BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-148-155

Диспансерное наблюдение хронического атрофического гастрита

Ливзан М. А., Гаус О. В., Лисовский М. А., Мозговой С. И., Рубцов В. А. Парыгина М. Н.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Россия, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.)

Для цитирования: Ливзан М. А., Гаус О. В., Лисовский М. А., Мозговой С. И., Рубцов В. А. Парыгина М. Н. Диспансерное наблюдение хронического атрофического гастрита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 148–155. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-148-155

✉ *Для переписки:*
Гаус Ольга Владимировна
gaus_olga@bk.ru

Ливзан Мария Анатольевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии
Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии
Лисовский Максим Андреевич, ординатор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии
Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии
Рубцов Вячеслав Александрович, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии
Парыгина Мария Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии

Резюме

Больные хроническим гастритом (ХГ) при развитии атрофии слизистой оболочки желудка подвергаются повышенному риску развития рака желудка (РЖ). При ведении таких пациентов развитие дисплазии высокой степени и инвазивного РЖ должны быть определены как неблагоприятные исходы, которые необходимо предотвратить. С этой целью пациенты с диагнозом «Хронический атрофический фундальный/мультифокальный гастрит» подлежат динамическому диспансерному наблюдению для оценки достижения целевых показателей, учета сведений об изменении диагноза и сопутствующих заболеваний, возникающих осложнений, а также для внесения данных о проводимых лечебно-профилактических мероприятиях. В данной статье представлены основные аспекты профилактики и диспансерного наблюдения за пациентами с повышенным риском формирования РЖ.

EDN: ADRFVY

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, *H. pylori*-ассоциированный гастрит, аутоиммунный гастрит, предраковые изменения желудка, рак желудка, эрадикационная терапия, гастропротекция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-148-155

Clinical supervision of chronic atrophic gastritis

M. A. Livzan, O. V. Gaus, M. A. Lisovskiy, S. I. Mozgovoi, V. A. Rubtsov, M. N. Parygina
Omsk State Medical University, (12. st. Lenina, Omsk, 644099, Russia)

For citation: Livzan M. A., Gaus O. V., Lisovskiy M. A., Mozgovoi S. I., Rubtsov V. A., Parygina M. N. Clinical supervision of chronic atrophic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;211(3): 148–155. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-148-155

✉ *Corresponding author:*
Olga V. Gaus
gaus_olga@bk.ru

Maria A. Livzan, Corresponding Member Russian Academy of Sciences, D. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; *ORCID: 0000–0002–6581–7017, Scopus Author ID: 24341682600, Researcher ID: AAA-1409–2019, SPIN: 573172*
Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; *ORCID: 0000–0001–9370–4768, Scopus Author ID: 56598554900*
Maksim A. Lisovskiy, Resident of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; *ORCID: 0000–0001–9674–0545*
Sergei I. Mozgovoi, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy; *ORCID: 0000–0001–7200–7082, Scopus Author ID: 8624132700*
Vyacheslav A. Rubtsov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy; *ORCID: 0000–0003–1834–3629, Scopus Author ID: 57202421009*
Maria N. Parygina, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pathological Anatomy; *ORCID: 0000–0001–8006–3260*

Summary

Patients with chronic gastritis (CG) with the development of atrophy of the gastric mucosa are at an increased risk of developing gastric cancer (GC). In the management of such patients, the development of high-grade dysplasia and invasive gastric cancer should be defined as adverse outcomes that must be prevented. To this end, patients with a diagnosis of «Chronic atrophic fundic/multifocal gastritis» are subject to dynamic dispensary observation to assess the achievement of target indicators, take into account information about changes in the diagnosis and concomitant diseases, emerging complications, as well as to enter data on ongoing therapeutic and preventive measures. This article presents the main aspects of prevention and dispensary monitoring of patients with an increased risk of gastric cancer.

