

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказская государственная академия»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

ТЕБУЕВА МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ
АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИ-
ЦИРОВАННОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ
KIMURA-TAKEMOTO**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки)

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Котелевец С.М.

Черкесск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1.СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ, ДИАГНОСТИКЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ.....	38
2.1.Этногенез населения города Черкесска Карачаево-Черкесской Республики.....	38
2.2.Характеристика групп, включенных в клиническое исследование.....	40
2.3.Распространенность хронического атрофического гастрита в популяциях.....	44
2.4.Распространенность инфицированности <i>Helicobacter pylori</i> при изучении хронического атрофического гастрита.....	46
ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1.Определение содержания в сыворотке крови пепсиногена-1, гастрин-17 и anti-NP1gG.....	49
3.2.Морфологическое исследование атрофического гастрита по классификации Kimura-Takemoto.....	52
3.3.Методы статистического анализа.....	55
ГЛАВА 4. ВЫЯВЛЕНИЕ, ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)....	56
4.1.Морфологическая диагностика и оценка хронического атрофического гастрита тела желудка по модифицированной классификации Kimura-Takemoto.....	56
4.2.Характеристика диагностики и оценка выраженной атрофии тела желудка	57
4.3.Особенности диагностики и оценки слабой, а также умеренной атрофии в теле желудка.....	58

4.4.Закономерности распространения атрофических изменений в теле желудка.....	64
4.5.Распространенность кишечной метаплазии и дисплазии при хроническом атрофическом гастрите.....	68
4.6.Морфо-функциональные связи при хроническом атрофическом гастрите тела желудка и их оценка в рамках модифицированной классификации Kimura-Takemoto.....	70
4.7.Динамика хронического атрофического гастрита, возможности реализации морфологического контроля.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	87
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Основой современной гастроэнтерологии является максимальное развитие методологии и ранней диагностики рака желудка. Суть этой стратегии заключается в акцентировании внимания на скрининге предраковых болезней желудка и антигеликобактерных мероприятиях [51, 63,73, 75, 79, 80,108,114,152, 177]. В настоящее время наиболее адекватным методом, позволяющим диагностировать предраковую патологию желудка, считается эзофагогастродуоденоскопия с гистологическим исследованием после осуществления биопсии, но эта методика инвазивна и высокочрезвычайно затратна. Охватить необходимое количество населения, подлежащее обследованию, из-за этого существенного недостатка невозможно. Раннее обнаружение атрофии и следующих за ней изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) нужно рассматривать в качестве обязательного условия предупреждения онкопатологии желудка. Осуществление профилактических действий, направленных на установление изменений СОЖ, в частности, атрофии при гастрите, призвано предотвращать канцерогенез в желудке [1-6, 43, 44, 51, 53, 71, 75,77, 108, 134, 234,255,280]. Такая профилактика предусматривает определение соответствующих маркеров, доступных по стоимости и не являющихся инвазивными, что позволит значительно увеличить количество обследуемых пациентов, нуждающихся в профилактике. Лучше всего для этой цели подходят желудочные маркеры, которые можно определить в сыворотке крови [13, 32,39, 68, 75,108, 140, 163, 170, 262]. Для выполнения профилактического обследования предложена «Гастропанель», в которую входят такие маркеры хронического атрофического гастрита (ХАГ), как гастрин-17 (Г-17), характеризующий антральную часть желудка, пепсиноген-1 (П-I), отражающий состояние его тела, а также отношение пепсиногена-1 к пепсиногену-2 (П-I/П-II). Результаты, полученные посредством таких маркеров, позволят выявить ХАГ в скрининговых профилактических обследованиях, а также установить распространённость атрофии СОЖ в популяции. Выявление неинвазивных серологических маркеров атрофии СОЖ имеет

ограниченные диагностические и прогностические возможности. Поэтому на последующем этапе канцеропревенции необходимо применение точных методов диагностики, позволяющих определить степень риска рака желудка и индивидуальный прогноз для каждого пациента. Реализовать такие возможности позволят только совершенные морфологические исследования СОЖ.

Степень разработанности темы

В настоящее время исследователи многих стран уделяют огромное внимание ХАГ, как одному из наиболее распространенных предраковых заболеваний. Актуальность данной патологии связана со значительной распространённостью рака желудка, устойчиво занимающего лидирующие позиции в структуре летальности населения большинства стран. Интенсивно разрабатываются современные методики выявления и диагностики ХАГ. Выделены клинические варианты течения, при которых наиболее высок риск развития злокачественных новообразований желудка. Рядом исследователей ведется работа по изучению всего спектра причин, вызывающих атрофические изменения желудочной слизистой. При этом упор делается на разработку неинвазивных и доступных методов выявления многих патогенетических факторов. С внедрением этих методик появилась возможность проведения массовых скрининговых обследований по выявлению и диагностике атрофических предраковых изменений и заболеваний желудка. На основании полученных новейших данных формируется алгоритм выявления и диагностики ХАГ, стройная система стратификации риска развития рака желудка и эффективные методы профилактических мероприятий. Проведены популяционные исследования, большинство из которых основано на территориальном признаке. Количество факторов, действующих на развитие определенной патологии, в этом случае трудно поддается учёту. Работа по выявлению и изучению ХАГ все еще далека от завершения. Трудность в данном случае заключается в том, что не определены чувствительные и специфичные маркеры атрофии для конкретного желудочного сегмента, не учтены популяции, в которых проводится серологический скрининг данного предракового заболевания.

