

Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии

Е. А. Лялюкова, Е. Н. Карева, И. В. Долгалёв, Н. В. Павлова

Резюме. Гастрит представляет собой реакцию слизистой оболочки (СО) желудка на повреждение и характеризуется формированием воспалительных, дистрофических и дисрегенераторных изменений в СО желудка, а также атрофией эпителиальных клеток с замещением нормальных желез фиброзной тканью. Прогрессирование хронического гастрита (ХГ) сопровождается развитием атрофии, дисплазии СО и становится значимым фактором формирования злокачественных новообразований желудка. В статье приводятся современная этиологическая классификация ХГ, подходы к диагностике ХГ, оценке стадии гастрита по шкале прогрессирующего увеличения вероятности развития рака желудка, представлены гистологические характеристики, а также обоснованы этиопатогенетические подходы к терапии различных форм ХГ, включая методы оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, которые могут быть применены для повышения эффективности не только стандартной тройной терапии, но и других режимов антихеликобактерного лечения. Рассмотрено применение ингибиторов протонной помпы в терапии гастрита.

Хронический гастрит (ХГ) – широко распространенное заболевание пищеварительной системы, регистрируемое у 15-30% населения в различных популяциях и составляющее 80-85% всех заболеваний желудка [1-3]. Медико-социальная значимость проблемы заключается в том, что прогрессирование ХГ сопровождается развитием атрофии, дисплазии слизистой оболочки (СО) и становится значимым фактором формирования злокачественных новообразований желудка [4, 5].

Целью данного обзора было представить гистологическую характеристику и обосновать этиопатогенетические подходы к терапии различных форм ХГ.

Дефиниции

Гастрит представляет собой реакцию СО на повреждение и характеризуется формированием воспалительных, дистрофических и дисрегенераторных изменений в СО желудка, а также атрофией эпителиальных клеток с замещением нормальных желез фиброзной тканью. Развитие этого заболевания сопровождается нарушением секреторной и моторной функций желудка.

К настоящему времени сложилось устойчивое мнение о том, что диагноз гастрита должен быть верифицирован морфологически. Основным гистологическим признаком заболевания являются инфильтрация собственной пластинки воспалительными клетками и структурные изменения железистого аппарата слизистой желудка [5]. При гистологическом исследовании гастрит подтверждается наличием нейтрофилов или мононуклеарных клеток 2-й степени по крайней мере в одном участке биопсии желудка либо нейтрофилов или мононуклеарных клеток 1-й степени по меньшей мере в двух участках [6]. Воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами и гранулоцитами, расположенными диффузно или в виде скоплений в собственной пластинке СО, иногда – внутри желез. Активность воспалительного процесса определяется степенью инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилами и ацидофильными гранулоцитами) собственной оболочки (*lamina propria*) слизистой желудка [7].

Международная группа патологов Оперативного звена для оценки гастрита (Operative Link for Gastritis Assessment – OLGA) предложила интегральный метод оценки выраженности морфологических изменений СО желудка и стандартизировала гистологические фенотипы по степени и стадии развития (OLGA Staging System) [8-11]. Локализация нейтрофилов определяет степень: нейтрофилы в собственной пластинке оболочки – легкая (+-) активность; нейтрофилы в эпителии – умеренная (++) активность и нейтрофилы в просвете железы – выраженная (+++) активность.

Прогрессирование заболевания сопровождается замещением собственных железистых структур *lamina propria* фиброзной тканью (неметапластическая атрофия) или заменой желез метапластическими железами. Метапластическая атрофия может иметь два фенотипа: кишечная метаплазия (КМ), поражающая слизистые железы, и псевдопилорическая метаплазия, которая также известна как метаплазия псевдопилорических желез. Система позволяет оценить стадию гастрита по шкале прогрессирующего увеличения вероятности развития рака желудка – риск от самого низкого (стадия 0) до самого высокого (стадия IV). Таким образом, под степенью гастрита подразумевается выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией – выраженность атрофии. Такая система дает достаточно полную характеристику гастрита и отражает его динамику.

Альтернативная система определения стадии заболевания (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment – OLGIM) предлагает рассматривать только КМ для оценки атрофии [9]. Различение неатрофического и атрофического гастрита необходимо, чтобы получить информацию о том, за какими пациентами требуется клиническое/эндоскопическое наблюдение.

Этиология ХГ

Современная этиологическая классификация ХГ была предложена в 2015 г. на Международном консенсусе в Киото (Япония) [12].

