

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-224-4-10-19>

Хронический атрофический гастрит: современное состояние проблемы*

Андреев Д. Н.¹, Кучерявый Ю. А.^{1,2}¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, (ул. Делегатская, дом 20, стр.1, г. Москва, 127473, Россия)² АО «Ильинская больница», (М-9, 26-й, Красногорск, Московская обл., 143421, Россия)

Для цитирования: Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический атрофический гастрит: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(4): 10–19. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-10-19

✉ Для переписки:

Андреев

Дмитрий

Николаевич

dna-mit8@mail.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Кучерявый Юрий Александрович, к.м.н., доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением

Резюме

* Иллюстрации

3–4 – на цветной
вклейке в журнал
(стр. I).

Согласно общепринятой концепции, персистирующий диффузный воспалительный процесс в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, протекающий в рамках поверхностного неатрофического хронического гастрита, у ряда пациентов имеет потенциал к трансформации в хронический атрофический гастрит (ХАГ), который является первым этапом многоступенчатой модели канцерогенеза желудка (каскад Correa). ХАГ характеризуется истончением слизистой оболочки, потерей специализированных клеток желудочных желез и патологическими изменениями эпителиальных клеток (метаплазия). Принято выделять два основных подтипа ХАГ: экзогенный (ЕМАГ в иностранной литературе) и аутоиммунный (АМАГ в иностранной литературе). Этиологическим базисом экзогенного ХАГ преимущественно является инфекция *H. pylori*, а в основе аутоиммунного ХАГ лежит иммунная агрессия к париетальным клеткам эпителия желудка. Верификация ХАГ возможна только путем патоморфологического исследования. Атрофия и кишечная метаплазия могут быть обратимы при устранении этиологического фактора и длительном лечении пациента, детальная стратегия которого пока не разработана. Однако, применение циклической или постоянной терапии цитопротекторами представляется наиболее перспективной стратегией на сегодня.

EDN: NEMGNG



Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, аутоиммунный гастрит, *Helicobacter pylori*, метаплазия, цитопротекторы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic atrophic gastritis: current state of the problem*

D. N. Andreev¹, Yu. A. Kucheryavyi^{1,2}¹ Russian University of Medicine, (20, Bldg 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia)² JSC "Ilyinskaya Hospital", (Krasnogorsk, 26th, Moscow region, 143421, Russia)

For citation: Andreev D. N., Kucheryavyi Yu. A. Chronic atrophic gastritis: current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(4): 10–19. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-224-4-10-19

✉ Corresponding
author:

Dmitry N. Andreev

dna-mit8@mail.ru

Dmitry N. Andreev, candidate of medical sciences, associate professor, associate professor of the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Yuri A. Kucheryavyi, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Gastroenterology Department; ORCID: 0000-0001-7760-2091

Summary

* Illustrations

3–4 are on the
colored inset
of the Journal
(p. I).

According to the generally accepted concept, a persistent diffuse inflammatory process in the lamina propria of the gastric mucosa, occurring within the framework of superficial non-atrophic chronic gastritis, in a number of patients has the potential to transform into chronic atrophic gastritis (CAG), which is the first stage of a multi-stage model of gastric carcinogenesis (Correa cascade). CAH is characterized by thinning of the mucosa, loss of specialized gastric gland cells, and pathological

changes in epithelial cells (metaplasia). It is customary to distinguish two main subtypes of CAH: exogenous (EMAG in foreign literature) and autoimmune (AMAG in foreign literature). The etiological basis of exogenous CAH is predominantly *H. pylori* infection, and autoimmune CAH is based on immune aggression to the parietal cells of the gastric epithelium. Verification of CAH is possible only through pathomorphological examination. Atrophy and intestinal metaplasia can be reversible by eliminating the etiological factor and long-term treatment of the patient, a detailed strategy for which has not yet been developed. However, the use of cyclic or continuous therapy with cytoprotectors seems to be the most promising strategy today.

Keywords: chronic atrophic gastritis, autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori*, metaplasia, cytoprotectors

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

На сегодняшний день хронический гастрит (ХГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний гастроэнтерологического профиля и лидером в структуре патологий желудка [1, 2]. Данное патологическое состояние объединяет в себя несколько заболеваний, которые морфологически характеризуются персистирующим воспалительным инфильтратом и нарушением клеточного обновления с развитием атрофии, кишечной метаплазии, и эпителиальной дисплазии в слизистой оболочке желудка [3]. С современных позиций ХГ рассматривается как облигатное предраковое состояние, что требует от клинициста при постановке соответствующего диагноза заниматься канцеропревенцией [4, 5].

Рак желудка сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний во многих странах мира, включая Россию [6]. Согласно данным GBD Study ежегодно во всем мире диагностируется около 1,22 миллионов (95% ДИ: 1,19–1,25) случаев рака желудка и почти 865 000 (95% ДИ: 848 000–885 000) случаев ассоциированных смертей [7]. При этом данная злокачественная патология характеризуется неблагоприятным прогнозом. Так, в США пятилетняя выживаемость составляет 32%, а в России летальность на первом году жизни превышает 43% [8, 9]. Данные неблагоприятные исходы отражают позднюю стадию диагностики этого потенциально предотвратимого и излечимого рака, которая определяется длительным бессимптомным течением заболевания [6, 8].