Возможно, эти трудности связаны с тем, что ограниченную территорию с одинаковыми факторами окружающей среды, на которой проживают несколько различных этносов, найти крайне сложно. Мы для своих исследований выбрали город Черкесск, Карачаево-Черкесской Республики (КЧР), где в одной и той же окружающей среде с одинаковым бытом проживают представители пяти этносов: русские, карачаевцы, черкесы, абазинцы и ногайцы. От специфики таких подходов зависят методические различия обследования пациентов с ХАГ. Кроме того, на следующем диагностическом этапе после серологического выявления атрофии СОЖ принято безальтернативно использовать Сиднейскую систему. Для совершенствования стратификации риска развития злокачественных новообразований желудка необходимо разрабатывать другие новые подходы к диагностике, морфологической оценке и верификации предраковых атрофических изменений СОЖ.

Диссертационная работа выполнена по плану НИР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказская государственная академия» (ФГБОУ ВО «СКГА»). Номер госрегистрации темы диссертации: 121042000068-0.

Цель исследования

Определить особенности выявления и клинико-морфологической оценки ХАГ, а также разработать и обосновать целесообразность использования модифицированной эндоскопической классификации Kimura-Takemoto.

Задачи исследования:

1. Определить целесообразность использования гистологических критериев для диагностики ХАГ в рамках эндоскопической классификации по Kimura-Takemoto.
2. Структурировать морфологические особенности распространения атрофии различной степени тяжести в теле желудка.
3. Выявить возможные закономерности атрофического процесса в СОЖ.
4. Изучить и уточнить возможности верификации степени тяжести

мультифокального ХАГ на основе гистологической картины в биоптатах тела желудка, взятых в соответствии с модифицированной Сиднейской системой и эндоскопической классификации по Kimura-Takemoto, а также на основе серологического маркера П-I.

5. Изучить и уточнить возможности верификации степени тяжести мультифокального ХАГ на основе гистологической картины и серологического маркера Г-17.

Научная новизна исследования

В значительной группе обследованных впервые выполнено представительное исследование выявления распространения ХАГ в теле желудка и антруме.

Впервые осуществлено массовое изучение распространения ХАГ среди русской, карачаевской, черкесской, абазинской и ногайской популяций с использованием разработанных критериев оценки гастрита.

Впервые изучено распространение инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в различных популяциях, проживающих в городе Черкесске КЧР.

Впервые изучен вопрос о возможности гендерных отличий у мужчин и женщин абазин, карачаевцев, ногайцев, русских и черкесов в распространении ХАГ.

Впервые проведен глубокий анализ гендерных различий у пациентов с ХАГ в распространении инфекции *H. pylori* у мужчин и женщин в разных популяционных группах абазин, черкесов, карачаевцев, русских и ногайцев.

Впервые осуществлен скрининговый подход к выявлению и профилактике ХАГ в этнических группах абазин, карачаевцев, ногайцев, русских и черкесов.

Впервые выявлены пять типов развития атрофических изменений в желудке и гистологически подтверждена в 82 % случаев закономерность распространения атрофии от антрального сегмента до кардиального отдела желудка.

Впервые предложена и использована методика гистологической оценки

ХАГ по эндоскопической классификации Kimura-Takemoto среди абазин, карачаевцев, ногайцев, русских и черкесов популяций. Осуществлен анализ целесообразности практического применения такой оценки по предложенной методике.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены новые данные о распространении ХАГ в русской, карачаевской, черкесской, абазинской и ногайской популяциях – основных этносах, проживающих в городе Черкесске КЧР, полученные при массовых исследованиях населения из числа обратившихся с жалобами на диспепсию.

Обнаружены гендерные различия при проведении сравнительного исследования в распространении ХАГ среди карачаевцев, русских, черкесов, абазин и ногайцев, а также инфекции *H. pylori* в разных группах этносов у мужчин и женщин.

В 82 % случаев подтверждена морфологически закономерность распространения атрофических изменений СОЖ в направлении от антрального сегмента желудка до кардиального.

Определены пять патогенетических типов развития морфологических атрофических изменений СОЖ.

Выявлены преимущества в гистологической оценке СОЖ в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto по сравнению с модифицированной Сиднейской системой.

По итогам полученных результатов предложены рекомендации по реализации в практике методологии обследования больных с атрофией СОЖ при гастрите в различных популяциях с учетом этнических особенностей.