С учетом этиологического фактора различают следующие формы гастрита:

I. Аутоиммунный ХГ (АИГ) (этиология неизвестна; аутоиммунный патогенез).

II. Инфекционный ХГ.

1. ХГ, индуцированный *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).
2. Бактериальный нехеликобактерный ХГ (энтерококки, микобактерии, бледная трепонема).
3. Вирусный ХГ (энтеровирус, цитомегаловирус).
4. Грибковый ХГ (желудочный мукормикоз, кандидоз, гистоплазмоз).
5. Паразитарный ХГ (при криптоспориidioзе, стронгилоидозе, анисакидозе).

III. Экзогенный ХГ (лекарственный, алкогольный, радиационный, вызванный химическими веществами).

IV. ХГ, вызванный воздействием специфических причин (лимфоцитарный, гигантский гипертрофический (болезнь Менетрие), аллергический, эозинофильный).

V. Вторичный ХГ, вызванный другими заболеваниями (при саркоидозе, васкулитах, болезни Крона).

Аутоиммунный хронический гастрит

В общей популяции встречается нечасто – менее чем в 1% случаев, а среди больных ХГ – до 5% [13]. Заболевание вызывает поражение фундального отдела и тела желудка. АИГ является наследственно обусловленным и передается как аутосомно-доминантный признак, часто сочетаясь с другими аутоиммунными заболеваниями (сахарным диабетом 1 типа, тиреоидитом Хашимото, синдромом Шегрена) [14]. Патогенетически это аутоиммунная патология, связанная с наличием антител, направленных против париетальных клеток желудка и их компонентов (внутренний фактор и протонная помпа) с формированием атрофии СО желудка. Прогрессивное снижение количества париетальных клеток приводит к гипохлоргидрии вплоть до анацидного состояния. Снижение синтеза соляной кислоты стимулирует G-клеточную гиперплазию и таким образом способствует повышению уровня гастрина в сыворотке крови. В свою очередь гипергастринемия создает условия для гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток, которые иногда трансформируются в злокачественную опухоль желудка [15]. Относительный риск развития аденокарциномы желудка у этих больных возрастает в 3 раза [16]. Снижение образования внутреннего фактора приводит к мальабсорбции витамина В12 и его дефициту в организме, что может стать причиной пернициозной (мегалобластной) анемии, а также множественных неврологических расстройств (фуникулярный миелоз) [15].

Типичные гистологические паттерны аутоиммунного гастрита [16-18]

1. Инфильтрация лимфоцитарными и плазматическими клетками собственной пластинки на всю толщину СО; редкие эозинофилы и нейтрофилы.
2. Разрушение желудочных желез с ассоциированной псевдопилорической метаплазией и плотным лимфоплазмочитарным инфильтратом в собственной пластинке СО.
3. Прогрессирующее разрушение желез, сопровождающееся КМ.
4. Полная замена желудочных желез метапластическим эпителием; не имеет выраженного воспалительного компонента.

Другие гистологические паттерны

1. Линейная или узловая гиперплазия энтерохромаффино-подобных клеток вследствие гипо- и ахлоргидрии, стимулирующей повышенную секрецию гастрина антральными G-клетками.
2. Изменения антрального отдела часто имитируют реактивную гастропатию и показывают гиперплазию G-клеток [16-18].

ХГ, ассоциированный с инфекцией *H. pylori*

Инфекция *H. pylori* – наиболее частая причина развития ХГ. Заболевание первоначально развивается как хронический активный гастрит, при котором *H. pylori* обнаруживается как в антральном отделе, так и в теле

желудка (обычно в большем количестве в антральном отделе). Длительно сохраняющийся активный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, создает условия для развития вторичной атрофии СО желудка. Так, по результатам 10-летнего проспективного наблюдения больных хеликобактерным активным гастритом, атрофия выявлена у 6% пациентов через 2 года, у 22% – через 4 года, у 34% – через 6 лет и у 43% – через 10 лет наблюдения, при этом в группе контроля (Hр-негативные) атрофия не развивалась [19].