Keywords: chronic atrophic gastritis, H. pylori-associated gastritis, autoimmune gastritis, precancerous changes in the stomach, stomach cancer, eradication therapy, gastroprotection

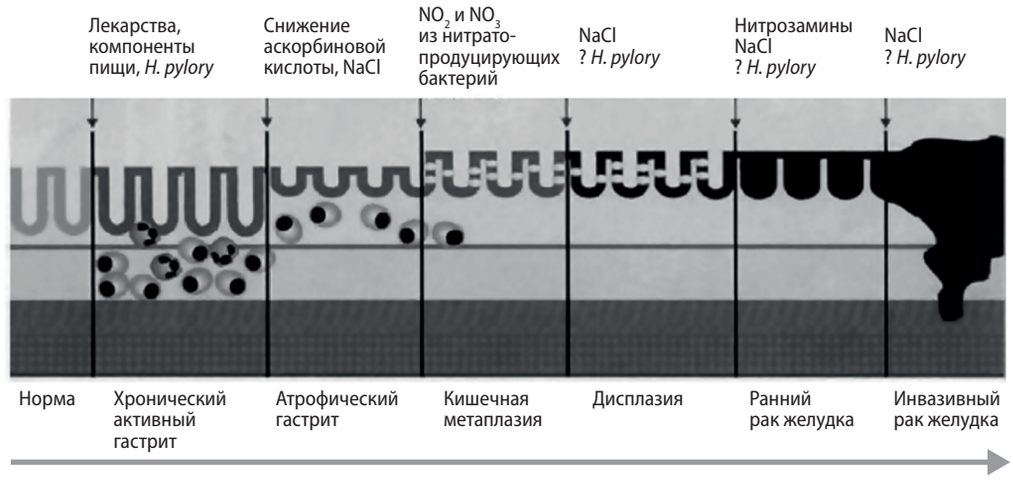
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) представляет собой конечную стадию воспалительного процесса слизистой оболочки желудка (СОЖ), ключевой характеристикой которого является убыль желез с замещением их фиброзной тканью и/или кишечной метаплазией (КМ). Данные структурные изменения СОЖ занимают центральное место в каскаде неблагоприятных событий, ведущих от «воспаления к раку» [1], поэтому ранее выявление ХАГ представляется крайне важным в аспекте осуществления эффективных мер канцеропревенции.

Установлено, что череда морфологических изменений СОЖ на пути к формированию рака желудка (РЖ), известная также как «каскад *P. Correa*», по имени автора впервые ее описавшего, начинается с формирования хронического неатрофического гастрита в результате воздействия того или иного этиологического фактора. В последующем, в течение в среднем 20–25 лет, происходит медленное прогрессирование (со скоростью 0,6–3,3% в год) воспалительных изменений до атрофии, с появлением специализированного эпителия кишечного типа, а затем и интраэпителиальной неоплазии (дисплазии). Завершающим этапом каскада является формирование РЖ (*рис. 1*) [1, 2].

Атрофию СОЖ принято рассматривать в качестве фона для возможного развития РЖ. Наличие ХАГ увеличивает риск развития РЖ в среднем в 5,73 раза [3]. По данным *Kato I. et al.*, риск РЖ повышается пропорционально увеличению стадии атрофии СОЖ и наиболее выражен при ее локализации по малой кривизне желудка [4]. Так, ежегодная вероятность обнаружения РЖ у лиц с КМ колеблется от 0,15% до 0,4%, тогда как относительный риск развития РЖ у пациентов с наличием тяжелой атрофии достигает 9,3 (95% ДИ 1,7–174) [5]. Поэтому пациенты с атрофией стадии III/IV (*OLGA/OLGIM*) относятся к группе высокого риска по развитию РЖ [6, 7].

Рисунок 1.
Каскад P. Correa [2]
Figure 1.
P. Correa's cascade [2]



Несмотря на широкую распространенность в популяции подавляющее большинство стран мира не проводят эндоскопический и морфологический скрининг РЖ у пациентов, не имеющих симптомы тревоги, учитывая высокую стоимость этих методов исследования. При этом раннее выявление лиц с высоким риском развития РЖ и проведение среди них методов первичной, вторичной и третичной профилактики, как показано, напротив, снижает последующее медико-социальное и экономическое бремя, связанное с заболеванием [8].

В целом существует два подхода к диагностике ХАГ. В Европе и Северной Америке диагностику принято начинать с серологического скрининга, целью которого является определение в сыворотке крови концентрации биомаркеров атрофии – пепсиногена 1 (ПГ1), пепсиногена 2 (ПГ2) и их соотношения, а эндоскопическое исследование с забором гастробиоптатов проводится только среди лиц, с выявленными изменениями по результатам серологического тестирования, а также при наличии симптомов тревоги (например, анемия, немотивированное снижение массы тела, ускоренная СОЭ) [9]. В некоторых странах, в том числе на территории Российской Федерации, диагностика начинается с эндоскопического исследования верхних отделов пищеварительного тракта с забором гастробиоптатов у всех пациентов с впервые возникшими диспептическими жалобами и при достижении возраста 50 лет, а не только при наличии симптомов тревоги [10, 11].