Методология и методы исследования

Методология настоящей исследовательской работы основана на стремлении выявить возможные различия в распространенности ХАГ в пяти этнических группах населения города Черкесска. Принципиальная характеристика методологии заключается в подборе этнических групп, максимально од-

народных по воздействию на них внешних факторов окружающей среды и быта при изолированном воздействии генетического фактора, характерного для каждого этноса отдельно. Рандомизация в каждой этнической группе позволила сформировать пять когорт, каждая из которых состояла из случайно отобранных представителей русской, карачаевской, черкесской, абазинской и ногайской национальностей. В данной исследовательской работе учтен фактор этнической принадлежности среди пяти изучаемых национальностей, проживающих в городе Черкесске. При рандомизации учтены также возможные гендерные различия распространенности этой патологии в каждой из пяти этнических групп. В соответствии с научной гипотезой работы и дизайном в исследовании участвовали 2713 человек, проживающих в городе Черкесске, которые были отобраны случайным образом по факту обращения в амбулаторную сеть городских поликлиник. Из их числа на антитесту к *H. pylori* обследованы 2031 человек. Пять групп исследования были сформированы по национальному признаку. Клиническая картина заболевания была изучена в каждой из них по итогам анализа клинической симптоматики. Предварительный серологический диагноз ХАГ верифицировали неинвазивным серологическим методом с помощью тестовой панели «Гастропанель». Пациентам, давшим информированное согласие на дальнейшее инвазивное дообследование, проведено эндоскопическое исследование с забором биоптатов, из них у 169 человек биопсия была взята из шести локализаций поверхности желудка, в соответствии с эндоскопической классификацией Kimura-Takemoto. Все биоптаты были подвергнуты гистологическому исследованию. Для статистической обработки результатов нами был использован Критерий t Стьюдента. Уровень значимости был равен 0,05, что представляет собой ошибочную вероятность $P < 0,05$ и допускается при проводимых научных медицинских исследованиях. Мы использовали данную методику для статистического анализа количественных признаков. Для разности средних при этом определяли достоверность различий. При помощи методов линейной регрессии и корреляции нами были проанализированы количественные

признаки. Определены показатели чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности.

Используя руссифицированный вариант программы компьютерной обработки Primero Biostatistics 4.03 «Биостатистика», осуществили проведение анализа вышеупомянутых критериев оценки с помощью статобработки исследовательского материала.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Морфологическая оценка биоптатов, взятых при гастроскопии в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto имеет преимущества перед оценкой биопсии, полученной в соответствии с Сиднейской системой, при верификации выраженного мультифокального ХАГ.
2. Закономерность распространения атрофии последовательно от антрального отдела до кардиального сегмента желудка, описанная Kimura и Takemoto, подтверждается гистологически в 82 % случаев.
3. Патогенез морфологических изменений при развитии атрофии СОЖ имеет особенности, в результате которых можно выделить пять типов распространения этих изменений по всей площади тела желудка.
4. Наличие или отсутствие атрофических, в том числе выраженных, изменений в биоптатах тела желудка, взятых в соответствии с модифицированной Сиднейской системой, а также уровень серологического маркера пепсиногена-1, не могут точно отражать степень тяжести атрофии СОЖ.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Дизайн исследования построен автором диссертационной работы на основных, определенных им, положениях. Диссертант самостоятельно осуществил анализ современной литературы по искомой проблеме. Отбор испытуемых для исследования проведен им лично, курация больных и наблюдение в течение всего времени также были осуществлены лично автором диссертационной работы. Параллельно диссертантом проведено анкетирование, при

его участия проведены все лабораторные, инструментальные методики, кроме того, им дана аналитическая оценка результатов обследования и лечения. Непосредственно автором результаты фиксировались в индивидуальных картах больных и компьютерной базе данных. Самостоятельно диссертантом выполнены систематизация полученного клинического материала и статистическая обработка результатов.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику и учебный процесс

Результаты работы внедрены в практику РГЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», медицинского центра ФГБОУ ВО «СКГА». Материалы диссертации используются в преподавании на кафедре пропедевтики внутренних болезней и кафедре внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «СКГА».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов обеспечена выбором и использованием доказательных методик исследования. Отбор используемых диагностических, скрининговых методов обоснован большим количеством отечественных и зарубежных литературных источников. Кроме того, в исследование включено большое количество пациентов, группы которых формировались с учётом рандомизации, критериев включения и исключения. В работе применено современное лабораторное и другое диагностическое оборудование. Для статистической обработки полученных данных применены качественные программные и математические ресурсы.

