

ЗНАЧЕНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* В НОРМОМИКРОБИОЦЕНОЗЕ И ДИСБАКТЕРИОЗЕ МУКОЗНОЙ МИКРОФЛОРЫ ЭЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ЕЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

Кафедра факультетской терапии Тверской ГМА, профессор В.В. Чернин

Хорошо известно, что симбионтная микрофлора желудочно-кишечного тракта, входящая в экосистему организма человека, принимает непосредственное участие в формировании и регуляции многих физиологических реакций и процессов, а дисбиотические ее изменения могут приводить к возникновению различных патологических состояний (Бондаренко В.М., Воробьев А.А., 2004).

С 1983 года, с момента обнаружения J.R. Warren и В.И. Marshall *Helicobacter pylori*, у нас в стране и за рубежом сформировалась точка зрения, что этот микроорганизм мукозной микрофлоры может приводить к хроническому инфицированию слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, иметь ведущее значение в развитии язвенной болезни, хронического гастрита, мальтомы (MALT-лимфомы), рака желудка и эзофагита (Аруин Л.И. и соавт., 1993; Иваш-

кин В.Т., 1997; Цуканов В.В., 1999; Дягтярева И.И., 2004; Жебрун А.Б., Лазебник Л.Б., Ткаченко С.Б. и др., 2006; Graham D.Y., 1989).

К настоящему времени многочисленными клиническими, эпидемиологическими и микробиологическими исследованиями показано, что бактерии рода *Helicobacter* повсеместно распространены в природе. Его виды обнаружены у обезьян, собак, кошек, овец, хорьков, птиц, а *H. pylori* заселяет желудочно-кишечный тракт у 30–90% населения земного шара, что составляет более 3,5 млрд человек. В разных регионах России *H. pylori* выявляется у 80–100% взрослого населения, однако только 25% из них страдает различными эзофагогастродуоденальными заболеваниями, включая эзофагит, хронический гастрит, язвенную болезнь и опухоли желудка.

Многолетнее широкое использование мощной антихеликобактерной терапии, которая, как правило, проводилась без учета всей мукозной микрофлоры гастроудоденальной зоны, оказалось не столь оптимистичным и нередко приводило к тяжелым дисбиотическим расстройствам (Щербаков П.Л., 1999; Бутов М.А. и соавт., 2004; Филимонов Р.М., 2008; Парфенов А.И., 2009; Namada H. et al., 2000).

В связи с изложенным проведено междисциплинарное исследование с участием сотрудников кафедры факультетской терапии профессора В.В. Чернина и доцента С.Н. Базлова, кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии профессора В.М. Червинца и доцента Е.Н. Егоровой (ТГМА), ведущей лабораторией генетики вирулентности бактерий НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи профессора В.М. Бондаренко (г. Москва) при консультативном содействии по биохимическим аспектам работы профессором Ю.Н. Боринским и доцентом Л.Я. Дьячковой (кафедра биохимии нашей академии).

В связи с этим была поставлена цель дать оценку качественного и количественного состава мукозной микрофлоры эзофагогастроудоденальной зоны у здоровых лиц и пациентов с воспалительно-эрозивно-язвенными ее поражениями, определить чувствительность у изолированных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, выяснить роль *Helicobacter pylori* в нормомикробиоценозе и при дисбактериозе.

На протяжении ряда лет обследовано 50 здоровых лиц – добровольцев в возрасте от 18 до 36 лет, 106 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, 24 – язвенной болезнью желудка, 36 – хроническим гастритом и 24 – хроническим эзофагитом. У 27% обследованных больных выявлялся сопутствующий хронический дуоденит. Пациенты наблюдались в период обострения заболеваний.

Помимо общеклинического обследования всем больным проводили эзофагогастроудоденоскопию, осуществляли гистологическое и микробиологическое изучение биоптатов слизистой оболочки из различных участков слизистой пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Выделение, идентификация микроорганизмов, определение их ферментативной, цитотоксической и антагонистической активности проводили по общепринятым методикам. Чувствительность микроорганизмов к исследуемым антибактериальным препаратам определяли методом диффузии в агаре на среде Muller–Hinton в соответствие с рекомендациями NCCLS (Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard – Seventh Edition. Document M2–A7, M100–S11, 2009–2010) с использованием стандартных дисков фирмы BBL. Ингибирующее влияние препарата считалось положительным, если он подавлял рост более 50% штаммов микроорганизмов. Оценка дисбиотического состояния мукозной микрофлоры эзофагогастроудоденальной зоны осуществляли по предложенным нами критериям

его диагностики и классификации (Чернин В.В. и соавт., 2004).

