagus. — 2003. — Vol. 16. — P. 273–278.

8. *Lundell L. R., Dent J., Bennett J. R. et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // Gut. — 1999. — Vol. 45. — P. 172–180.

9. *Demeester T. R., Johnson L. F., Joseph G. J., et al.* Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease // Ann. Surg. — 1976. — Vol. 184. — P. 459–70.

10. *Labenz J., Blum A. L, Bayerdorffer E. et al.* Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis // Gastroenterology. — 1997. — Vol. 112. — P. 1442–1447.

11. *Hamada H., Haruma K., Mihara M. et al.* High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 729–735.

12. *Fallone C. A., Barkun A. N., Friedman G. et al.* Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 914–920.

13. *Rokkas T., Ladas S. D., Triantafyllou K. et al.* The association between CagA status and the development of esophagitis after the eradication of *Helicobacter pylori* // Am. J. Med. — 2001. — Vol. 110. — P. 703–707.

14. *Befrits R., Sjostedt S., Odman B. et al.* Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease // Helicobacter. — 2000. — Vol. 5. — P. 202–205.

15. *Ishiki K., Mizuno M., Take S. et al. Helicobacter pylori* eradication improves pre-existing reflux. Esophagitis in patients with duodenal ulcer disease // Clin. Gastroenterol. and Hepatol. — 2004. — Vol. 2. — P. 474–479.

16. *Miwa H., Sugiyama Y., Ohkusa T. et al.* Improvement of reflux symptoms 3 years after cure of *Helicobacter pylori* infection: a case controlled study in the Japanese population // Helicobacter. — 2002. — Vol. 7. — P. 219–224.

17. *Schwizer W., Thumshirn M., Dent J. et al. Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1738–1742.

18. *Cremonini F., Di Caro S., Delgado-Aros S. et al.* Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18. — P. 279–289.

19. *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. — Vol. 97. — P. 2992–2997.

20. *Tsukada K., Miyazaki T., Katoh H. et al.* The incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 17. — P. 1025–1028.

21. *Watanabe Y., Fujiwara Y., Shiba M. et al.* Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men // Scand. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38. — P. 807–811.

22. *Labenz J., Jaspersen D., Kulig M. et al.* Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 1652–1656.

23. *Hampel H., Abraham N. S., el-Serag H. B.* Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 143. — P. 199–211.

24. *Yang Y-J., Sheu B.-S., Chang W.-L. et al.* Increased body mass index after *H. pylori* eradication for duodenal ulcer predisposes to erosive reflux esophagitis // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43. — P. 705–710.

25. *Hopkins R. J., Girardi L. S., Turney E. A.* Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110. — P. 1244–1252.

26. *Take S., Mizuno M., Ishiki K. et al.* The effect of eradicating Helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 1037–1042.

27. *Wotherspoon A. C., Doglioni C., Diss T. C. et al.* Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori* // Lancet. — 1993. — Vol. 342. — P. 575–577.