Основные итоги исследования по диссертации были доложены на XIV Конференции гастроэнтерологов Юга России «Лечение, профилактика и реабилитация больных с заболеваниями органов пищеварения» (Кисловодск, 2015); Казанской школе терапевтов, посвящённой 160- летию со дня рождения Н.А. Засецкого (Казань, 2015); Международной конференции «Астана – Гастро - 2015» (Астана, Республика Казахстан, 2015); 12-й науч-

но-практической конференции врачей КЧР с международным участием «Современные проблемы клинической медицины» (Черкесск, 2016).

Апробация работы осуществлена на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВО «СКГА».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 - в журналах и изданиях, которые рекомендованы ВАК МОН РФ для публикации итогов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ, ДИАГНОСТИКЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) человека, опухоли желудка занимают одну из лидирующих позиций. Каждый год во всем мире фиксируют более восьмисот тысяч новых эпизодов рака желудка, и ежегодно болезнь завершается смертельным исходом более чем у шестисот тысяч человек [1,25,70,172,185].

В начале двадцать первого века количество выявленных онкологических больных в России достигает 45-49 тысяч в год, т.е. в среднем фиксируется тридцать три с половиной эпизода на сто тысяч человек. Ежегодно умирает около 35 тысяч человек, выживаемость от болезни составляет около 15-20 % [26,29,31,43,77].

В нашей стране ЗНО желудка устойчиво находятся на втором месте среди разных онкологических болезней у лиц мужского пола и на третьем месте – у лиц женского пола [29,43,63,80,90]. Заболеваемость мужчин раком желудка примерно в два раза выше, чем у женщин, что, вероятно, обусловлено протективным действием эстрогенов у последних [161]. Следует иметь в виду, что заболеваемость ЗНО желудка увеличивается с возрастом, но речь не идёт о том, что возраст представляется независимым условием повышенного риска для рака желудка, он является только суррогатным маркером [177].

Формирование ЗНО желудка последовательно проходит цепь дискретных морфологических этапов (это принято называть каскадом Корреа): банальный гастрит — гастрит с развитием атрофии — тонкокишечной метаплазии — толстокишечного образца метаплазии — дисплазии, которая прогрессирует в рак *in situ*, что в последующем завершается инвазивным раком. Все эти события происходят на протяжении двадцати — тридцати лет [139,141, 152, 184,193,198, 250].

Мировая гистологическая наука представила несколько современных классификаций ЗНО, из которых наиболее часто применяют классификацию Общества гастроэнтерологической эндоскопии из Японии (JES), а также классификацию Lauren, который в тысяча девятьсот шестьдесят пятом году разделил диффузный, кишечный и смешанный варианты гистологического проявления рака желудка, при этом отметив, что агрессивность новообразования определяется её гистотипом [209].

Диффузный и кишечный варианты гистологического типа злокачественного новообразования желудка тесно взаимосвязаны с геликобактерной инфекцией, роль которой в этиологии злокачественного перерождения СОЖ в современном понимании не подлежит сомнению. У многих пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями желудка кишечного типа, которым делали гастрэктомию, в неизмененных участках СОЖ находили *H. pylori*. Среди страдающих злокачественными новообразованиями желудка диффузного образца *H. pylori* определяли гораздо реже, однако это не исключает полностью её роль в канцерогенезе данного гистологического типа РЖ [158].

Кишечный тип ЗНО желудка в большинстве случаев связан с кишечной метаплазией, в процессе которой происходит замена дифференцированного эпителия желудка на кишечный эпителий, и при этом изменяется фенотип клеток СОЖ, что представляет собой результат хронического воспаления [187]. Третий вариант метаплазии неполного кишечного типа СОЖ связан с повышением риска появления ЗНО желудка кишечного типа [225, 286].

Раку предшествуют процессы, которые обозначаются как предраковые. Для образования предопухолевых болезней желудка очень важно, в каком состоянии пребывает желудочная секреция, патология которой в основном обусловлена морфологическими изменениями, в частности, развивающейся атрофией СОЖ, связанной с уменьшением количества главных секреторирующих желудочных желез и дисрегенерацией в СОЖ [2,35,61,114,150,218]. Воспалительный процесс, а также дистрофические нарушения отражаются на

функции как обкладочных, так и главных клеток, что в результате приводит к снижению образования соляной кислоты, а также выделения пепсиногенов [28,161], а вышеуказанные клеточные образования при атрофических процессах заменяются на мукоциты [23,103].

К главным предраковым состояниям причисляют хронический гастрит, который регистрируется у 50-80 % населения планеты [24,35,60, 94,109,115]. Изменения, которые трактуются как атрофические и появляются в СОЖ, могут обнаруживаться в 5 % эпизодов у лиц в возрасте до тридцати лет, в 30 % - от тридцати одного до пятидесяти лет, в 50-70 % эпизодов - у людей старше пятидесяти лет [64,83,106].