Гистология процесса представлена следующим образом: полиморфноядерные лейкоциты инфильтрируют собственную пластину, железы и фовеолярный эпителий, образуя небольшие микроабсцессы. Наблюдаются лимфоидные агрегаты и лимфоидные фолликулы, расширяющие собственную пластинку СО, иногда лимфоциты проникают в эпителий. Инфекция *H. pylori* – основная причина вторичной атрофии СО желудка. Атрофические изменения (как метапластические, так и неметапластические) в образце биопсии из угла и антрального отдела в первую очередь следует рассматривать как доказательства хеликобактерного гастрита. На поздних стадиях атрофии, связанной с хронической инфекцией *H. pylori*, как в теле, так и в антральном отделе наблюдается обширное замещение КМ, связанной с развитием гипохлоргидрии. По мере распространения КМ количество бактерий *H. pylori*, обнаруживаемых в желудке, уменьшается, так как *H. pylori* исчезает из участков метапластического эпителия. Особое значение этой проблеме придает то, что атрофический гастрит является начальной ступенью каскада изменений СО, приводящего к злокачественному новообразованию желудка (каскад Корреа) [20]. Вероятность развития рака желудка возрастает по мере нарастания тяжести атрофии слизистой, и этот риск находится в прямой зависимости от степени атрофических изменений, выявляемых в антральном отделе и в теле желудка, в особенности при наличии метаплазии [21]. Длительное течение гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, повышает вероятность развития злокачественной опухоли желудка в 6 раз [21].

Типичные гистологические паттерны

1. Хронический антральный гастрит: инфильтрация собственной пластинки плазматическими клетками, лимфоцитами и небольшим количеством эозинофилов.
2. Активный хронический антральный гастрит: когда вышеперечисленные признаки связаны с нейтрофилами.
3. Лимфоидные фолликулы в СО антрального отдела встречаются часто, но неспецифичны.

Варианты гистологических паттернов

1. Может проявляться как пангастрит.
2. В двенадцатиперстной кишке могут наблюдаться метаплазия и дуоденит.
3. Использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) облегчает проксимальную миграцию организмов и глубже в железы.
4. Гиперпластические полипы (таким пациентам рекомендуется эрадикация *H. pylori*).
5. Острый гастрит – начальная переходная стадия, за которой следует разрешение или начало ХГ.
6. Кокковая форма *H. pylori* чаще всего обнаруживается у пациентов, недавно принимавших ИПП или эрадикационную терапию.

Последствия

1. Атрофический антральный гастрит тела желудка.
2. Язвы желудка.
3. Язвы двенадцатиперстной кишки: ассоциированные с антральным гастритом обычно наблюдаются в первой части двенадцатиперстной кишки, дистальнее привратника.
4. КМ, часто затрагивающая угол или антральный отдел.
5. Лимфоцитарный гастрит (ЛГ).

Цитомегаловирусный (ЦМВ) гастрит

Единственная вирусная инфекция желудка с отчетливой патологической картиной. Преимущественно поражает детей и пациентов с ослабленным иммунитетом. Обычно поражаются разные участки желудочно-кишечного тракта. Эндоскопически СО желудка может выглядеть полностью нормальной или иметь эрозии и язвы. В редких случаях это может быть образование, называемое псевдоопухолью. Гистологически многочисленные включения ЦМВ в эпителиальных клетках можно увидеть реже, чем в эндотелиальных, а также в макрофагах с незначительным воспалением или его отсутствием. В этом случае иммунологический статус пациентов обычно сильно подавлен. В других случаях может наблюдаться обильная грануляционная ткань с серьезной воспалительной реакцией, в то время как включения ЦМВ трудно увидеть без методов иммуногистохимии или гибридизации *in situ*. Эозинофильные инфильтраты также могут быть важным компонентом воспаления при ЦМВ-гастрите [7].

Гастрит, вызванный лекарственными средствами; алкогольный гастрит; лучевой гастрит, рефлюкс-гастрит

Химические агенты увеличивают обновление эпителия желудка, что приводит к фовеолярной гиперплазии. Эти

состояния часто протекают бессимптомно, но они могут привести к множественным эрозиям или язвам, даже с кровотечением. Атрофические изменения встречаются редко [7].

Диагноз основан на микроскопическом исследовании СО желудка, и, согласно существующему определению, основным его признаком является наличие не менее 25 интра-эпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиальных клеток желудка. Большинство этих лимфоцитов имеют фенотип CD3+ и CD8+. Известно, что инфекция *H. pylori* связана с ЛГ, достигая от 0% до 27% случаев. Связь между ЛГ и глютенной болезнью установлена и колеблется от 10% до 38% [7].