Комплексный междисциплинарный подход к решению поставленных задач исследования позволил с новых позиций взглянуть на данную проблему и сделать ряд приоритетных выводов.

Установлено, что у *здоровых людей* из биоптатов слизистой оболочки пищевода, фундального и антрального отделов желудка, двенадцатиперстной кишки в 90% случаев выделялись представители 12 родов микроорганизмов (рис. 1), которые чаще высевались в различных сочетаниях из 2–4 культур или монокультуре. В 61,1% случаев изолировали стафилококки, в 44,4% – стрептококки и лактобациллы, в 27,7% – кандиды и коринебактерии, в 22,2% – бациллы, микрококки, энтеробактерии, в 16,7% – бактероиды, в 5,5% – актиномицеты и нейссерии, в количестве от 2,77 до 5,12 lg КОЕ/г биоптата. *H. pylori* в монокультуре не встречались и в среднем выявлялись в 33% случаев. В микробиоценозе пищевода они изолировались в 60% случаев, фундального отдела желудка – в 33,3%, антрального – в 44% и двенадцатиперстной кишки – в 5,5% (рис. 2).

Спектр ферментативной активности микроорганизмов был узким и выражался в продукции уреазы, гемолизина, казеиназы и РНК-азы. Условно-патогенные представители микробиоты не имели выраженной цитотоксической активности и не обладали антагонистическими свойствами. Эти данные характеризовали *нормомикробиоценоз мукозной микрофлоры эзофагогастроудоденальной зоны*.

В острую фазу рецидива язвенной болезни, фазу выраженного обострения хронического гастрита и эзофагита в эзофагогастроудоденальной зоне определялся избыточный рост мукозной микрофлоры. Из биоптатов слизистой оболочки различных ее отделов во всех случаях изолировались представители 17–28 родов и видов, свойственных и несвойственных биотопу микроорганизмов в сочетании 5–10 культур. Более выраженное микробное обсеменение слизистой оболочки наблюдали в области эрозивно-геморрагических ее поражений, и особенно язвенного дефекта (рис. 3).

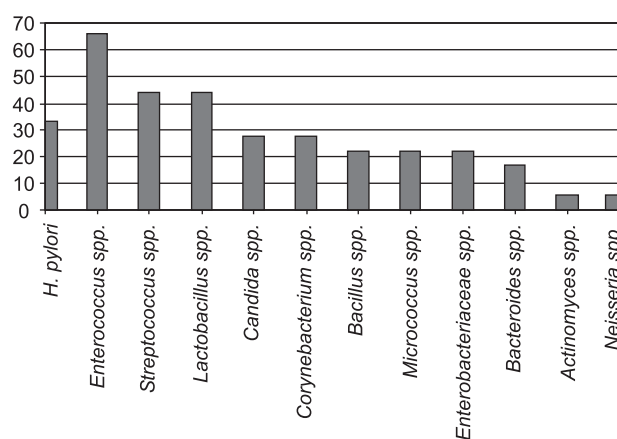


Рис. 1. Микрофлора эзофагогастроудоденальной зоны здоровых людей (в % выделения)