В наше время главная этиологическая роль при появлении воспалительных процессов СОЖ отводится *H. pylori* как патоморфологической основе разных вариантов желудочных нарушений. *H. pylori* непосредственно не может вызвать рак желудка, но провоцирует реакцию воспаления СОЖ, в результате чего в ней развивается определенная последовательность молекулярно-биологических и морфологических отклонений, следствием которых становятся мукозальные атрофические нарушения желудка, возникновение дисплазии/неоплазии эпителия, а в дальнейшем и ЗНО желудка кишечного типа [3,132,137,157,164,166,178,188,197,199,201,222,234,243,244,251,254,255, 259,275]. Вследствие лечебных мероприятий, при наступлении эрадикации *H. Pylori*, уменьшается уровень воспалительных и атрофических процессов в мукозальном слое желудочного антрума, но при этом метаплазия кишечного типа удерживается на прежнем этапе [137,199,201,272]. Восстановление пролиферативных процессов в результате лечебных мероприятий при наступлении эрадикации *H. pylori* в антруме происходит быстрее, чем в теле желудка [178], и случаев рецидивирования рака не отмечено [189].

Доля инфицированных членов популяции выше в менее развитых странах (80—90%), в более развитых странах она составляет около 50%. С учетом этих данных, *H. pylori* причастен к развитию половины эпизодов ЗНО

желудка в мире (55% в менее развитых государствах, 42% в целом) [132, 188,251].

Тем не менее, было бы ошибкой считать, что все опухоли желудка вызывает *H. pylori*. Результаты последних исследований показывают, что новообразования, которые выявляются в проксимальном отделе желудка и составляют до 50% всех желудочных злокачественных образований, не связаны с *H. pylori*. Так, в Норвегии выявлены положительная коррелятивная связь между *H. pylori* и некардиальными ЗНО желудка и отрицательная коррелятивная связь между *H. pylori* и кардиальными ЗНО желудка [255].

Следует отметить, что существенная роль в проявлении гипохлоргидрии, вызванной *H. Pylori*-инфекцией, и рака желудка принадлежит значительному синтезу провоспалительного цитокина IL-1 β , который может тормозить желудочную секрецию и моторику. Однако, нельзя исключить участие в процессе интерлейкина-6, интерлейкина-8 и туморнекротизирующего альфа (TNF- α), синтез которых активизируется *H. pylori*, в провоцировании гипохлоргидрии. Полиморфизм генных аллелей, кодирующих цитокины, которые тесно связаны с ЗНО желудка кишечного типа, варьирует в различных популяциях [46,65,92,128,129,223].

Некоторые авторы особо отмечают, что необходимо учитывать факт наличия ЗНО желудка, при которых отсутствует причинно-следственная связь с геликобактерной инфекцией. Следует отметить, что ЗНО желудка проксимального желудочного сегмента и ЗНО желудка, сопровождающиеся атрофией диффузного характера с локализацией в теле этого органа, сочетаются с пернициозной анемией [176].

Обращает на себя внимание проблема выявления гастрита с атрофическими изменениями, поскольку он является важной точкой приложения в плане канцеропревенции и вызывает значительный исследовательский интерес, т.к. в практической деятельности раннее установление ЗНО желудка происходит нечасто, и поэтому во всем мире доступной альтернативой стала широкая детекция заболеваний желудка на предраковом этапе и соответ-

ствующих изменений СОЖ [152,174]. В современной гастроэнтерологии основными заболеваниями, носящими предраковый характер, считают гастриты с атрофическими мукозальными изменениями, а также геликобактерное поражение желудка. К изменениям, которые трактуют в качестве предраковых, относят кишечную метаплазию (КМ) и желудочную дисплазию эпителия [2, 8, 35, 37, 43,51,52,61,62,80,96,114,130,151,171,174,180,202,204,205,228, 255, 276, 277]. Сущность кишечной метаплазии заключается в том, что эпителиальные клетки желудка вытесняются и заменяются на клетки, гистологически представляющие кишечный эпителий. Наблюдаются же такие метапластические нарушения при наличии гастрита с атрофическими изменениями и, аналогично, при наличии ЗНО желудка кишечного типа почти в 100 % эпизодов, в случаях с язвами желудка - в 80-100%, в случаях с дуоденальными язвами - в 47-50% эпизодов [17,43,53].

Гастрит с хроническим воспалительным процессом может быть установлен у 50-90% взрослого населения [24,37,55,94,115]. Характерно обнаружение нарушений в эпителиальном слое желудка атрофического характера, при этом у 5% пациентов в возрастном интервале до тридцати лет, в 30% эпизодов – у лиц в возрасте от тридцати одного года до пятидесяти лет и в 50-70% эпизодов - у людей старше пятидесяти лет [46,64,149,246]. Продолжительно протекающий в тканях желудка патологический процесс воспалительного характера, детерминированный разнообразными этиологическими воздействиями, способствует развитию глубочайших повреждений с дистрофическими и атрофическими превращениями желудочного эпителиального слоя с вероятностным ростом дисплазии и процессов энтеролизации [83,106].