Эозинофильный гастрит (ЭГ)

Является частью семейства эозинофильных желудочно-кишечных расстройств, которое включает эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит и эозинофильный энтерит/колит, связанные с триггерами пищевых аллергенов. У многих пациентов в анамнезе были атопические состояния, включая астму, аллергический ринит или атопический дерматит, а также аллергию на лекарственные продукты или пыльцу. Рекомендованы два основных критерия диагностики ЭГ: 1) в биоптате желудка средняя плотность эозинофилов $> 127/\text{мм}^2$ (или > 30 эозинофилов/поле высокого увеличения (HPF) на микроскопах, оснащенных широкоугольными окулярами (FN 22), по крайней мере в пяти отдельных HPFs); 2) отсутствие известных ассоциированных причин эозинофилии (например, инфекция *H. pylori*, болезнь Крона, паразитарные инфекции, а также гематологические или лимфоидные нарушения) [7].

Диагностика ХГ

Диагностика ХГ включает клиническое обследование, серологическое исследование (пепсиногены и антитела против инфекционных агентов и/или аутоантигены), эндоскопию верхних отделов желудочно-кишечного тракта (с применением стандартизированных протоколов биопсии) и последующее гистологическое исследование. Гистологическое изучение биоптата является «золотым стандартом» в диагностике заболевания. Прицельная биопсия из пяти мест: антральный отдел, большая (A1) и малая кривизна (A2), угол (A3) и тело желудка, большая (C1) и малая кривизна (C2).

Стандартизация морфологических признаков ХГ нашла отражение в полуколичественных системах гистологической классификации гастритов, которые были заложены Сиднейской системой (Sydney Systems, 1990) и получили дальнейшее развитие в Хьюстонской модифицированной классификации (1994) и системах OLGA и OLGIM (2008) [22-24].

Подходы к терапии отдельных форм ХГ

Своевременная диагностика и верное определение классификационной группы ХГ имеют основополагающее значение для успешного лечения этого заболевания.

Особенности АИГ зависят от стадии, наличия инфекции *H. pylori*, текущего дефицита питательных веществ, сопутствующих аутоиммунных состояний и риска злокачественной трансформации. Так как инфекция *H. pylori* может играть решающую роль в патогенезе АИГ, необходим скрининг на *H. pylori* пациентов с диагностированным АИГ, атрофией желудка, КМ/дисплазией и гипо- или ахлоргидрией. При положительном результате на *H. pylori* пациенты нуждаются в последующем лечении. Исследования подтверждают, что эрадикация *H. pylori* была связана со снижением уровней антител к париетальным клеткам и антител против внутреннего фактора на ранних стадиях АИГ.

Пероральный прием витамина B₁₂, железа и фолиевой кислоты рекомендуется на ранних стадиях АИГ. При появлении неврологических симптомов следует назначать витамин B₁₂ парентерально.

Поскольку различные аутоиммунные заболевания признаются сопутствующими АИГ, необходимо уделять внимание их скринингу и последующему лечению.

Тактика лечения АИГ с предотвращением осложнений требует надлежащего длительного наблюдения в соответствии с текущими симптомами, серологическими результатами и данными визуализации. Для этого необходим правильный мониторинг показателей – один раз в год (общий анализ крови, уровень гастрина, железа и витамина B₁₂) [25, 26].

ХГ, вызванный *H. pylori*, в том числе у «бессимптомных» лиц, является показанием к проведению эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Эрадикация способствует излечению хронического неатрофического гастрита, может привести к регрессии атрофического гастрита и снижает риск развития рака желудка у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом. Эрадикация *H. pylori* у пациентов с КМ тяжелой степени, судя по всему, не приводит к существенному снижению риска развития рака желудка, как минимум в краткосрочной перспективе, однако обеспечивает снижение выраженности воспаления и атрофии, и у таких пациентов следует

рассмотреть возможность ее проведения [27].

В России терапией первой линии эрадикации служит стандартная тройная терапия, включающая ИПП, кларитромицин и амоксициллин. Стандартную тройную терапию следует проводить, применяя различные меры, повышающие ее эффективность. Среди методов оптимизации, позволяющих повысить эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, следует отметить увеличение продолжительности лечения до 14 дней, выбор надежного ИПП или увеличение дозы ИПП, добавление висмута трикалия дицитрата или пробиотика. В качестве альтернативного варианта эрадикационной терапии первой линии может быть использована классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата или без препаратов висмута, которая включает ИПП, амоксициллин, кларитромицин и метронидазол. Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют также как основную схему терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема второй линии включает ИПП, левофлоксацин и амоксициллин. Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим показаниям. Терапию третьей линии подбирают индивидуально в зависимости от предшествующих схем лечения.