Согласно общепринятой концепции, персистирующий диффузный воспалительный процесс

в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, протекающий в рамках поверхностного неатрофического ХГ, у ряда пациентов имеет потенциал к трансформации в хронический атрофический гастрит (ХАГ), который является первым этапом многоступенчатой модели канцерогенеза желудка (каскад Correa) [1, 2]. ХАГ – это форма ХГ, которая, помимо воспаления, связана с истончением слизистой оболочки, потерей специализированных клеток желудочных желез и патологическими изменениями эпителиальных клеток (метаплазия) [1, 9, 10]. В одном из крупнейших популяционных когортных исследований было показано, что стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ) раком желудка у пациентов с неатрофическим ХГ составляет 1,8 (95% ДИ: 1,7–1,9) и прогрессивно возрастает при развитии ХАГ (СОЗ 2,8, 95% ДИ: 2,3–3,3) и кишечной метаплазии слизистой (СОЗ 3,4, 95% ДИ: 2,7–4,2) [11]. Принято выделять два основных подтипа ХАГ: экзогенный (ЕМАГ в иностранной литературе) и аутоиммунный (АМАГ в иностранной литературе) [1, 2, 9, 10]. Этиологическим базисом экзогенного ХАГ преимущественно является инфекция *H. pylori*, а в основе аутоиммунного ХАГ лежит иммунная агрессия к париетальным клеткам эпителия желудка [2, 9, 12, 13].

Таким образом, ХАГ рассматривается как иницирующий фактор в формировании более продвинутых стадий предраковой патологии желудка (метаплазия и дисплазия эпителия), что определяет приоритетизацию ранней диагностики, долгосрочного наблюдения и оптимальной тактики фармакотерапии этого патологического состояния.

Эпидемиология

Объективных данных о глобальной распространенности ХГ не существует. Опираясь на релевантные систематические обзоры, метаанализы и крупные популяционные исследования, обобщающие мировую или региональную распространенность наиболее частых этиологических вариантов ХГ, можно сделать вывод, что данный показатель в настоящий момент превышает 45% [14–19]. В Российской Федерации по официальной статистике Министерства здравоохранения в 2019 году было зарегистрировано 4 176 868 случаев ХГ и дуоденитов (рис. 2), 766 039 (18,3%)

из которых с диагнозом, установленным впервые в жизни [20]. Тенденция к росту распространенности ХГ, прослеживающаяся на протяжении многих лет в нашей стране, не является истинной и обусловлена частым использованием рубрики К29 «Гастрит и дуоденит» для кодирования других распространенных заболеваний ЖКТ, включая функциональную диспепсию и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь [1].

Два последних систематических обзора и метаанализа демонстрируют, что обобщенная

распространенность ХАГ в специально проведенных исследованиях, составляет 25–25,4% [21, 22]. Одновременно данные работы показывают, что *H. pylori*-положительный статус является

значимым фактором риска ХАГ ($p < 0,01$) [21, 22]. Глобальная распространенность аутоиммунного ХАГ варьирует от 0,5 до 4,6% и имеет тенденцию к росту [19].

Этиология и патогенез

Инфекция *H. pylori* является абсолютно доминирующим этиологическим фактором ХГ и ХАГ во всем мире [2, 23, 24]. По последним данным около 43,1% глобальной популяции инфицировано данным микроорганизмом и 36,4% населения России [16, 25]. Персистенция *H. pylori* в желудке, ассоциированная с развитием ХГ, определяется рядом уникальных характеристик, обеспечивающих коадаптацию к среде хозяина в сочетании с относительной «недостижимостью» для иммунной системы человека [24, 26]. При этом бактерия *H. pylori* обладает факторами вирулентности (CagA и VacA), реализующими патогенный потенциал микроорганизма, отражающийся в формировании выраженного персистирующего воспалительного ответа в слизистой оболочке желудка, который является фоном для развития атрофических изменений и ХАГ [13, 26, 27].

Цитотоксин CagA (от «цитотоксин-ассоциированный ген А») является высокоиммуногенным белком с молекулярной массой 140 кДа. Ген CagA присутствует у 50–70% штаммов *H. pylori* и служит маркером так называемого островка патогенности, гены которого кодируют от 27 до 31 различных белков, во многом определяющих патогенные свойства возбудителя. Часть из этих белков входят в состав секреторной системы IV типа, играющей роль «молекулярного шприца», функцией которого является транслокация в цитозоль через мембрану эпителиальной клетки цитотоксина CagA, пептидогликана (γ -Д-глутамил-диаминопимелиновая кислота) и других бактериальных факторов патогенности [27, 28]. В цитоплазме хозяина CagA взаимодействует с рядом сигнальных молекул, что ведет к морфологическим изменениям эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка [24, 29]. CagA способен опосредованно активировать ядерный фактор κ B (NF κ B) эпителиоцитов, активируя тем самым транскрипцию провоспалительных генов в клетке, в частности IL-8, обеспечивающего инициацию хемотаксиса нейтрофилов, необходимых для

формирования воспаления – ХГ [26, 27, 28]. VacA (вакуолизирующий цитотоксин) представляет собой высокоиммуногенный белок с молекулярной массой 95 кДа [13, 26, 29]. Цитотоксин VacA продуцируют примерно у 40–50% штаммов *H. pylori* [24, 26]. В экспериментальных условиях после адгезии бактерии к эпителиальной клетке VacA индуцирует образование в цитоплазме последней большого количества вакуолей. Вакуолизирующий цитотоксин формирует каналы в мембране эпителиоцитов, через которые из клетки выходят мочевины и анионы [13, 26, 29]. Он обладает способностью нарушать эндосомальную и лизосомальную активность и функционирование микрофиламентов цитоскелета, а также негативно воздействует на механизмы межклеточного взаимодействия [26, 27]. VacA индуцирует процесс апоптоза, что может привести к нарушению клеточного обновления и развитию атрофии слизистой оболочки желудка как одного из ступенчатых этапов прогрессирования ХГ [13, 26].

В основе аутоиммунного ХАГ лежат аутоиммунные механизмы, что подтверждается наличием антител против антигенов париетальных клеток и/или против внутреннего фактора, а также сочетанием гастрита с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа, витилиго и др.) [1, 3]. Специфические антитела распознают субъединицу H^+/K^+ -АТФазы, расположенную на париетальных клетках, что приводит к потере этих клеток и, в итоге, к атрофии слизистой оболочки. Поскольку париетальные клетки присутствуют только в дне и теле желудка, антральный отдел остается интактным. Наряду с деструкцией париетальных клеток снижается секреция соляной кислоты, что приводит к гипохлоргидрии, а затем к ахлоргидрии [1, 19]. На этом фоне могут возникнуть нарушения переваривания нутриентов, бактериальные тонкой кишке (синдром избыточного бактериального роста), дефицит железа, а также витамина B₁₂ из-за сопутствующей потери внутреннего фактора Кастла [19].