У больных, страдающих гастритом тела желудка с изменениями атрофического характера в желудке, злокачественные образования последнего развиваются в пять раз чаще, чем у остальных людей, при антрум-атрофическом поражении желудка риск заболевания злокачественными новообразованиями возрастает до двадцати раз. Наиболее важная информация заключается в том, что в случае сочетания диффузного поражения желудка

атрофическим процессом, вовлекающего как тело желудка, так и антральный отдел, его вероятностная характеристика злокачественной малигнизации заключается в 90-кратном росте [12,177]. Исходя из вероятностной характеристики развития карциномных процессов в желудке, добавление к рискам в результате атрофических процессов канцерогенного фактора в лице геликобактериоза увеличивает таковой дополнительно ещё в 4-6 раз [116,178,188,251].

Увеличению риска развития злокачественных новообразований желудка способствует сочетание предраковых состояний с предраковыми изменениями. В цифрах это выглядит следующим образом: в 26 раз - при умеренной и в 132 раза - при тяжелой дисплазии желудочного эпителия соответственно [101].

Хорошо известно, что если геликобактериоз и атрофическое поражение отсутствуют, канцерогенез в желудке не происходит. Следует отметить, что риск образования ЗНО желудка возрастает параллельно выраженности атрофических поражений [44]. Ряд исследователей считает, что после появления гастрита с атрофическими изменениями и развития метапластических изменений прогрессирование канцерогенеза приобретает необратимый характер [287].

Степень тяжести, выраженность, территориальная распространённость атрофического поражения СОЖ играют первостепенную роль в прогностических оценках желудочного канцерогенеза [101,133]. И это достаточно отражено в новой трактовке стадийности атрофических процессов - OLGA [93,100,101,234].

R. Genta (2000) точно охарактеризовал такое явление, как атрофическое желудочное поражение. Под этим процессом следует понимать утрату желудочных желез, которая носит необратимый характер и сопровождается замещением этих желёз метаплазированным эпителием, а также фибротической тканью. Составные части «структурной перестройки» являются результатом видоизменённой дисрегенераторной перестройки структуры недиффе-

ренцированных клеток. Данные клетки эпителия желез считают стволовыми клетками, являющимися родоначальниками всех других разновидностей клеточных структур поверхностного эпителия и эпителия желёз [2,6,70,179,227]. В международной классификации заболеваний десятого пересмотра все варианты атрофических изменений желудка трактуются такой нозологической формой, которая называется ХАГ (К.28.4).

Известно, что желудочное атрофическое поражение является мультифакторным заболеванием. Существует много причин, которые могут индуцировать его. Возникновение атрофических изменений в желудке происходит в результате патологического процесса или определенных возрастных инволюционных изменений, иногда выделяют генетически обусловленную желудочную гипо- или атрофию.

Наиболее частыми этиологическими факторами желудочного атрофического поражения представляются геликобактериоз и аутоиммунное поражение при гастрите, последний регистрируется довольно редко [18,107,148,213,218]. *H. pylori*, находясь на эпителии желудка, приводит к хроническому геликобактерному поверхностному гастриту. Продолжительное время геликобактерный патологический процесс со временем трансформируется в гастрит атрофический, если не провести лечение. Часто в случае геликобактерного поражения атрофия развивается при инфицировании конкретными *Cag A*- и *Vac A*-штаммами. Атрофическое поражение на протяжении длительного времени не проявляется клинически [177]. Исходя из вышеизложенного, такой диагноз болезни желудка является, скорее морфологическим, нежели клиническим. Морфологически атрофия проявляется снижением количества работающих узкоспециализирующихся клеток желудка (главных, обкладочных и добавочных). В частности, признаком атрофического гастрита становится кишечная метаплазия [8].

О.Я. Бабак [5] отмечает, что естественное протекание атрофического гастрита происходит по двум главным вариантам. Первый вариант - длительно существующий гастрит способствует существенному снижению желу-

дочного кислотообразования, что требует заместительной терапии и, если ее не оказать, разовьются пищеварительные нарушения. Вторым вариантом, когда в результате геликобактерной инфекции, которая персистирует в желудке, происходит сбой желудочного обновления, и в результате появляются клетки-мишени для воздействия на них канцерогенных веществ. В результате появляются клеточные мутации. Детям и подросткам, вероятно, более присущ первый вариант с последующим снижением желудочного кислотообразования.