Методы оптимизации эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* могут быть применены для повышения эффективности не только стандартной тройной терапии, но и других режимов антихеликобактерного лечения, а комбинирование этих методов позволяет добиться наилучшего результата у конкретного пациента [28].

Эрадикация *H. pylori* позволяет купировать симптомы диспепсии и активность гастрита.

Если все варианты терапии исчерпаны, обычное лечение будет направлено на снижение секреции кислоты СО желудка и защиту слизистого барьера.

В клинической практике кислая среда в желудке играет решающую роль в развитии гастрита, вызванного *H. pylori*, и ассоциированных с ним симптомов диспепсии, поэтому ИПП являются важной стратегией лечения пациентов с симптоматическим гастритом [29].

Однако механизм действия ИПП не ограничивается эффектами только кислотосупрессии. ИПП обладают собственной противовоспалительной активностью. ИПП необратимо ингибируют H^+/K^+ -АТФазу в париетальных клетках желудка, вызывая подавление секреции кислоты. Примечательно, что ИПП, в частности омепразол, оказывают более сильное влияние на повышение внутрижелудочного pH у позитивных по *H. pylori* субъектов, чем у негативных [30].

Кислотообразующая АТФаза, известная как АТФаза вакуолярного типа, помимо париетальных клеток имеется также в лизосомах лейкоцитов, и на ее активность тоже влияют ИПП [31]. Противовоспалительный эффект ИПП включает торможение хемотаксиса и дегрануляции нейтрофилов, взаимодействие нейтрофилов с эндотелиоцитами, выработку нейтрофилами свободных радикалов [32]. Противовоспалительная активность ИПП подтверждена результатами клинических и экспериментальных исследований. В частности, в экспериментальном исследовании было оценено влияние омепразола на адгезивную активность нейтрофилов, стимулированную *H. pylori*. Адгезия нейтрофилов увеличивалась за счет присутствия *H. pylori*, тогда как введение ИПП (омепразола), напротив, значительно снижало адгезию дозозависимым образом [31].

Использование автордиографии позволило выявить накопление ³H-лансопразола в цитоплазматических гранулах нейтрофилов, инфильтрирующих СО желудка. За счет повышения внутривакуолярного уровня pH в лизосомах нейтрофилов, ИПП ослабляют активацию нейтрофилов и высвобождение ими токсичных метаболитов [33].

В исследованиях *in vivo* было показано, что омепразол (1-100 мкМ) дозозависимо увеличивал pH в лизосомах, ингибировал подвижность активированных нейтрофилов, подавлял выработку ими токсичных продуктов и снижал работу лизосомальных ферментов. У здоровых добровольцев, которым вводили омепразол в дозе 40 мг/сут в течение 7 дней, выявлено значительное снижение хемилюминисценции (отражающей активности) периферических нейтрофилов [34].

Учитывая, что длительное воспаление в СО желудка сопряжено с повреждением ДНК и риском канцерогенеза, своевременное и эффективное лечение гастрита, особенно на ранних его стадиях, является важным аспектом канцеропревенции в гастроэнтерологии.

Таким образом, не вызывает сомнений тот факт, что класс ИПП является наиболее востребованным при лечении кислотозависимых заболеваний с позиции доказательной медицины. Согласно реестру Comcon (2020) [35], омепразол занимал и продолжает занимать лидирующие позиции в назначениях докторов и полностью отвечает критериям эффективности и безопасности при лечении кислотозависимых заболеваний [36].

Среди препаратов омепразола, представленных на российском фармацевтическом рынке, одним из самых изученных и надежных, а также известных [37] является ОмеЗ®. Полный цикл производства лекарственного препарата ОмеЗ® соответствует международным стандартам GMP [сертификат, подтверждающий производство

Омеза по стандартам GMP], что обеспечивает высокое качество препарата и достижение должного уровня pH в желудке у пациентов, необходимого для кислотосупрессии. Омез® включен в Оранжевую Книгу FDA с терапевтической эквивалентностью категории «А», что подтверждает его качество на мировом уровне и идентичность оригинальному омепразолу [38].