Клиническая картина и диагностика

ХАГ в преобладающем большинстве случаев протекает бессимптомно [1]. Вместе с тем по литературным данным у 10–20% пациентов могут отмечаться диспепсические жалобы [2, 3]. Клиническую картину аутоиммунного ХАГ обычно связывают с проявлениями дефицита витамина B12 (макроцитарная анемия, неврологическая симптоматика), железодефицитной анемией и сочетанными аутоиммунными заболеваниями [3]. Пациенты с дефицитом железа и витамина B12 обычно имеют неспецифические симптомы: утомляемость

и раздражительность. Дефицит B12 может также вызвать глоссит и незначительные неврологические и когнитивные изменения. Наиболее частыми неврологическими проявлениями являются симметричные парестезии [19].

С учетом значимой этиологической роли инфекции *H. pylori* в генезе ХАГ, всем больным рекомендуется проведение тестирования на наличие микроорганизма [1]. В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Маастрихт-VI (2022 г.) оптимальными тестами

первичной диагностики инфекции *H. pylori* служат 13С-дыхательный уреазный тест и определение антигена *H. pylori* в кале [4]. Так, согласно последнему Кокрейновскому обзору и метаанализу, чувствительность 13С-дыхательного уреазного теста составляет 94% (95% ДИ: 0,89–0,97), а определения антигена *H. pylori* в кале – 83% (95% ДИ: 0,73–0,90) при фиксированной специфичности в 90% [30]. Контроль эрадикации необходимо проводить через 4–6 недель после окончания лечения [4].

Всем пациентам с подозрением на наличие при ХАГ и других предраковых изменений желудка с целью подтверждения диагноза, оценки степени риска развития рака желудка и определения порядка эндоскопического наблюдения рекомендуется проведение серологического анализа крови на пепсиноген I, пепсиноген II и гастрин-17 [1, 31]. У лиц с нарушенным уровнем сыровоточных пепсиногенов вне зависимости от инфицирования *H. pylori* ежегодная частота прогрессирования в рак желудка значимо возрастает (ОР 11,1; 95% ДИ: 4,45–27,46) [32]. В исследовании, проведенном в Российской Федерации, рак желудка был ассоциирован с низким уровнем пепсиногена I (ОШ 2,9; 95% ДИ: 1,3–6,4), низким соотношением пепсиногена I к пепсиногену II (ОШ 3,3; 95% ДИ: 1,5–7,3), низким уровнем гастрин-17 (ОШ 1,8; 95% ДИ: 0,7–4,8) [33].

Пациентам с подозрением на аутоиммунный ХАГ с целью подтверждения диагноза рекомендуется проведение анализа крови на антитела к париетальным клеткам и антитела к фактору Кастла [3].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциацией «Эндоскопическое общество РЭНДО» (2021 г.), всем пациентам с целью подтверждения диагноза ХГ, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), причем для диагностики предраковых изменений и раннего рака желудка эндоскопия высокого разрешения с хромоэндоскопией предпочтительнее, чем эндоскопия высокого разрешения в белом свете [3]. Современные эндоскопические методики (узкоспектральная эндоскопия (NBI), эндоскопия высокого разрешения, хромоэндоскопия, лазерная конфокальная эндомикроскопия) являются точными и воспроизводимыми методами для диагностики

предраковых изменений слизистой оболочки [1]. Внедрение систем искусственного интеллекта на базе машинного обучения позволяет значительно оптимизировать точность постановки диагноза ХАГ по данным эндоскопии. Так, последний метаанализ, обобщивший результаты 8 исследований, показал, что чувствительность искусственного интеллекта при выявлении ХАГ по данным эндоскопии составила 94% (95% ДИ: 0,88–0,97), специфичность – 96% (95% ДИ: 0,88–0,98), а показатель AUC – 0,98 (95% ДИ: 0,96–0,99) [34].

С современных позиций диагноз ХАГ требует обязательной гистологической верификации [1, 3]. Таким образом, всем пациентам, у которых впервые проводится диагностическая ЭГДС, для адекватного определения стадии предраковых изменений рекомендуется проведение биопсии, в том числе, для диагностики инфекции *H. pylori* [3]. Биопсия должна быть выполнена из двух отделов желудка (по два биоптата из тела и антрального отдела по малой и большой кривизне). Дополнительная биопсия должна быть взята из каждого видимого патологического участка слизистой оболочки желудка. Если для оценки тяжести атрофического гастрита планируется использование систем OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) или OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment), рекомендуется дополнительное взятие биопсии из угла желудка (рис. 1) [1, 2]. Данная тактика позволяет более точно оценить риск развития рака желудка [1, 31].

Системы стадирования атрофии и кишечной метаплазии OLGA и OLGIM позволяют более детально проанализировать индивидуальный риск развития рака желудка. Для установления стадии ХГ (выраженности атрофии) производят оценку нарушения структуры слизистой оболочки желудка с уменьшением объема функционально активной ткани желудочных желез по балльной системе. Риск рака тем выше, чем более выражена атрофия и чем больше объем поражения. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития рака желудка (рис. 2) [3, 4].