При этом важно подчеркнуть, что синдром диспепсии может сопровождать течение различных вариантов ХГ, вне зависимости от этиологического фактора, без каких-либо специфических признаков. Более того, установлено, что наличие и выраженность синдрома диспепсии не коррелирует с наличием и выраженностью структурных изменений со стороны СОЖ [10]. Учитывая это, диагностика ХАГ должна быть комплексной и включать в себя подробный сбор анамнеза, прежде всего, в отношении приема лекарственных препаратов, способных вызывать повреждение СОЖ, тщательное физикальное обследование и лабораторно-инструментальные методы диагностики. Минимальный перечень лабораторно-инструментальных методов должен включать общий и биохимический анализы крови, копрограмму, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с забором гастробиоптатов и обязательное проведение тестирования на наличие инфекции *H. pylori* [10, 11].

Ключевое внимание, безусловно, уделяется эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта, с помощью которой определяется топография гастрита, наличие эрозий, в режиме NBI (узкоспектральная эндоскопия) возможна визуализация участков КМ. Вместе с тем, диагноз ХГ – это прежде всего, морфологический диагноз, поэтому помимо оценки макроскопических изменений СОЖ необходим забор биоптатов, в соответствии с утвержденными протоколами, и последующее их морфологическое исследование для определения стадии и степени гастрита (*рис. 2*), а также «особых» изменений структуры СОЖ, помогающих клиницисту в уточнении этиологического фактора [12]. В отсутствии специфичных диагностических стигм ХАГ необходима тесная кооперация клинициста с эндоскопистом и морфологом. Важно понимать, что именно от действий врача-эндоскописта и адекватности забора гастробиоптатов зависит последующая морфологическая оценка поражения СОЖ и верификация диагноза.

Неотъемлемым этапом диагностики ХАГ является идентификация бактерии *H. pylori* – основного этиологического фактора ХГ, которая в 1994 г. Всемирной организацией здравоохранения были причислена к группе канцерогенов 1 класса по отношению к РЖ. Предпосылками к этому стало накопление большого количества эпидемиологических данных, собирающихся и по настоящее время. В частности, ретроспективное когортное исследование, объединившее сведения о 371813 пациентах (средний возраст 62 года, 92,3% мужчин) с диагностированной инфекцией *H. pylori* и находившихся под наблюдением в медицинских учреждениях Управления по вопросам здравоохранения ветеранов США (Veterans Health Administration) с 1 января 1994 г. по 31 декабря 2018 г., продемонстрировало, что суммарная заболеваемость РЖ через 5, 10 и 20 лет после обнаружения инфекции составила

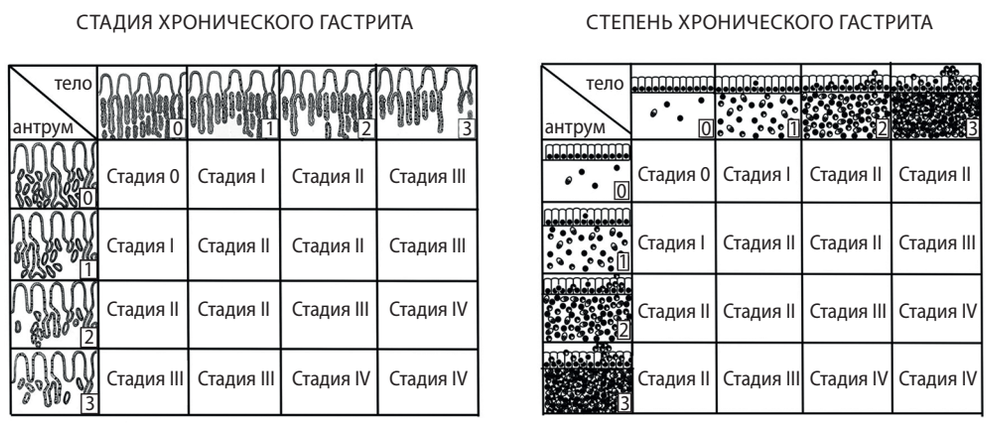


Рисунок 2.
Визуальная шкала оценки стадии и степени атрофии хронического гастрита [12]
Figure 2.
Visual scale of assessment of the stage and degree of atrophy of chronic gastritis [12]

0,37%, 0,5% и 0,65%, соответственно. При этом риск развития РЖ был ниже у женщин (ОШ 0,52; 95% ДИ, 0,40–0,68; p<0,001) и у лиц, с успешно проведенной эрадикацией *H. pylori* (ОШ 0,24, 95% ДИ 0,15–0,41, p<0,001) [13].