Сравнительное исследование по оценке эффективности генериков омепразола, назначаемых в течение 7 дней в параллельных группах (в одной из которых использовали ИПП Омез®, в других – небрендируемые омепразолы разного производства), показало, что уровень кислотосупрессии желудка достоверно выше на фоне применения Омез® в дозе 20 мг 2 раза в сутки. Использование других генериков омепразола в приведенном исследовании не приводило к целевому снижению уровня кислоты в желудке, что очевидно отражает их потенциальную клиническую неэффективность. Полученные различия могут быть связаны как с качеством субстанции, так и различиями лекарственных форм. Все молекулы ИПП являются кислотонеустойчивыми, и потому для сохранения действующего вещества в нативном виде для всасывания в кровь в кишечнике абсолютно необходимо защитить молекулу от кислоты. Для этого в лекарственной форме имеется кишечнорастворимая оболочка. Из капсулы Омез®, которая растворяется в желудке, высвобождаются гранулы (пеллеты), покрытые кишечнорастворимой оболочкой (MUPS – multi-unit pellet system). Пеллеты правильной формы и одинакового размера, который позволяет им смешаться с химусом и без задержек отправиться в тонкую кишку. Здесь происходит растворение оболочки, выход омепразола в жидкую среду и абсорбция его энтероцитами. Этот процесс должен происходить дружно, и пик концентрации омепразола должен совпасть с пиком активации протонных насосов (для этого обязательно принять пищу через 30 мин после приема препарата ИПП), только в активированном состоянии они доступны для связывания и блокады. Очевидно, что оптимизация лекарственных форм отражается на клинической эффективности препаратов. Но это статья расходов, на которой дженериковые компании зачастую экономят. Поэтому при выборе медикаментозной кислотосупрессивной терапии следует учитывать потенциальные возможности лекарственных препаратов, ориентируясь на должный уровень эффективности [39].

Омез® – один из немногих препаратов омепразола, имеющих форму выпуска – капсулы 40 мг. Пациентам с низкой приверженностью к терапии можно рекомендовать Омез® 40 мг 1 раз в сутки за 30 минут до завтрака [40]. Эта доза является оптимальной и для быстрых метаболизаторов. Еще одним несомненным достоинством препарата является его доступная цена при высоком качестве субстанции и уникальной лекарственной форме, что дает возможность в сложившихся социально-экономических условиях поддерживать на высоком уровне качество жизни большого числа больных кислотозависимыми заболеваниями.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Аруин Л. И., Григорьев П. Я., Исаков В. А., Яковенко Э. П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993. [Aruin L.I., Grigor'yev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. Khronicheskiy gastrit. [Chronic gastritis.] Amsterdam; 1993.]
2. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь, 2000. 3. Чернин В. В. Хронический гастрит. Тверь, 2006. [Tsimmerman Ya.S. Khronicheskiy gastrit i yazvennaya bolezni'. [Chronic gastritis and peptic ulcer disease.] Perm'; 2000.]
3. Циммерман Я. С. Проблема хронического гастрита // Клин. Мед. 2008; (5): 13-21. [Tsimmerman Ya.S. Problema khronicheskogo gastrita. [The problem of chronic gastritis] Klin. med. 2008; (5): 13-21.]
4. Marshall B. J., Warren J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. 1984; 1 (8390): 1311-1315.
5. Rugge M., Pennelli G., Pizzoli E., Fassan M., Ingravalle G., Russo V. M., Di Mario F. Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Gastritis: the histology report // Dig Liver Dis. 2011; 43 Suppl 4: S373-84. DOI: 10.1016/S1590-8658(11)60593-8. PMID: 21459343.
6. Varbanova M., Frauenschläger K., Malfetherthner P. Chronic gastritis – an update // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014; 28 (6): 1031-1042. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.10.005. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25439069.
7. Pennelli G., Grillo F., Galuppini F., et al. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach // Pathologica. 2020; 112: 153-165. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-163>.
8. Capelle L. G., de Vries A. C., Haringsma J., et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis // Gastrointest Endosc. 2010; 71: 1150-1158. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.12.02946>.
9. Rugge M., Fassan M., Pizzi M., et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment // World J Gastroenterol. 2011; 17 (41): 4596-601. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i41.459647>.
10. Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., et al. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging // Helicobacter. 2019; 24: e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.1257148>.
11. Rugge M., Genta R. M., Fassan M., et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients // Am J Gastroenterol. 2018; 113: 1621-1628. <https://doi.org/10.1038/s41395->