Экзогенный ХАГ, ассоциированный с инфекцией *H. pylori* (85% случаев) или прочими экзогенными факторами, характеризуется распространенным уменьшением, как числа самих желудочных желез, так и их клеточного состава в целом, во всех отделах

Рисунок 1. Рекомендуемые участки взятия биоптатов для последующей патоморфологической оценки слизистой желудка [2]
Figure 1. Recommended Biopsy Sites for Subsequent Histopathological Evaluation of Gastric Mucosa [2]

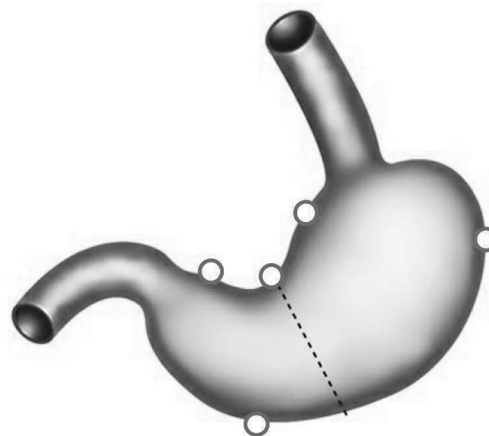


Рисунок 2.
Таблица. «Интегральный показатель степени гастрита в системе OLGА» [24]
Figure 2.
Table. “Integrated Indicator of Gastritis Severity in the OLGА System” [24]

Шкала атрофии Atrophy scale		Тело желудка			
		Нет атрофии (0 баллов) No Atrophy (0 points)	Слабо выраженная атрофия (1 балл) Mild Atrophy (1 point)	Умеренно выраженная атрофия (2 балла) Moderate Atrophy (2 points)	Значительно выраженная атрофия (3 балла) Severe Atrophy (3 points)
Антральный отдел желудка Antrum of Stomach	Нет атрофии (0 баллов) No Atrophy (0 points)	Стадия 0 Stage 0	Стадия Stage 1	Стадия Stage II	Стадия Stage II
	Слабо выраженная атрофия (1 балл) Mild Atrophy (1 point)	Стадия Stage 1	Стадия Stage 1	Стадия Stage II	Стадия Stage III
	Умеренно выраженная атрофия (2 балла) Moderate Atrophy (2 points)	Стадия Stage II	Стадия Stage II	Стадия Stage III	Стадия Stage IV
	Значительно выраженная атрофия (3 балла) Severe Atrophy (3 points)	Стадия Stage III	Стадия Stage III	Стадия Stage IV	Стадия Stage IV

желудка, главным образом в антральном отделе и теле органа, с замещением специализированных клеток желез тела желудка клетками типа шеечных мукоцитов, метаплазированным кишечным эпителием или фиброзной тканью (атрофия желез)

(рис. 3) [2, 12, 20]. Аутоиммунный ХАГ патоморфологически характеризуется атрофией желудочных желез с формированием очагов кишечной метаплазии, преимущественно в слизистой оболочке тела желудка (рис. 4) [2].

Фармакотерапия

Специфической долгосрочной терапии ХАГ не разработано. Вместе с тем принципиальными целями терапии являются: стойкое купирование диспепсических проявлений заболевания (при наличии), кор-

рекция дефицита железа и витамина В12 (при наличии), а также разрешение воспалительных процессов и предотвращение прогрессирования предраковых изменений в слизистой оболочке желудка [1, 3].

Симптоматическая терапия и коррекция дефицитов

Пациентам с ХАГ и симптомами диспепсии (особенно такими, как переполнение в эпигастрии и раннее насыщение), в том числе в сочетании с функциональной диспепсией, в качестве симптоматического лечения рекомендуется проведение терапии препаратами, обладающими прокинетическим эффектом (напр., итоприд или акотиамид) [3, 36].
У больных аутоиммунным ХАГ необходим обязательный скрининг на дефицит железа и витамина В12 с последующей коррекцией. Поскольку

пероральное железо при аутоиммунном ХАГ плохо всасывается, предпочтение следует отдавать парентеральным препаратам [19]. Пероральные препараты витамина В12 неэффективны при АИГ, поскольку внутренний фактор Кастла отсутствует. При наличии дефицита витамина В12 следует провести парентеральную заместительную терапию: рекомендуется 1000 мкг цианокобаламина три раза в неделю внутримышечно в течение 2 недель или до нормализации уровня витамина В12 [19].

Эрадикация инфекции *H. pylori*

Неотъемлемой частью лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированным ХАГ является эрадикационная терапия (ЭТ) инфекции. Только такая тактика позволяет добиться долгосрочного разрешения воспалительных процессов в слизистой оболочке желудка и предотвратить прогрессирование предраковых изменений [4, 13]. Крупнейший метаанализ Sugano К (2019 г.), включивший в себя 32 исследования различного дизайна (более 31 000 пациентов), продемонстрировал

что эрадикация микроорганизма обуславливает значимое снижение риска рака желудка (ОШ 0,46; 95% ДИ: 0,39–0,55) [37]. Согласно последнему метаанализу Ford АС и соавт. (2020 г.), обобщившему результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований, ЭТ инфекции достоверно снижает частоту рака желудка (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,40–0,72) и смертность от этого злокачественного заболевания (ОШ 0,61; 95% ДИ: 0,40–0,92) [38]. В двух метаанализах, анализировавших риск

рака желудка после эрадикации *H. pylori*, было показано, что эрадикация достоверно снижает риск у пациентов с хроническим атрофическим или неатрофическим гастритом (обобщенный ОР 0,64; 95% ДИ: 0,48–0,85), но не у пациентов с кишечной метаплазией или дисплазией (ОР 0,88; 95% ДИ 0,59–1,31) [39, 40]. В последних клинических рекомендациях Европейского общества эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ESGE), Европейской группы по изучению инфекции *H. pylori* и микробиоты (EHMSG), Европейского общества патологов (ESP) (2019 г.) указывается, что эрадикация *H. pylori* способствует разрешению неатрофического гастрита, регрессу атрофического гастрита, а также снижает риск рака желудка у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом, и рекомендуется пациентам с этими патологическими состояниями (уровень доказательности: высокий; класс рекомендаций: сильный) [41]. Вместе с тем последний метаанализ, опубликованный 2024 году (20 исследований, n=5242), продемонстрировал, что ЭТ приводила к значимому регрессу как проявлений атрофии (ОШ 2,96; 95% ДИ: 1,70–5,14), так и кишечной метаплазии (ОШ 2,41; 95% ДИ: 1,24–4,70) [42].