В подтверждение того, что *H. pylori* является основным этиологическим фактором РЖ, а эрадикация инфекта служит высоко эффективной мерой канцеропревенции, можно также привести опыт Японии, где на протяжении более 40 лет, вплоть до 2013 г. регистрировали высокую частоту летальных исходов от РЖ – приблизительно 50 тыс. ежегодно. После расширения национальной страховой программы по проведению эрадикации для пациентов с положительным результатом тестирования на инфекцию *H. pylori* было отмечено постепенное снижение смертности от РЖ: от 48 427 в 2013 г. до 45 509 в 2016 г. [14]. Кроме того, по данным систематического обзора и мета-анализа *Lee Y. C. et al.*, среди лиц, прошедших эрадикацию *H. pylori* в этот период, заболеваемость РЖ оказалась статистически значимо ниже, по сравнению с теми, кто не получил ее по каким-либо причинам [15].

При этом важно подчеркнуть, что оптимальное время проведения эрадикации – до формирования атрофии СОЖ, поскольку у тех пациентов, у кого КМ или атрофия уже сформировались до момента назначения эрадикационной терапии повышенный риск развития РЖ сохраняется даже после элиминации *H. pylori* [7, 16, 17]. В условиях ХАГ устранение инфекта не позволяет решить проблему контаминации СОЖ другими микроорганизмами, в том числе *Helicobacter spp.*, *Proteus mirabilis, Citrobacter freundii, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Staphylococcus aureus*, с дополнительным стимулом к персистенции воспалительного инфильтрата, активизации процессов перекисного окисления липидов и выработкой бактериями нитрозаминов, несущих проканцерогенный потенциал, а значит, эрадикация *H. pylori* в этой популяции больных не позволяет полностью нивелировать риск формирования РЖ [18, 19]. Аналогичная картина может наблюдаться и при длительном естественном течении гастрита [1, 20, 21].

Помимо ассоциации с *H. pylori* ХАГ может также носить первично аутоиммунный характер вследствие выработки аутоантител к париетальным клеткам желудка и/или внутреннему фактору Кастла. Распространенность аутоиммунного гастрита (АИГ) в популяции составляет от 1 до 8%, чаще встречается среди женщин, по сравнению с мужчинами, в соотношении 3:1 [22]. Для АИГ характерно поражение тела и дна желудка, появление в клинической картине гематологических и неврологических нарушений, связанных с дефицитом железа и/или витамина B12, частое сочетанное течение с другими аутоиммунными заболеваниями [9]. Дифференциальный диагноз ХАГ в исходе АИГ и *H. pylori*- ассоциированного ХГ представлен *на рис. 3* [23].

Целью диспансеризации больных с ХАГ является профилактика прогрессирования морфологических изменений СОЖ и проведение мероприятий по профилактике развития РЖ.

Прежде всего, пациенту с ХАГ необходимо рекомендовать уменьшение потребления соли и включение в ежедневный рацион достаточного количества фруктов и овощей. Эпидемиологические исследования показывают, что употребление маринованных, ферментированных, обработанных или копченых продуктов с высоким содержанием нитритов и нитрозаминов [24], пищи, приготовленной методами с использованием высоких температур, такими как гриль или жарка, приводящими к высвобождению гетероциклического амина [25, 26], а также диеты с повышенным содержанием гемового железа, красного мяса [27] или насыщенных жиров могут способствовать развитию и прогрессированию РЖ [28]. Курение табака и употребление алкоголя также являются дополнительными факторами риска РЖ и могут синергически взаимодействовать с факторами питания и инфекцией *H. pylori*.

Впервые соль была идентифицирована как фактор риска развития РЖ в 2012 г. после опубликования результатов мета-анализа *D'Elia L. et al.* с включением сведений о 268 718 субъектах, продемонстрировавшего связь РЖ с высоким потреблением соли [29]. В качестве возможных причин рассматриваются прямое повреждающее действие соли на СОЖ и облегчение колонизации *H. pylori*. Позже в кросс-секционном исследовании,