12. Sigano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015; 64: 1-15. (Epub. ahead of print).
13. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. Autoimmungastritis // Wien Med Wochenschr. 2016; 166 (13-14): 424-430. DOI: 10.1007/s10354-016-0515-5.
14. Lenti M. V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B. H., Genta R. M., De Block C., Hershko C., Di Sabatino A. Autoimmune gastritis // Nat Rev Dis Primers. 2020; 6 (1): 56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8. PMID: 32647173.
15. Mayo Tsuboi, Ryota Niikura, Yoku Hayakawa, Yoshihiro Hirata, Tetsuo Ushiku, Kazuhiko Koike1 Distinct Features of Autoimmune Gastritis in Patients with Open-Type Chronic Gastritis in Japan // Biomedicines. 2020; 8 (10): 419.
16. Franklin M. M., Hanson J. A. Аутоиммунный гастрит. Сайт PathologyOutlines.com.
<https://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachautoimmunegastritis.html>. Проверено 19 декабря 2020 г.
17. El-Zimaity H., Choi W. T., Lauwers G. Y., Riddell R. The differential diagnosis of Helicobacter pylori negative gastritis // Virchows Arch. 2018; 473 (5): 533-550. DOI: 10.1007/s00428-018-2454-6. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30255340.
18. Lauwers G. Y., Fujita H., Nagata K. et al. Патология гастрита, не связанного с Helicobacter pylori: расширение гистопатологических горизонтов // J Gastroenterol. 2010; 45: 131–145. <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0146-3>.
19. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis // Am. J. Surg. Pathol. 1995. Vol. 19, Suppl 1. S. 37-43.
20. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // IARC Sci. Publ. 2004. Vol. 157. P. 301-310.
21. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts // Gut. 2001. Vol. 49. P. 347-353.
22. Кононов А. В. Воспаление как основа Helicobacter pylori-ассоциированных болезней // Арх. Патол. 2006; 5: 3–10. [Kononov A. V. Vospaleniye kak osnova Helicobacter pylori-assotsirovannykh bolezney [Inflammation as the basis of Helicobacter pylori-associated diseases] // Arkh. patol. 2006. № 5. S. 3-10.]
23. Диксон М. Ф., Гента Р. М., Ярдли Дж. Х., Корреа П. Классификация и классификация гастрита. Обновленная Сиднейская система. Международный семинар по гистопатологии гастрита, Хьюстон 1994 // Am J Surg Pathol. 1996; 20: 1161. [Dikson M.F., Genta R.M., Yardli Dzh. Kh., Korrea P. Klassifikatsiya gastrita. [Classification of gastritis. Updated Sydney System.] Obnovlennaya Sidneyskaya sistema. Mezhdunarodnyy seminar po gistopatologii gastrita, KH'yuston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1161.]
24. Кононов А. В. Роль патологоанатомического заключения «Хронический гастрит» в системе персонифицированной канцерпревенции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (4): 91-101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-91-101>. [Kononov A. V. Rol' patologoanatomicheskogo zaklyucheniya «Khronicheskiy gastrit» v sisteme personifitsirovannoy kantserpreventsii. [The role of the pathological report "Chronic gastritis" in the system of personified cancer prevention.] // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2018; 28 (4): 91-101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-91-101>.]
25. Lenti M. V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B. H., Genta R. M., De Block C., Hershko C., Di Sabatino A. Autoimmune gastritis // Nat Rev Dis Primers. 2020; 6 (1): 56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8. PMID: 32647173.
26. Mayo Tsuboi, Ryota Niikura, Yoku Hayakawa, Yoshihiro Hirata, Tetsuo Ushiku, Kazuhiko Koike1 Distinct Features of Autoimmune Gastritis in Patients with Open-Type Chronic Gastritis in Japan // Biomedicines. 2020; 8 (10): 419.
27. Рекомендации по лечению предраковых состояний и изменений эпителия желудка MAPSII / Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G. 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. [Pedro Pimentel-Nunes, Diogo Libanio, Ricardo Marcos-Pinto et al. Rekomendatsii po lecheniyu predrakovykh sostoyaniy i izmeneniy epiteliya zheludka MAPSII [Recommendations for the treatment of precancerous conditions and changes in gastric epithelium MAPSII] // Endoscopy. 2019; 51;].
28. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Баранская Е. К., Абдулхаков Р. А., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Кляритская И. Л., Корочанская Н. В., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Ткачев А. В., Хлынов И. Б., Цуканов В. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2018; 28 (1): 55-70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Dekhnich N.N., Kozlov R.S., Klyaritskaya I.L., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Simanenkov V.I., Tkachev A.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. Klinicheskiye rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii Helicobacter pylori u vzroslykh. [Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults.] // Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2018; 28(1):55-70 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.]
29. Bramhall S. R., Mourad M. M. // World J Meta-Anal. 2020; 8 (1): 1-3.
30. Yoshida N., Yoshikawa T., Tanaka Y., Fujita N., Kassai K., Naito Y., Kondo M. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors – inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14, Suppl 1, 74-81.
31. Suzuki M., Mori M., Fukumura D., Suzuki H., Miura S., Ishii H. Omeprazole attenuates neutrophil-endothelial cell adhesive interaction induced by extract of Helicobacter pylori // J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 14: 27-31.