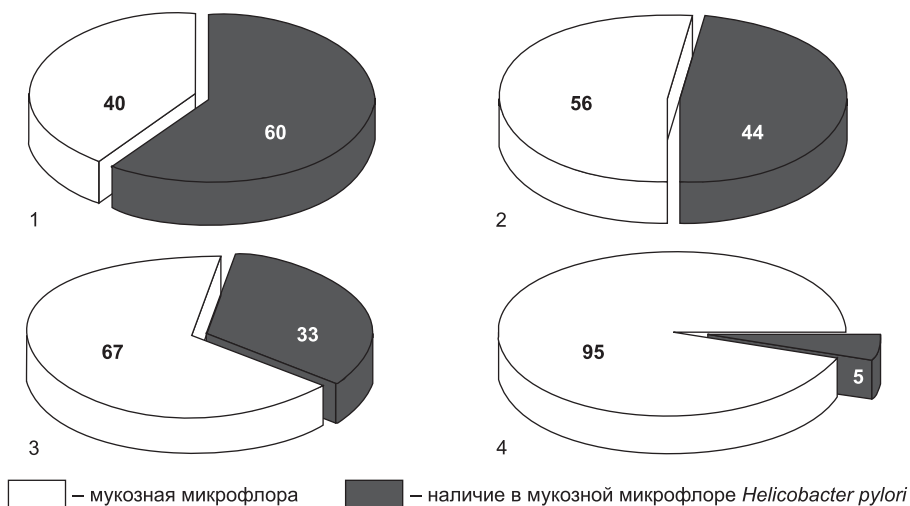


Рис. 2. Частота встречаемости *Helicobacter pylori* в составе мукозной микрофлоры эзофаго-гастроуденальной зоны здоровых людей, %: 1 – микробиоценоз пищевода; 2 – микробиоценоз антрального отдела желудка; 3 – микробиоценоз фундального отдела желудка; 4 – микробиоценоз двенадцатиперстной кишки

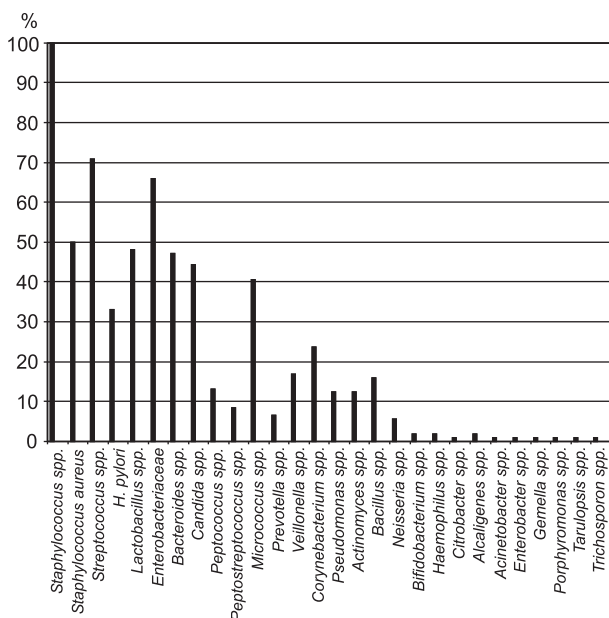


Рис. 3. Частота встречаемости микроорганизмов в слизистой оболочке перипиллорозной зоны при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (в % выделения)

У 70,8–100% больных выделяли стрептококки и стафилококки. Часто встречались гемолитические стафилококки (у 50% больных), бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (у 66%), бактероиды (у 47,2%), дрожжевые грибы рода *Candida* (у 44,3%), микрококки (у 40,6%), лактобациллы (у 48,1%), реже – коринебактерии (у 23,6%), вейллонеллы (у 17%), бациллы (у 16%) и другие микроорганизмы (пептококки, псевдомонады, актиномицеты, гемофильные бактерии и др.). Количество микроорганизмов было в пределах 3,15–5,4 lg КОЕ/г биоптата. Микроорганизмы изолировали в сочетании 2–10 культур, в среднем 5–6 в биоптате.

Важно отметить, что *H. pylori* в монокультуре практически не встречались. Их обнаруживали при эзофагите в 6,25% случаев, при хроническом неатрофическом гастрите в 18%, атрофическом гастрите – в

33%, в перипиллорозной зоне при язвенной болезни желудка – в 17% и двенадцатиперстной кишки – в 33% случаев. Эти данные указывают на отчетливое снижение частоты встречаемости *H. pylori* в микробиоценозе в период обострения, особенно эзофагита, хронического неатрофического гастрита, язвенной болезни желудка и повышение при рецидиве язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

У выделенных микроорганизмов были изучены признаки, ассоциированные с ферментами патогенности и цитотоксичностью.



Установлено (табл. 1), что спектр ферментативной активности микроорганизмов, в сравнении с представителями нормомикробиоценоза, расширился и включал, помимо продукции уреазы, гемолизина, казеиназы и РНК-азы, лецитиназу, плазмокоагулазу и каталазу. 72% микроорганизмов имели цитотоксические свойства, способность разрушать эпителиальные клетки. Наиболее агрессивными были стафилококки (8 изученных факторов патогенности), псевдомонады (7 факторов), стрептококки и пептококки (6 факторов), кандиды (4 фактора). У *H. pylori*, как и у кишечной палочки, определяли 3 ферментативных маркера патогенности, что указывает на их малую агрессивность и отсутствие в дисбактериозе их патогенных штаммов. Уреазу, помимо *H. pylori*, продуцировали стафилококки, стрептококки, кандиды, псевдомонады, криптококки, пептококки, микрококки, уреазоположительные виды семейства *Enterobacteriaceae* (клебсиеллы, энтеробактер, цитробактер, протеи), что ставит под сомнение диагностическую ценность уреазного теста для выявления «хеликобактериоза».