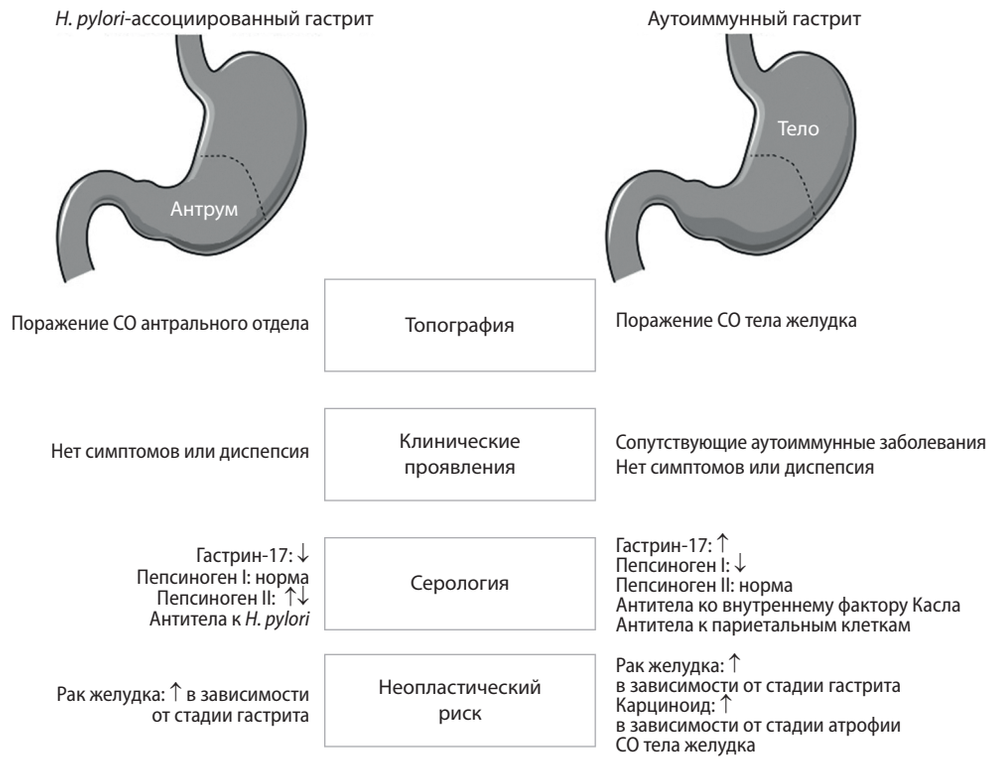


Рисунок 3. Дифференциальный диагноз *H. pylori* – ассоциированного и аутоиммунного гастритов (адаптировано *Coati I. et al.,* 2004) [23]
Figure 3. Differential diagnosis of *H. pylori*-associated and autoimmune gastritis (adapted by *Coati I. et al.,* 2004) [23]

проведенном в пяти районах Японии, также установлено, что частое употребление маринованных овощей связано с повышенной распространенностью *H. pylori* (p=0,02), а ежедневное употребление традиционного блюда мисо-супа увеличивает риск формирования РЖ в 1,60 раз [27]. Интересно, что по данным мета-анализа *Wu B. et al*., для которого было отобрано 26 проспективных когортных исследований с участием порядка 5 млн человек (из них 19 301 случая РЖ и 2 871 смертей от РЖ), показано, что не только высокое, но и умеренное потребление соли, а также маринованных продуктов и переработанного мяса связано со значительным повышением риска развития РЖ [30].

В настоящее время активно изучается роль витаминов и микроэлементов в отношении профилактики РЖ. К примеру, установлено, что витамин *C* (аскорбиновая кислота) помогает защитить желудочный эпителий от колонизации *H. pylori* или иного повреждения, за счет стимуляции синтеза простагландина *E2* (*PGE2*). Аскорбиновая кислота также способна связываться с *Ni2+*, находящимся в центре уреазы *H. pylori*, окислять его с образованием комплексов *DHA-Ni2+*, в результате чего происходит необратимая инактивация фермента, молекула уреазы становится нестабильной, и *H. pylori* теряет способность создавать себе щелочную среду, необходимую для выживания. Как известно, оптимальный pH для сохранения жизнедеятельности бактерии колеблется в пределах 4,0–8,0. Кроме того, витамин С может не только препятствовать первоначальной колонизации *H. Pylori*, но и повышать эффективность эрадикационной терапии [31].