В соответствии с Хьюстонской модификацией [1996 г.] классификации, принятой в австралийском городе Сиднее в 1990 году, описывают 3 вида гастрита: гастрит без атрофического поражения, гастрит с атрофическим поражением и особые формы гастрита [245]. Атрофический гастрит может наблюдаться во всех отделах желудка или в каком-то одном из них. Поэтому описывают мультифокальный или пангастрит (отдельно тела желудка и антральный). В различных отделах желудка функциональные, а также клинические формы проявления атрофии могут быть различными [56]. Функционирующая СОЖ в теле, являющаяся его основной функциональной составляющей, имеет 3 популяции клеток: добавочные - образуют слизь и муцин, париетальные - синтезируют соляную кислоту, и главные - синтезируют пепсины [106]. В атрофический процесс могут включаться как все железы, так и отдельные виды клеток. Так, имеются формы аутоиммунного гастрита, повреждающего только париетальные клетки. Процесс атрофии желез заключается в снижении количества клеток, образующих пепсины, и клеток, синтезирующих соляную кислоту [28,50,161,236]. В процессе атрофии эти специализированные клетки заменены на мукоциты [8,23,103]. Хронический атрофический гастрит может проявляться диффузной и очаговой патологией СОЖ [122].

Атрофические поражения желез тела желудка в ряде случаев компенсируются за счет увеличения объема желудка, повышения высоты складок,

гипертрофии желудочного антрума и размножения париетальных клеток в строме этого отдела желудка [50].

Таким образом, учитывая существование множества этиологических факторов и морфофункциональных атрофических изменений, следует сказать, что диагностическая формулировка в форме хронического атрофического гастрита является собирательным понятием, которое не отражает реальную ситуацию структурной и функциональной организации желудка [50].

Атрофические поражения антрума отмечены практически у всех пациентов, из них: поражения тела желудка — у половины исследованных больных (51,5 %) и в существенно в меньшей степени — поражения в области кардии (23,8 %) [100], и это убедительно доказывает, что атрофические поражения желудка происходят в направлении кардиального отдела желудка, беря своё начало в антруме [43,149].

По мере снижения количества желудочных желёз выделяют тяжёлую степень атрофии — потеря более 60% желез, умеренную — потеря 30—60% желез и лёгкую — менее 30% желез [101,272]. Эпителиальные железистые клетки, которые сохранились, подвергаются дисрегенераторным изменениям. В 50% случаев поражение желудка атрофическим процессом сопровождается структурной перестройкой СОЖ - метаплазией кишечного образца, фундальной железистой метаплазией пилорического отдела, метаплазией ворсинчатого или панкреатического типа, а также эпителиальной дисплазией или неоплазией [210,255].

Атрофические желудочные поражения отличаются такой характеристикой, как снижение количества желез, однако диагностировать ее очень тяжело, особенно в антральном отделе, так как пока нет четких критериев плотности желез в этом отделе в норме [210]. Кроме этого, диффузная воспалительная инфильтрация, зачастую сопровождающая атрофические изменения, способна раздвигать железы, тем самым вызывая обманчивое впечатление о наличии атрофических изменений. Морфологическим критерием атрофии считают потерю желудочных желёз, носящую необратимый характер, с

последующей заменой метаплазированными эпителиальными клетками или фибринозной тканью. При этом механизмы повреждения никакой роли не играют. Кроме того, СОЖ способна к регенерации и может регрессировать от атрофических поражений до первичной структуры или попадать под влияние адаптивных регенераторных изменений. Если же разрушенные структуры не способны к регенерации, то вместо них появляются фибробласты или экстрацеллюлярный матрикс. Другим путем развития атрофии является появление метапластического эпителия [2,53,100,137,265,266].

Из-за выраженного уменьшения физиологической секреторной способности желудка при поражении атрофическим процессом главным синдромом является синдром диспепсии в сравнении с гиперацидным гастритом, в котором превалирует синдром боли.

1. Диспептический синдром проявляется ухудшением аппетита, тошнотой, отрыжкой воздухом или тухлой пищей. Люди испытывают чувство тяжести, появляются неприятный запах изо рта, появляется привкус во рту неприятного характера, переполнение желудка, слюнотечение.

2. Синдром бактериального избыточного роста довольно часто регистрируют в клинической практике. Его возникновение связано с нарушением бактерицидности соляной кислоты. У людей наблюдаются непереносимость молочных продуктов, урчание, вздутие живота, неустойчивый стул, в дальнейшем наступают снижение индекса массы тела и развивается анемия.

3. Синдром анемии взаимосвязан:

а) с изменением всасывания витамина В12 вследствие уменьшения образования Кастла - фактора;

б) с процессами всасывания железа (восстановительными процессами из трехвалентного железа до двухвалентного под влиянием желудочной кислотности);

в) с анемией фолиеводефицитной, которая возникает вследствие кишечных дисбиозов.

4. Может отмечаться болевой синдром, который связан не со спазмом гладкой мускулатуры, а с перерастяжением желудка в результате нарушения его эвакуационной способности. Болевой синдром имеет тупой, ноющий характер, возникающий после приема пищи, не имеет четкого местоположения.

5. Дистрофический синдром, вызванный гипополивитаминозами (Д,А,С,Р), а также дефицитом белка в результате нарушения переваривания белков.