Учитывая избыточный рост свойственных и несвойственных для данного биотопа микроорганизмов, обладающих цитотоксичностью и широким спектром ферментативных маркеров патогенности, следует считать, что обострению изучаемых заболеваний сопутствует дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастроуденальной зоны 2-й и 3-й степени, требующий антибактериальной терапии, эффектив-

Таблица 1

Ферментативная и цитотоксическая активность мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны при рецидиве и ремиссии язвенной болезни

Микроорганизмы (род/вид)	Уреаза	Гемолизин	Казеиназа	РНК-аза	Лецитиназа	Плазмокоагулаза	Каталаза	Цитотоксичность
<i>Helicobacter pylori</i>								
<i>Staphylococcus</i>								
<i>Streptococcus</i>								
<i>Peptococcus</i>								
<i>Micrococcus</i>								
<i>Candida</i>								
<i>Pseudomonas</i>								
<i>Cryptococcus</i>								
<i>Bacillus</i>								
<i>Bacteroides</i>								
<i>Corynebacterium</i>								
<i>Neisseria</i>								
<i>Veillonella</i>								
<i>Lactobacillus</i>								
<i>Actinomyces</i>								
<i>Escherichia coli</i>								
<i>Enterococcus</i>								
<i>Citrobacter</i>								
<i>Acinetobacter</i>								
<i>Serratia</i>								

Примечания.  – ферментативная и цитотоксическая активность микрофлоры только при рецидиве язвенной болезни;  – при рецидиве и в ремиссию язвенной болезни.

ность которой будет зависеть от четких знаний чувствительности условно-патогенной микрофлоры, включая *H. pylori*, к используемым препаратам.

Нами было установлено, что наиболее активными препаратами по отношению ко всей условно-патогенной микрофлоре эзофагогастродуоденальной зоны, подавляющими рост 16–20 родов микроорганизмов и 100% штаммов *H. pylori*, являются амоксициллин, ампициллин, кларитромицин, офлоксацин, гентамицин и эритромицин. Широкий спектр действия имеют норфлоксацин, цiproфлоксацин, хлорамфеникол и тетрациклин, но они обладают меньшей активностью по отношению к *H. pylori* (подавляют рост, соответственно, 72,2, 72,2, 70,8 и 58,3% штаммов).

С целью выяснения эффективности антибактериальной терапии, направленной на подавление избыточного роста мукозной микрофлоры и эрадикацию *H. pylori*, было проведено лечение 77 больных с рецидивом язвенной болезни, которые были разделены на две группы.

Первую группу составили 45 больных в возрасте $48,23 \pm 7,25$ года, в комплекс терапии которых, помимо препаратов, обладающих нейротропными и репаративными свойствами, улучшающими микроциркуляцию, назначался омепразол в дозе 20 мг дважды в сутки на протяжении 10–30 дней. Антибактериальная терапия в этой группе не проводилась.

Во вторую группу вошли 32 пациента в возрасте $51 \pm 5,26$ года, в комплекс терапии которым были включены амоксициллин по 1000 мг, кларитромицин

по 500 мг и омепразол по 20 мг дважды в день на протяжении 7 суток, что соответствует эрадикационной терапии *H. pylori* 1-й линии.