Согласно мета-анализу 47 рандомизированных контролируемых исследований (1 221 392 участника), в общей популяции потребление некоторых витаминов может снизить риск РЖ (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,71–0,83). Снижение риска примерно на одну треть было обнаружено для витаминов *A*, *C* и *E* в суточных дозах 1,5 мг, 100 мг и 10 мг, соответственно [32]. Некоторые авторы предполагают, что назначение витаминов может рассматриваться как эффективное вмешательство с целью профилактики РЖ и должно быть направлено на восполнение запасов питательных веществ с использованием физиологических, а не фармакологических доз в группах высокого риска с плохим питанием [33]. Что касается потенциального вреда, то мета-анализ 53 рандомизированных контролируемых исследований (241 883 участника) показал, что добавки с витаминами *A* и *E* в дозах, превышающих рекомендуемую суточную норму, были связаны с повышенной смертностью [34].

Программа медикаментозной терапии больного ХАГ включает устранение этиологического фактора, редукцию гастритических изменений СОЖ, а также купирование симптомов диспепсии и коррекцию нутритивного статуса [9, 35].

Поскольку основным этиологическим фактором ХАГ является инфекция *H. pylori*, все лечебные мероприятия должны быть в первую очередь направлены на ее устранение. При персистенции *H. pylori* у пациента с ХАГ эрадикационную терапию необходимо проводить в плановом порядке, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых [35–37].

Однако следует еще раз подчеркнуть, что специфическое хроническое воспаление СОЖ не исчезает вместе с элиминацией возбудителя. Сохранение

воспаления означает и сохранение риска повреждения СОЖ, что имеет важное практическое значение в аспекте прогноза развития РЖ [16, 17, 38]. Беря во внимание этот факт, целесообразным представляется проведение цитопротективной терапии у пациентов с ХАГ, даже после успешной эрадикации *H. pylori*. Одним из препаратов, относящихся к группе цитопротекторов, с доказанной эффективностью и безопасностью является ребамипид. Так, в многоцентровом исследовании было показано, что в группе пациентов, принимавших ребамипид, значительно снизилось хроническое воспаление СОЖ, по сравнению с группой, не получавшей лечения [39].

Еще одно исследование химиопрофилактического действия ребамипида с целью предотвращения РЖ у пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию ранних новообразований желудка, проведенное в Корее, продемонстрировало, что прием ребамипида ассоциировался с уменьшением случаев РЖ у пациентов с высоким риском его развития. Безрецидивная выживаемость в группах с высокой и низкой дозой ребамипида составила более 98%. Выявлена дозозависимость канцеропревентивного действия ребамипида (300 мг/сут. курсами 4–8 недель). При этом исследователи не отметили влияния высоких доз ребамипида на частоту нежелательных явлений [40].

В 2019 г. ребамипид вошел в европейские рекомендации по лечению предраковых состояний и изменений эпителия желудка (*MAPS II*) [41].

Пациентам с АИГ, помимо применения цитопротекторов, необходимо проведение профилактических курсов терапии препаратами железа и цианокобаламином для профилактики гематологических (железодефицитная анемия, *B12*-дефицитная анемия) и неврологических (фуникулярный миелоз) проявлений заболевания [9, 42].

Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», пациенты с диагнозом «Хронический атрофический фундальный/мультифокальный гастрит», подлежат диспансерному наблюдению в течение всей жизни с момента установления диагноза или до выявления злокачественного образования. Периодичность контрольных посещений врача-терапевта – 2 раза в год, (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога 1 раз в год, прием (осмотр, консультация) врача онколога по медицинским показаниям. Ежегодно – лабораторно-инструментальные обследования с обязательным исследованием клинического анализа крови и кала на скрытую кровь, ЭГДС с биопсией для контроля показателей стабилизации морфологических изменений. Другие виды обследований и консультации специалистов производятся по показаниям [43, 44].

У пациентов с дисплазией должна быть проведена эндоскопическая оценка в центре третьего уровня и, возможно, осмотр экспертами-патологами для пересмотра биоптатов и подтверждения диагноза. При наличии дисплазии умеренной и высокой степени морфологический мониторинг осуществляется 1 раз в 6 месяцев, при дисплазии низкой степени – ежегодно. Пациенты с атрофическим гастритом без дисплазии в зависимости от стадии заболевания нуждаются в проведении эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта с применением дополнительных методов визуализации (узкоспектральная эндоскопия, хромоэндоскопия) и морфологическим мониторингом с забором гастробиоптатов по протоколу с периодичностью 1 раз в 1–3 года. При наличии КМ, ограниченной антральным отделом или телом желудка эндоскопическое наблюдение ЭГДС не реже одного раза в 3 года, чаще – у пациентов с семейным анамнезом РЖ, АИГ или отсутствием эффекта от эрадикации инфекции *H. pylori*.