В соответствии с консенсусом Маастрихт-VI (2022 г.), эмпирический выбор схемы эрадикационной терапии основывается на сведениях о распространённости резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину в конкретном регионе мира [4].

Цитопротекторы

Всем пациентам с ХАГ с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки и снижения воспалительного инфильтрата возможно рекомендовать терапию гастропротективными препаратами: висмут трикалия дицитрат или ребамипид или альфа-глутамил-триптофан. В клинической практике наиболее обоснованной на настоящий момент представляется концепция циклического применения данных препаратов, учитывая, что их инструкции не подразумевают применения более 4–8 недель.

Висмута трикалия дицитрата реализует свой цитопротективный эффект путем связывания ионами висмута свободных радикалов и усилением эндогенного синтеза простагландинов [3]. В когортном исследовании продемонстрировано снижение уровня повреждения ДНК генеративной зоны слизистой оболочки желудка пациентов после успешной эрадикации *H. pylori* на фоне четырехнедельной терапии висмутом трикалия дицитрата [49].

Ребамипид обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера слизистой, что позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения ХАГ [50, 51]. В метаанализе Li M и соавт. (2015 г.), обобщившем результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (1584 пациента), было показано, что ребамипид сопоставим по клинической эффективности с традиционными препаратами для лечения хронического гастрита (таких как сукральфат, омепразол, фамотидин

Ранние метаанализы, обобщившие результаты исследований до 2020 года, продемонстрировали, что резистентность *H. pylori* в российской популяции находится на уровне, не превышающем 15% [43, 44]. Вместе с тем пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 внесла значительные изменения в структуру применения антибактериальной терапии как во всем мире, так и в России [45, 46, 47]. В частности, в российской популяции период пандемии характеризовался значительным ростом потребления азитромицина [47]. Исходя из этих позиций современные клинические рекомендации РГА и НСОИМ (2022 г.) предлагают всем пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показателями для проведения ЭТ в качестве терапии первой линии, обеспечивающий высокий процент эрадикации инфекции, назначить по выбору [48]:

- стандартную тройную терапию, усиленную висмута трикалия дицитратом;
- классическую четырехкомпонентную терапию с висмутом трикалия дицитратом;
- квадротерапию без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию.

Вышеперечисленные схемы ЭТ должны назначаться на 14 дней. В качестве оптимизации эффективности и безопасности допускается дополнительное назначение ребамипида и пробиотических препаратов с доказанной эффективностью [48].

и др.) с ОР 1,04 (95% ДИ: 0,95–1,14) [52]. При этом комбинация ребамипида с традиционными препаратами оказывала более выраженное влияние на купирование симптоматики хронического гастрита в сравнении с монотерапией (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,06–1,41). В двух независимых исследованиях Naguma K и соавт. (2002 г.) и Kamada T и соавт. (2015 г.) с длительным периодом наблюдения (12 месяцев) было показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков ХГ, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [53, 54]. Недавнее пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (53 пациента, перенесших эндоскопическую резекцию по поводу дисплазии желудка или раннего РЖ) показало достоверный регресс степени ХАГ по данным гистологии через год в группе лиц, получавших ребамипид (до $1,870 \pm 0,932$, после – $1,430 \pm 0,986$; $P = 0,013$) [55].

Альфа-глутамил-триптофан (Регастим Гастро) представляет собой принципиально новое гастропротективное средство, обладающее комплексным цитопротективным и противовоспалительным эффектом, показанным как в доклинических, так и клинических исследованиях. Так, альфа-глутамил-триптофан активизирует внутриклеточный пептидный регуляторный каскад и позволяет ускорить пролиферацию и дифференцировку различных клеток за счет взаимодействия с mGlu-1a и mGlu-R-III (метаботропными глутаматными рецепторами) [56]. Помимо этого данная молекула обеспечивает ускорение восстановления

структуры межклеточного матрикса за счет модуляции активности матриксных металлопротеиназ MMP-8 и MMP-9, препятствуя тем самым чрезмерному разрушению тканей на этапе резорбции детрита, снижает активность MMP-1 и MMP-2 на этапе роста грануляционной ткани, тем самым способствуя более быстрому закрытию раны [57]. Альфа-глутамил-триптофан снижает продукцию IL-1 α и IL-8, индуцированную TNF α и повышает спонтанный уровень ICAM-1 (CD54) в мононуклеарах, что важно для реализации эффективного иммунного ответа и восстановления поврежденных тканей во время воспаления [58].

Эффективность альфа-глутамил-триптофан (Регастим Гастро) в рамках лечения пациентов с ХАГ была многосторонне продемонстрирована в крупном мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (3 центра, n = 116 пациентов с ХАГ). В частности, было показано, что данный препарат способствует восстановлению кислотообразующей функции желудка при ХАГ. Так, на фоне приема альфа-глутамил-триптофана в форме по сравнению с плацебо отмечалось значимое улучшение показателей рН-метрии: смещение в кислую сторону среднего значения рН (с 4,3 до 2,7 в основной группе, с 4,35 до 3,6 в группе плацебо), улучшение индекса агрессивности (с 4,8 до 3,25 в основной группе, с 4,9 до 4,15 в группе плацебо), повышение индекса