Результаты лечения показали, что у всех пациентов первой и второй групп наступила клинико-эндоскопическая ремиссия и практическое восстановление нормомикробиоценоза мукозной микрофлоры в гастродуоденальной зоне. *H. pylori* изолировался в среднем в 35% случаев. Сроки рубцевания язв и ликвидации симптомов рецидива язвенной болезни были несколько меньше в группе больных, получавших антибактериальную терапию (табл. 2). При этом заживление язв происходило как без присутс-

Таблица 2

Сроки ликвидации основных синдромов рецидива язвенной болезни и рубцевания язвенного дефекта при использовании комплексной и эрадикационной терапии (в днях)

Группа	Болевой синдром	Синдром желудочной диспепсии	Синдром кишечной диспепсии	Сроки рубцевания язв
Комплексная терапия (1-я группа)	$4,34 \pm 4,22$	$11,6 \pm 5,75$	$11,23 \pm 5,33$	$24,31 \pm 6,58$
Эрадикационная терапия (2-я группа)	$3,41 \pm 2,35$	$10,11 \pm 3,47$	$7,82 \pm 3,67$	$21,23 \pm 5,44$
p	>0,05	>0,05	>0,1	>0,1

твия, так и при наличии хеликобактерий, что может свидетельствовать об отсутствии в микробиоценозе патогенных штаммов *H. pylori* (табл. 3).

Таблица 3
Варианты встречаемости *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки гастроудоденальной зоны до и после лечения гастроудоденальных язв

Вариант	Наличие <i>H. pylori</i>		
	Периульцерозная зона	Область рубца	Частота, %
1	+	–	13
2	–	–	54,4
3	+	+	19,6
4	–	+	13

Полученные данные показывают, что пилорические хеликобактерии являются представителями нормальной мукозной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и, по-видимому, только в условиях нарушенного микробиоценоза и сниженного природного иммунитета хозяина, как и другие представители условно-патогенной группы микроорганизмов, могут способствовать развитию аутоинфекционно-воспалительного процесса в слизистой оболочке эзофагогастроудоденальной зоны.

Данные исследования позволяют присоединиться к точке зрения, что мукозное сообщество нормальной микрофлоры эзофагогастроудоденальной зоны довольно постоянно. Его представители распределены в тонких слоях пристеночного муцина, не обладая антагонистическим взаимодействием, функционируют в составе сложных бактериальных биопленок, сбалансированных по видовому составу (Рыбальченко О.А., Бондаренко В.М., Добрица В.П., 2008).

С нашей точки зрения, это является одним из важных факторов укрепления слизистого барьера, сохранения постоянства мукозной микрофлоры и выполнения ассоциативной микробиотой необходимых для жизнедеятельности макроорганизма защитных функций. Комменсальные хеликобактерии способствуют колонизационной резистентности, стимулируют иммунные механизмы защиты слизистой эзофагогастроудоденальной зоны и организма. Есть сведения, что они обладают антимуутагенным и антиканцерогенным действием, предотвращают развитие опухолевого процесса в желудке, рефлюкс-эзофагита и пищевода Баррета (Ахмедов В.А. и соавт., 2001; Циммерман Я.С., 2003; Чернин В.В. и соавт., 2004, 2010, 2011; Vaezi M.F. et al., 2000; Siman J.H., 2001).

Одной из важных функций *H. pylori* является синтез уреазы, которая у человека и животных образуется только бактериальной флорой, в том числе уреазопозитивными бактериями. Бактериальная уреазы в физиологических условиях участвует в азотистом (белковом) обмене. Фермент гидролитически расщепляет постоянно поступающую путем трансудации из плазмы крови в желудок мочевины до аммиака и других щелочных продуктов, чем ук-

репляет щелочно-бикарбонатный слизистый барьер. Аммиак, вступая в реакцию с хлористоводородной кислотой, образует нейтральную соль хлорида аммония, тем самым защищает слизистую оболочку эзофагогастроудоденальной зоны от агрессивного действия кислотного-пептического фактора. Хлорид аммония как водорастворимая соль, всасывается в тонком кишечнике в кровь и выделяется из организма почками с мочой. Таким путем в желудке расщепляется до 5% образуемой в организме мочевины.

Способность *H. pylori* совместно с другими уреазопродуцирующими микроорганизмами мукозной микрофлоры нейтрализовать соляную кислоту в желудке и тем самым снижать агрессивное действие кислотного-пептического фактора на слизистую оболочку гастроудоденальной зоны у здоровых лиц и больных язвенной болезнью подтверждена исследованиями последних лет (Варганова Н.О., Арзуманян В.Г., 2008).