32. Wandall J. H. Effects of omeprazole on neutrophil chemotaxis, super oxide production, degranulation, and translocation of cytochrome b-245 // Gut. 1992; 33: 617-621.
33. Suzuki M., Nakamura M., Mori M., Miura S., Tsuchiya M., Ishii H. Lansoprazole inhibites oxygen-derived free radical production from neutrophils activated by Helicobacter pylori // J. Clin. Gastroenterol. 1995; 20: S93-S96.
34. Suzuki M., Mori M., Miura S., Suematsu M., Fukumura D., Kimura H., Ishii H. Omeprazole attenuates oxygen-derived free radical production from human neutrophils // Free Radical Biol. Med. 1996; 21: 727-731.
35. Comcon, выписка противоязвенных препаратов пациентам с КЗЗ, Q3, 2020. [Komkon, vypiska protivoyazvennykh preparatov patsiyentam s KZZ, [Comcon, Prescription of Antiulcer Drugs for Patients with Acid Related Diseases] Q3, 2020.]
36. Гриневи́ч В. Б., Карева Е. Н., Якоб О. В. Форум экспертов. Алгоритм лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями с позиции клинициста // Эффективная фармакотерапия. 2020; 24: 14-18. [Grinevich V.B., Kareva Ye.N., Yakob O.V. Forum ekspertov. Algoritm lecheniya patsiyentov s kislotozavisimymi zabolevaniyami s pozitsii klinitsista. [Expert Forum. Algorithm for the treatment of patients with acid-dependent diseases from the standpoint of a clinician.] // Effektivnaya farmakoterapiya, 24/2020, str. 14-18.]
37. IQVIA, продажи ИПП по производителям в денежном выражении на период MAT/NOV, 2020. [IQVIA, prodazhi IPP po proizvoditelyam v denezhnom vyrazhenii na period MAT/NOV, [IQVIA, sales of PPIs by manufacturers in monetary terms for the period MAT / NOV] 2020]
38. Оранжевая книга FDA <http://www.accessdata.fda.gov/> по состоянию на 25.12.2020. [Oranzhevaya kniga FDA [The Orange Book (FDA)] <http://www.accessdata.fda.gov/> po sostoyaniyu na 25.12.2020.]
39. Пасечников В. Д., Гогугев Р. К., Пасечников Д. В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 5. [Pasechnikov V. D., Goguyev R. K., Pasechnikov D. V. Sravneniye kislotosupressivnogo effekta generikov omeprazola. [Comparison of the acid-suppressive effect of generics of omeprazole.] // Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii 5, 2010.]
40. Инструкция по медицинскому применению препарата Оmez 40 мг, РУ: ЛП-000328, дата регистрации 22.02.2011, дата перерегистрации 11.05.2018. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Omez 40 mg, [Instructions for the medical use of the drug Omez 40 mg] RU: LP-000328, data registratsii 22.02.2011, datapereregistratsii 11.05.2018.]

И. В. Долгалёв^{*} 1, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Карева^{}, *****, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лялюкова^{**}**, доктор медицинских наук

Н. В. Павлова^{***}**, кандидат медицинских наук

*** ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, Томск, Россия**

**** ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия**

***** ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия**

****** ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия**

******* ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия**

¹ Контактная информация: ivdolgalev@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2021.76.84.006

Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии/ И. В.

Долгалёв, Е. Н. Карева, Е. А. Лялюкова, Н. В. Павлова

Для цитирования: Долгалёв И. В., Карева Е. Н., Лялюкова Е. А., Павлова Н. В. Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии // Лечащий Врач. 2021; 2 (24): 30-34.

Теги: хеликобактерная инфекция, слизистая оболочка, дисплазия, факторы риска