кислотности (с 8,95 до 48,7 в основной группе, с 22,8 до 16,55 в группе плацебо) ($p < 0,05$) [59]. Помимо этого, прием Регастим Гастро, по сравнению с плацебо, значимо снижал количество клеток воспаления на 1 мм² в слизистой оболочке желудка: эозинофильных гранулоцитов – на 66,7% ($z = 3,036351$; $p = 0,002395$), нейтрофильных лейкоцитов – в 4 раза ($z = 3,841236$; $p = 0,000122$), макрофагов – в 1,5 раза ($z = 3,085251$; $p = 0,002034$), лимфоцитов – на 28,2% ($z = 2,815422$; $p = 0,004872$), плазмоцитов – на 29,6% ($z = 2,423776$; $p = 0,015361$); титра антител (IgG) к *H. pylori* – на 65,4% ($z = 2,264637$; $p = 0,023536$) [60]. Данные результаты демонстрируют выраженный противовоспалительный эффект молекулы у пациентов с ХАГ, который помимо патоморфологии подтверждался данными эндоскопического и морфометрического анализа. В частности, на фоне терапии выявлено статистически значимое снижение выраженности отека слизистой оболочки желудка ($p = 0,008$), общей совокупности признаков острого воспалительного процесса: толщина складок, гиперемия, отек СОЖ, выраженность эрозивного процесса ($p = 0,006$), снижение доли исходов с негативной динамикой воспалительного процесса ($p = 0,038$) [61]. Отдельно стоит отметить, что в группе пациентов, принимавших альфа-глутамил-триптофан, отмечалось увеличение числа желез на 1 мм² СОЖ на 26% ($p < 0,05$), тогда как в группе плацебо – снижение числа желез на 1 мм², что можно трактовать как прогрессия ХАГ [61].

Заключение

Таким образом персистирующий воспалительный процесс в собственной пластинке слизистой оболочки желудка, протекающий в рамках поверхностного неатрофического ХГ, у ряда пациентов имеет потенциал к трансформации в ХАГ, который является первым этапом ступенчатой модели канцерогенеза желудка. ХАГ характеризуется истончением слизистой оболочки, потерей специализированных клеток желудочных желез и патологическими изменениями

эпителиальных клеток (метаплазия). Верификация ХАГ возможна только путем патоморфологического исследования. Атрофия и кишечная метаплазия могут быть обратимы при устранении этиологического фактора и длительном лечении пациента, детальная стратегия которого пока не разработана. Однако, применение циклической или постоянной терапии цитопротекторами представляется наиболее перспективной стратегией на сегодня.

Литература | References

1. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. [Chronic gastritis from the perspective of modern medicine]. Moscow. Prima Print. 2022. (in Russ.)
Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический гастрит с позиций современной медицины. М.: Прима Принт; 2022.
2. Feldman M., Jensen P. J., Howden C. W. Gastritis and Gastropathy. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Laurence J. Brandt. – 10th ed. 2020.
3. 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. и др. 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. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99.
4. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8; gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
5. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Kaprin A. D. et al. Early Detection of Oncological Diseases of the Digestive System (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5):53–74. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Каприн А. Д. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство

- Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(5):53–74. doi: 10.22416/1382–4376–2019–29–5–53–74.
6. Khatkov I. E., Abdulkhakov S. R., Alekseenko S. A. et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. *Malignant tumours*. 2023;13(2):56–68. (In Russ.) doi: 10.18027/2224–5057–2023–13–2–4.
Хатьков И. Е., Абдулхаков С. Р., Алексеенко С. А. и др. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. Злокачественные опухоли. 2023;13(2):56–68. doi: 10.18027/2224–5057–2023–13–2–4.
7. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;5(1):42–54. doi: 10.1016/S2468–1253(19)30328–0.
8. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. [The state of cancer care for the population of Russia in 2021]. Moscow. MNIОI im. P. A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Radiology» of the Ministry of Health of Russia, 2022. ill. 239 p. ISBN 978–5–85502–275–9. (in Russ.)
Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с. ISBN 978–5–85502–275–9.
9. Huang R. J., Epplein M., Hamashima C. et al. An Approach to the Primary and Secondary Prevention of Gastric Cancer in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;20(10):2218–2228.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.039.
10. Shah S. C., Piazuolo M. B., Kuipers E. J., Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1325–1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.
11. Song H., Ekheden I. G., Zheng Z., Ericsson J., Nyrén O., Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015 Jul 27;351:h3867. doi: 10.1136/bmj.h3867.
12. Rugge M., Savarino E., Sbaraglia M., Bricca L., Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis*. 2021 Oct;53(10):1237–1246. doi: 10.1016/j.dld.2021.03.007.
13. Maev I. V., Andreev D. N., Samsonov A. A., Fomenko A. K. *H. pylori*-associated chronic gastritis: status update on the problem. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(15):35–45. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–15–35–45.
Маев И. В., Андреев Д. Н., Самсонов А. А., Фоменко А. К. *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит: современное состояние проблемы. Медицинский Совет. 2022;(15):35–45. doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–15–35–45.
14. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Ng W. K. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
15. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V. et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(7):868–876. doi: 10.1111/apt.14561.
16. Li Y., Choi H., Leung K., Jiang F., Graham D. Y., Leung W. K. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;8(6):553–564. doi: 10.1016/S2468–1253(23)00070–5.
17. Zhang Y., Weck M. N., Schöttker B., Rothenbacher D., Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 May;22(5):821–6. doi: 10.1158/1055–9965.EPI-12–1343.
18. Wang S. M., Roth M. J., Murphy G. A., Dawsey S. M., Fan J. H., Taylor P. R., Qiao Y. L., Abnet C. C. Serologic Profile of Antiparietal Cell Antibodies, Pepsinogens, and *H. pylori* and Risk of Upper Gastrointestinal Cancer: A Nested Case-Control Study in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019 Dec;28(12):2022–2029. doi: 10.1158/1055–9965.
19. Orgler E., Dabsch S., Malfertheiner P. et al. Autoimmune Gastritis: Update and New Perspectives in Therapeutic Management. *Curr Treat Options Gastro*. 2023; 21, 64–77. doi:10.1007/s11938–023–00406–4.
20. Ministry of Health of the Russian Federation Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Health Care FSBI [Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care] of the Ministry of Health of Russia. Morbidity rate of the entire population of Russia in 2019: statistical materials]. Moscow, 2020. (in Russ.)
Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2019 году: статистические материалы. Москва, 2020.
21. Yin Y., Liang H., Wei N., Zheng Z. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2022 Dec;11(12):3697–3703.
22. Mulder D. T., Hahn A. I., Huang R. J. et al. Prevalence of Gastric Precursor Lesions in Countries with Differential Gastric Cancer Burden: A Systematic Review & Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Mar 2; S1542–3565(24)00227–1. doi: 10.1016/j.cgh.2024.02.023.
23. Maev I. V., Andreev D. N., Samsonov A. A., Dicheva D. T., Partsvanina-Vinogradova E. V. The evolution of ideas about definitions, classification, diagnosis and treatment of gastritis associated with *helicobacter pylori* infection (on materials of the Kyoto consensus, 2015). *Farmateka*. 2016;(6):24–33. (in Russ.)
Маев И. В., Андреев Д. Н., Самсонов А. А. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса, 2015). Фарматека. 2016; (6): 24–33.
24. Maev I. V., Samsonov A. A., Andreev D. N., Grechushnikov V. B., Korovina T. I. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical medicine*. 2013;91(8):4–12. (in Russ.)
Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н., Гречушников В. Б., Коровина Т. И. Клиническое значение