Заключение

Пациенты с ХАГ относятся к группе риска по формированию РЖ. *H. pylori* является ведущим этиологическим фактором ХГ и канцерогеном 1 класса в отношении РЖ. Принято считать, что процесс развития РЖ проходит многоступенчато, от хронического активного гастрита через этапы ХАГ, КМ и дисплазии. При этом КМ является ключевым маркером предраковых изменений СОЖ и рассматривается в качестве «точки невозврата», после которой эффективность мер канцеропревенции достаточно ограничена. Раннее выявление атрофии и КМ в СОЖ необходимо для выделения групп риска с целью последующего активного динамичного наблюдения за ними.

Литература | References

1. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24): 6735–6740.
2. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ*. 2004;(157): 301–310.
3. Graham D. Y., Rugge M., Genta R. M. Diagnosis: gastric intestinal metaplasia – what to do next? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(6): 535–543. doi: 10.1097/MOG.0000000000000576.
4. Kato I., Tominaga S., Ito Y., et al. A prospective study of atrophic gastritis and stomach cancer risk. *Jpn J Cancer Res*. 1992;83(11): 1137–1142. doi: 10.1111/j.1349–7006.1992.tb02736.x.
5. Mera R. M., Bravo L. E., Camargo M. C., et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018;67(7): 1239–1246. doi: 10.1136/gutjnl-2016–311685.
6. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric*

Cancer. 2018;21(4): 579–587. doi: 10.1007/s10120–018–0812–3.

7. Shichijo S., Hirata Y, Niikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(4):618–624. doi: 10.1016/j.gie.2016.03.791.
8. Shah S. C., Peek R. M. Jr. Chemoprevention Against Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021;31(3): 519–542. doi: 10.1016/j.giec.2021.03.006.
9. Livzan M. A., Gaus O. V., Mozgovoi S. I., Bordin D. S. Chronic Autoimmune Gastritis: Modern Diagnostic Principles. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11): 2113. doi: 10.3390/diagnostics11112113.
10. Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L. et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4): 70–99. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–4–70–99.

    Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4): 70–99. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–4–70–99.
11. Alekseyenko S.A., Bagdasaryan A. A., Bakulin I. G. et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of providing primary health care. A guide for general practitioners. Ed. by O. M. Drapkina. Moscow: Vidoks; 2019. 20 p. (In Russ.)

    Алексеенко С. А., Багдасарян А. А., Бакулин И. Г., и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Пособие для врачей-терапевтов / Под ред. О. М. Драпкиной. – М.: Видокс, 2019. – 20 с. (In Russ.)
12. Aruin L.I., Kononov A. V., Mozgovoy S. I. International classification of chronic gastritis: what to accept or revisit. *Pathology Archive*. 2009;71(4): 11–18. (In Russ.)

    Аруин Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения. Архив патологии. 2009;71(4): 11–8. (In Russ.)
13. Kumar S., Metz D. C., Ellenberg S. et al. Risk Factors and Incidence of Gastric Cancer After Detection of *Helicobacter pylori* Infection: A Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020;158(3): 527–536.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2019.10.019.
14. Tsuda M., Asaka M., Kato M. et al. Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. *Helicobacter*. 2017;22(5): e12415. doi: 10.1111/hel.12415.
15. Lee Y. C., Chiang T. H., Chou C. K., et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5): 1113–1124.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
16. Livzan M. A., Kononov A. V., Mozgovoi S. I. Exhelicobacter gastritis: neologism or clinical reality? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2004;5: 55–60. (in Russ.)

    Ливзан М. А., Кононов А. В., Мозговой С. И. Экс-хеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004;5: 55–60.
17. Kononov M.A., Mozgovoy S. I. Posteradication period of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Consilium Medicum*. 2008;10(8): 15–20. (In Russ.)