Из изложенного следует, что *H. pylori*, входящие в состав симбиотического микробиоценоза слизистой эзофагогастроудоденальной зоны, выполняют такие основные функции нормальной микрофлоры, как колонизационная резистентность, иммуномодулирующая, синтетическая, метаболическая, детоксикационная, антимуутагенная (табл. 4). Эта точка зрения подтверждается недавними находками *H. pylori* в составе пристеночной микробиоты желудка. Так, при исследовании с помощью ПЦР 23 образцов эндоскопических биоптатов 19 содержали рДНК хеликобактерий, при этом бактериологически удалось выделить эти микроорганизмы только из 12 биоптатов, причем во всех случаях у добровольцев отсутствовали клинические проявления воспаления слизистой желудка (Bik E.M. et al., 2006).

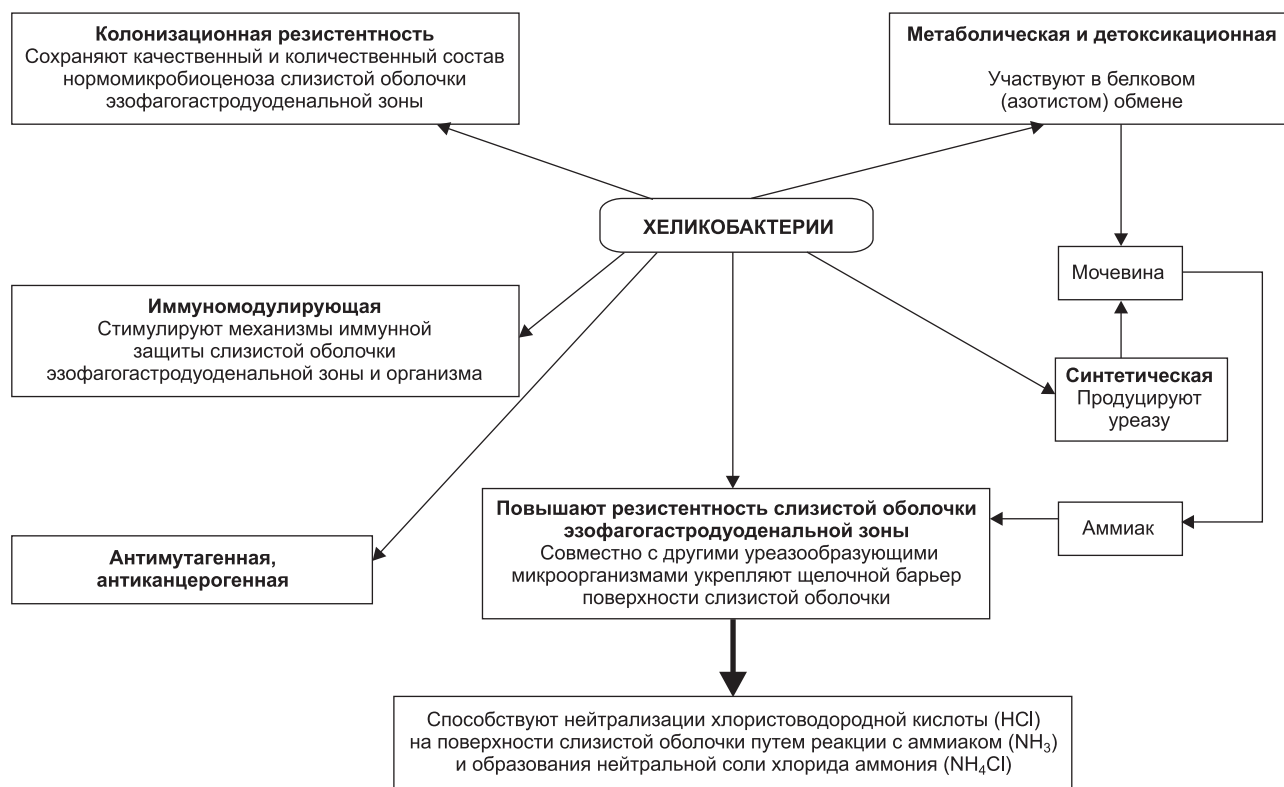
Таким образом, хеликобактерии входят в нормомикробиоценоз ассоциативной мукозной микрофлоры эзофагогастроудоденальной зоны и выполняют основные защитные функции микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Рецидив язвенной болезни, обострение хронического гастрита, активный эзофагит сопровождаются дисбактериозом с избыточным ростом мукозной микрофлоры, включающей микроорганизмы, обладающие ферментативными маркерами патогенности. Популяционный уровень *H. pylori* в составе дисбактериоза, по сравнению с нормомикробиоценозом, в большинстве случаев отчетливо уменьшается, а изучаемые маркеры патогенности значительно снижены по сравнению с таковыми для эшерихий, стафилококков, стрептококков, пептококков, псевдомонад и кандид. Ликвидация активности воспалительно-эрозивно-язвенного процесса сопровождается восстановлением нормомикробиоценоза мукозной микрофлоры эзофагогастроудоденальной зоны.