- инфекции *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина. 2013;91(8):4–12.
25. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I., Isakov V., Bakulin I., Andreev D., Maev I. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022 Oct;27(5): e12924. doi: 10.1111/hel.12924.
 26. Maev I.V., Samsonov A. A., Andreev D.N. [*Helicobacter pylori* infection]. Moscow. GEOTAR-Media. 2016. (in Russ.)
Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Д. Н. Инфекция *Helicobacter pylori*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2016.
 27. Basso D., Plebani M., Kusters J. G. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2010 Sep;15 Suppl 1:14–20. doi: 10.1111/j.1523–5378.2010.00781.x.
 28. Backert S., Clyne M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2011 Sep;16 Suppl 1:19–25. doi: 10.1111/j.1523–5378.2011.00876.x.
 29. Varbanova M., Frauenschläger K., Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Dec;28(6):1031–42. doi: 10.1016/j.bpg.2014.10.005.
 30. Best L.M., Takwoingi Y., Siddique S., Selladurai A., Gandhi A., Low B., Yaghoobi M., Gurusamy K.S. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3): CD012080. doi: 10.1002/14651858.CD012080.pub2.
 31. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353–67. doi: 10.1136/gutjnl-2015–309252.
 32. Ikeda F., Shikata K., Hata J. et al. Combination of *Helicobacter pylori* Antibody and Serum Pepsinogen as a Good Predictive Tool of Gastric Cancer Incidence: 20-Year Prospective Data From the Hisayama Study. *J Epidemiol*. 2016 Dec 5;26(12):629–636. doi: 10.2188/jea.JE20150258.
 33. Kurilovich S., Belkovets A., Reshetnikov O. et al. Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia. *Anticancer Res*. 2016 Jan;36(1):247–53. PMID: 26722050
 34. Shi Y., Wei N., Wang K., Tao T., Yu F., Lv B. Diagnostic value of artificial intelligence-assisted endoscopy for chronic atrophic gastritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 2;10:1134980. doi: 10.3389/fmed.2023.1134980.
 35. Rugge M., Sugano K., Sacchi D., Sbaraglia M., Malfertheiner P. Gastritis: An Update in 2020. *Curr Treatment Options Gastroenterol*. 2020;18(3):488–503. doi: 10.1007/s11938–020–00298–8.
 36. Maev I.V., Andreev D. N., Zaborovsky A. V., Lobanova E. G. Current status and prospects of using the prokinetic acotiamide in gastroenterology: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. (in Russ.) 2023;95(8):716–721. doi: 10.26442/00403660.2023.08.202396.
Маев И. В., Андреев Д. Н., Заборовский А. В., Лобанова Е. Г. Реалии и перспективы применения прокинетики акотиамида в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2023;95(8):716–721. doi: 10.26442/00403660.2023.08.202396.
 37. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019 May;22(3):435–445. doi: 10.1007/s10120–018–0876–0.
 38. Ford A.C., Yuan Y., Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020 Dec;69(12):2113–2121. doi: 10.1136/gutjnl-2020–320839.
 39. Chen H.N., Wang Z., Li X., Zhou Z. G. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016 Jan;19(1):166–75. doi: 10.1007/s10120–015–0462–7.
 40. Rokkas T., Rokka A., Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414–423. doi: 10.20524/aog.2017.0144.
 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 Apr;51(4):365–388. doi: 10.1055/a-0859–1883.
 42. Liang Y., Yang Y., Nong R. et al. Do atrophic gastritis and intestinal metaplasia reverse after *Helicobacter pylori* eradication? *Helicobacter*. 2024;29(1): e13042. doi: 10.1111/hel.13042.
 43. Andreev D.N., Maev I. V., Kucheryavyy Y. A. *Helicobacter pylori* resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 24–30. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.11.000795.
Андреев Д. Н., Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11): 24–30.
 44. Mayev I.V., Andreyev D.N., Bordin D. S. et al. *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin in the Russian Federation. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(30):16–22. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–30–16–22.
Маев И. В., Андреев Д. Н., Бордин Д. С. и др. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Российской Федерации. Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 30. С. 16–22. doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–30–16–22.
 45. Grau S., Echeverria-Esnal D., Gómez-Zorrilla S. et al. Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jan 29;10(2):132. doi: 10.3390/antibiotics10020132.
 46. Lucien M.A.B., Canarie M. F., Kilgore P. E. et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar;104:250–254. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.087.
 47. Zakharenkov I. A., Rachina S. A., Kozlov R. S., Belkova Yu. A. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022; 24 (3): 220–225. (in Russ.) doi: 10.36488/cmac.2022.3.220–225.
Захаренков И. А., Рачина С. А., Козлов В. С., Белькова Ю. А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная*