    Кононов М. А., Мозговой С. И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Consilium Medicum*. 2008;10(8): 15–20. (In Russ.)
18. Shimada M., Ina K., Kyokane K. et al. Upregulation of mucosal soluble fas ligand and interferon-gamma may be involved in ulcerogenesis in patients with *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(5): 501–511. doi: 10.1080/00365520252903026.
19. Osawa H., Kita H., Ohnishi H. et al. Histamine-2 receptor expression in gastric mucosa before and after *Helicobacter pylori* cure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21 Suppl 2: 92–98. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02481.x
20. Cheung K. S., Leung W. K. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastrointest Oncol*. 2018;10(5): 115–123. doi: 10.4251/wjgo.v10.i5.115.
21. Correa P., Piazuelo M. B., Camargo M. C. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer*. 2004;7(1): 9–16. doi: 10.1007/s10120–003–0265–0.
22. Toh B. H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5): 459–462. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.048.
23. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12179–12189. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.12179.
24. Lijinsky W. N-Nitroso compounds in the diet. *Mutat Res*. 1999;443(1–2): 129–138. doi: 10.1016/s1383–5742(99)00015–0.
25. Poplawski T., Chojnacki C., Czubatka A. et al. *Helicobacter pylori* infection and antioxidants can modulate the genotoxic effects of heterocyclic amines in gastric mucosa cells. *Mol Biol Rep*. 2013;40(8): 5205–5212. doi: 10.1007/s11033–013–2622–3.
26. Ohgaki H., Takayama S., Sugimura T. Carcinogenicities of heterocyclic amines in cooked food. *Mutat Res*. 1991;259(3–4): 399–410. doi: 10.1016/0165–1218(91)90130-e.
27. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci*. 2005;96(1): 1–6. doi: 10.1111/j.1349–7006.2005.00006.x.
28. Poorolajal J., Moradi L., Mohammadi Y. et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2020;42: e2020004. doi: 10.4178/epih.e2020004.
29. D'Elia L., Rossi G., Ippolito R. et al. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*. 2012;31(4): 489–498. doi: 10.1016/j.clnu.2012.01.003.
30. Wu B., Yang D., Yang S., Zhang G. Dietary Salt Intake and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;8: 801228. doi: 10.3389/fnut.2021.801228.
31. Toh J. W.T., Wilson R. B. Pathways of Gastric Carcinogenesis, *Helicobacter pylori* Virulence and Interactions with Antioxidant Systems, Vitamin C and Phytochemicals. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17): 6451. doi: 10.3390/ijms21176451.
32. Kong P., Cai Q., Geng Q. et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic re-

view of randomized and observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12): e116060. doi: 10.1371/journal.pone.0116060.

33. Taylor P. R. Prevention of gastric cancer: a miss. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(2): 101–103. doi: 10.1093/jnci/djk026.

34. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One*. 2013;8(9): e74558. doi: 10.1371/journal.pone.0074558.

35. Livzan M. A., Gaus O. V., Mozgovoi S. I. Chronic atrophic gastritis: patient management. Russian Medical Inquiry. 2021;5(6):427–432. (in Russ.) doi: 10.32364/2587–6821–2021–5–6–427–432.

Ливзан М. А., Гаус О. В., Мозговой С. И. Хронический атрофический гастрит: тактика курации пациента. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(6): 427–432. doi: 10.32364/2587–6821–2021–5–6–427–432.

36. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2018;28(1): 55–70. (in Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.

Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(1): 55–70. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.

37. Bordin D.S Livzan M. A. The consensus Maastricht VI is published: what's new? *Effective pharmacotherapy*. 2022; 18 (22): 72–84. (In Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–22–72–84.

Бордин Д. С., Ливзан М. А. Консенсус Маастрихт VI опубликован: что нового? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 72–84. doi: 10.33978/2307–3586–2022–18–22–72–84.

38. Livzan M.A., Mozgovoj S. I., Kononov A. V. Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* – simple traces or serious consequences? *Lechashchij vrach*. 2011;7:7 (In Russ.)

Ливзан М. А., Мозговой С. И., Кононов А. В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия? Лечащий врач. 2011;7:7.

39. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015: 865146. doi: 10.1155/2015/865146.

40. Seo G. H., Lee H. Chemopreventive Effect of Rebamipide against Gastric Cancer in Patients who undergo Endoscopic Resection for Early Gastric Neoplasms: A Nationwide Claims Study. *Digestion*. 2019;100(4): 221–228. doi: 10.1159/000495288.

41. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4): 365–388. doi: 10.1055/a-0859–1883.

42. Lenti M. V., Rugge M., Lahner E. et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1): 56. doi: 10.1038/s41572–020–0187–8.

43. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 173n dated March 29, 2019 «On approval of the procedure for conducting dispensary supervision of adults». (In Russ.)

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». (In Russ.)

44. Drapkina O. M., Drozdova L. Y., Avdeev S. N. et al. The outpatient medical care in patients with chronic diseases under dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8): 3172. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–3172.

Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Авдеев С. Н. и др. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3172. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–3172.