Включение в комплекс лечения язвенной болезни антибактериальных препаратов, соответствующих эрадикационной терапии 1-й линии, несколько сокращает сроки достижения клинико-эндоскопической ремиссии и ликвидации дисбактериоза, а рубцевание язв происходит как в отсутствие, так и в присутс-

Таблица 4

Основные функции и положительное влияние пилорических хеликобактерий на слизистую оболочку эзофагогастродуоденальной зоны



твии *H. pylori*, что ставит под сомнение их самостоятельное значение в ulcerogenesis. Этот факт может свидетельствовать, что присутствие *H. pylori* в биоценозе мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны не является инфекцией, не имеет самостоятельного значения в развитии язвенной болезни, хронического гастрита, эзофагита и не требует эрадикации.

Комплексная терапия воспалительно-эрозивно-язвенных заболеваний пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки должна включать средства, направленные на ликвидацию дисбактериоза с избыточным ростом мукозной условно-патогенной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны и восстановление нормомикробиоценоза.

Литература

1. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. – Амстердам, 1993. – 362 с.
2. Ахмедов В.А., Афанасьева И.Н., Турилова Е.С. Частота встречаемости, клинические и эндоскопические проявления гастроэзофагальной рефлюксной болезни у больных после эрадикации *Helicobacter pylori* // Сибирск. Ж. гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 13. – С. 119–120.
3. Бондаренко В.М., Воробьев А.А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Журн. микробиол. – 2004. – № 1. – С. 84–92.
4. Бутов М.А., Алебастров А.П., Кузнецов П.С. Язвенная болезнь. Инфекция или вегетоневроз? Рязань, 2004. – 134 с.
5. Вартанова Н.О., Арзуманян В.Г. Определение скорости продукции гидроксиламинов *Helicobacter pylori* в желудке // Журн. микробиол. – 2008. – № 5. – С. 107–109.

6. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. Руководство для врачей. – М., 2004. – 28–149 с.
7. Жебрун А.Б., Ткаченко А.Б., Лазебник Л.Б. и др. Диагностика и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. (Практическое руководство для врачей). – М., 2006. – 93 с.
8. Ивашкин В.Т. *Helicobacter pylori*: биологические характеристики, патогенез, перспективы эрадикации // Российский ж. гастроэнтерол., гепатол. – 1997. – № 1. – С. 21–23.
9. Парфенов А.И. Энтерология. – М., 2009. – 873 с.
10. Рыбальченко О.В., Бондаренко В.М., Добрица В.П. Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека. – С.-Петербург, 2008. – 109 с.
11. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология. – М., 2008. – 239 с.
12. Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний. – Пермь, 2003. – С. 30–32.
13. Цуканов В.В. Клинико-эпидемиологические проявления *Helicobacter pylori* ассоциированных заболеваний у населения Восточной Сибири // Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. 2-й Международный симпозиум. – М., 1999. – С. 8–11.
14. Чернин В.В., Червинец В.М., Бондаренко В.М., Базлов С.Н. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны. – Тверь, 2004. – 200 с.
15. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. – М., 2010. – 526 с.
16. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны. – М.: МИА, 2011. – 143 с.
17. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. – 1999. – № 2. – С. 8–11.

18. *Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R. et al.* Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach // Proc. Natl. Acad. USA. – 2006. – Vol. 103. – № 3. – P. 732–737.

19. *Graham D.Y.* *Helicobacter pylori* and peptic ulcer healing // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 96 (Suppl.) – P. 615–625.

20. *Hamada H., Haruma K., Mihara M. et al.* High incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for *Helicobacter*

pylori: Impacts of hiatal hernia and corpus gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14. – P. 729–735.

21. *Vaezi M.F. et al.* Cag A-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus // Amer. J. gastroenterology. – 2000. – Vol. 95. – P. 2206–2211.

22. *Siman J.H. et al.* *Helicobacter pylori* infection is associated risk of developing esophageal neoplasms // Helicobacter. – 2001. – Vol. 6. – P. 310–316.