- химиотерапия. 2022; 24 (3): 220–225. doi: 10.36488/стас.2022.3.220–225.
48. Ivashkin V. T., Lapina T. L., Maev I. V. et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (in Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–6–72–93.
Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л., Маев И. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. doi: 10.22416/1382–4376–2022–32–6–72–93.
49. Kononov A. V., Mozgovoy S. I., Rybkina L. B., Bunova S. S., Shimanskaya A. G. Cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on stomach mucosa at *H. pylori* eradication and prolonged drug administration. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2006; 16(6):21–8. (in Russ.)
Кононов А. В., Мозговой С. И., Рыбкина Л. Б., Бунова С. С., Шиманская А. Г. Оценка цитопроективного влияния висмута трикалия дицитрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2006;16(6):21–8.
50. Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y. et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50 Suppl 1: S3–S11. doi: 10.1007/s10620–005–2800–9.
51. Andreev D. N., Maev I. V. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):97–104. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455.
Андреев Д. Н., Маев И. В. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97–104. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200455.
52. Li M., Yin T., Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667–73.
53. Haruma K., Ito M., Kido S. et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002 Apr;47(4):862–7. doi: 10.1023/a:1014716822702.
54. 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.
55. Lee J. S., Jeon S. W., Lee H. S., Kwon Y. H., Nam S. Y., Bae H. I., Seo A. N. Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2022 Jun;67(6):2395–2402. doi: 10.1007/s10620–021–07038–7.
56. Ohashi H., Maruyama T., Higashi-Matsumoto H., Nomoto T., Nishimura S., Takeuchi Y. A novel binding assay for metabotropic glutamate receptors using [3H] L-quisqualic acid and recombinant receptors. *Z Naturforsch C*. 2002 57(3–4):348–355.
57. Shevtsov M., Smagina L., Kudriavtseva T., Petlenko S., Voronkina I. Glu-Trp-ONa or its acylated analogue (R-Glu-Trp-ONa) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wounds in rabbits. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Mar 20;9:1717–27. doi: 10.2147/DDDT.S79665.
58. Golovacheva E. G., Starikova E. A., Kudryavtseva T. A., Apryatina V. A. The Effect of Drugs with α -Glutamyl-Tryptophan for Cytokine Secretion and Level of Surface Molecule ICAM-1 In Vitro. *Cell tissue biol*. 2023;17(2):146–152. doi: 10.1134/S1990519X23020050.
59. Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V., Krasnov A. A., Petlenko S. V., Apryatina V. A. The effectiveness of Regasthym Gastro in restoring acid production in the stomach according to daily pH-metry in patients with chronic atrophic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(2):40–47. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–40–47.
Успенский Ю. П., Барышников Н. В., Краснов А. А., Петленко С. В., Апрытина В. А. Влияние Регастим Гастро на восстановление кислотопродукции в желудке по данным суточной pH-метрии у больных хроническим атрофическим гастритом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2): 40–47. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-198–2–40–47.
60. Baryshnikova N. V., Uspenskiy Yu. P., Kalinina E. Yu., Krasnov A. A., Petlenko S. V., Apryatina V. A. Alpha-glutamyl-tryptophan decreases inflammation in mucosa of patients with *Helicobacter pylori* associated atrophic gastritis. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2022;11(4):15–21. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro20221104115.
Успенский Ю. П., Барышников Н. В., Калинина Е. Ю., Краснов А. А., Петленко С. В., Апрытина В. А. Эффективность альфа-глутамил-триптофана в купировании воспаления у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*. *Доказательная гастроэнтерология*. 2022;11(4):1–7. doi: 10.17116/dokgastro20221104115.
61. Baryshnikova N. V., Uspenskiy Yu. P., Fominykh Y. A., Petlenko S. V., Zaplutanov V. A., Apryatina V. A., Krasnov A. A. Endoscopic and morphometric analysis of the reduction of acute inflammatory process in the gastric mucosa after therapy with Regasthym Gastro. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(4):322–326. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2023.04.202147.
Барышников Н. В., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Петленко С. В., Заплутанов В. А., Апрытина В. А., Краснов А. А. Эндоскопический и морфометрический анализ редукции острого воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка на фоне терапии препаратом Регастим Гастро. *Терапевтический архив*. 2023;95(4):322–326. doi: 10.26442/00403660.2023.04.202147.

К статье

Хронический атрофический гастрит: современное состояние проблемы (стр. 10–19)

To article

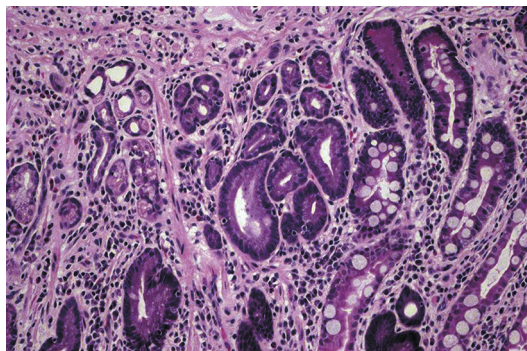
Chronic atrophic gastritis: current state of the problem (p. 10–19)

Рисунок 3.

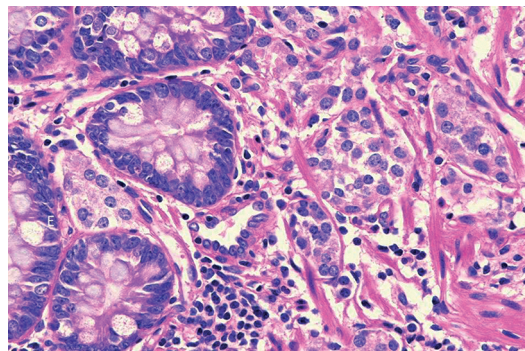
Figure 3.

Рисунок 4.

Figure 4.



Патоморфологическая картина экзогенного ХАГ – EMAG [2]
Pathomorphological Image of Exogenous Chronic Atrophic Gastritis (E-CAG) – EMAG [2]



Патоморфологическая картина аутоиммунного
ХАГ – AMAG [2]
Pathomorphological Image of Autoimmune Chronic Atrophic Gastritis (A-CAG) – AMAG [2]