У больных людей обнаруживают: атрофичный «полированный язык», регистрируют при обострениях густой белый налет на языке, болезненность отсутствует. Секреция постепенно уменьшается, вплоть до ахлоргидрии. Довольно часто возникает сопутствующая патология: энтероколит, холецистит, панкреатит [50].

У детей атрофические желудочные поражения не характеризуются специфичностью. Они обнаруживаются в виде гипо- и ахлоргидрии только у взрослых больных при ярко-выраженной патологии, связанной с желудочными повреждениями атрофического характера. Тем не менее, атрофические и преатрофические нарушения в виде фиброза СОЖ регистрируют уже в детском возрасте, в это время фиброзные процессы (25% в корпусе желудка и 43% в антруме) значительно превалируют над частотой атрофических явлений (1,5% в корпусе и 9% в антруме). В детском возрасте атрофический гастрит располагается в основном в антральном отделе желудка (9%), а у взрослых - в обоих отделах желудка (42%) [56,98]. Некоторые исследователи полагают, что гастриты с развитием атрофии в детском возрасте не могут встречаться, так как у этих пациентов имеет место заболевание на доатрофической стадии [19].

Ранее исследователи считали, что для возникновения атрофического гастрита необходимы десятилетия [106,148]. В настоящее время авторы отмечают тот факт, что поражения атрофическим процессом у пациентов начинают происходить уже через два года, а через десять лет диагностируются уже у 43 % пациентов. Многие исследователи полагают, что атрофический

гастрит - нередкое явление уже в детском возрасте. Так, у детей, страдающих хроническим гастритом, в антруме такие нарушения регистрируют в 28 % случаев, а в теле желудка - в 14 % [10,47]. По данным других исследователей, всего лишь 5% эпизодов составляет атрофический гастрит в детском возрасте. У взрослых людей распространённость этого заболевания изменяется в большом интервале - от 30 до 70% [50,64]. К сожалению, механизмы патологического характера, влияющие на атрофическое прогрессирование процесса, и место, которое в этом занимает геликобактериоз, крайне недостаточно изучены на данном этапе.

С увеличением возраста пациентов возрастает формирование желудочной атрофии [10]. При этом атрофическое поражение тела желудка у женщин встречается чаще, чем у мужчин [108].

При геликобактерном гастрите очень важно отличить атрофическое поражение истинного характера от такого поражения ложного характера. В ситуации, когда воспалительная инфильтрация существенно снизилась или исчезла, и железы приблизились друг к другу, подобное заключение отвергается. В случае, когда соединительнотканые прослойки воспалительного инфильтрата и желудочные железы сохраняются раздвинутыми, говорят об истинной атрофии [2]. Отличительную черту ложной и истинной атрофии необходимо выделять не только для обеспечения «чистоты диагноза», но и для того, чтобы, основываясь на практической значимости, иметь возможность описать предраковое состояние, которому соответствует только истинная атрофия [101].

Снижение заболеваемости ЗНО желудка в определённых странах является результатом ослабления влияния геликобактериоза как самого частого и распространённого этиологического агента, приводящего к атрофическим поражениям желудка. Например, отчётливый эффект прослеживается на протяжении десяти лет в Бельгии благодаря осуществлению эрадикации всего населения.

Тем не менее, результаты по изучению обратимости атрофических процессов, метапластических и диспластических процессов в зависимости от эрадикации геликобактериоза противоречивы. Некоторые исследователи не обнаружили изменений в динамике желудочного поражения атрофического характера в сроки от 6 до 18 месяцев после лечения [153,192]. Другие авторы предполагают, что эффективная эрадикация позволит существенно уменьшить риски канцерогенеза [203]. Третьи считают, что процесс обратимости атрофических изменений СОЖ свойственен исключительно телу желудка, но не характерен для антрума. Уровень процессов обратимости находится в полной зависимости от локализации и выраженности атрофических поражений [239,279]. Однако даже за такой короткий срок наблюдения подтверждено, что атрофия в принципе обратима, но нужен более длительный срок наблюдения, чтобы подтвердить регресс атрофии [40].

Интересны данные о соотношении таких факторов, как наследственно-генетические с гастритическими процессами хронического характера [103,105]. Описана взаимосвязь Lewis - системы крови с различной патологией, так как антигены данной системы принимают участие в индуцировании ответа соответствующих реакций при воспалении [77,97].

Хронические желудочные атрофические поражения выявляются среди 90% пациентов, имеющих ЗНО желудка. Это свидетельствует о необходимости своевременно выявлять такие поражения в качестве стратификации риска рака желудка [7,16,35,36,37,134,163,215,261,266,270].

Оптимальным стандартом детекции атрофических изменений СОЖ представляется гастробиопсическое исследование морфологии желудка, хотя такой метод детекции не абсолютен, т.к. морфологическая оценка гастробиоптата характеризует очень малую часть желудочной территории. Поэтому в случае очагового характера желудочных атрофических изменений СОЖ выводы зачастую могут оказаться ошибочными [68]. Помимо этого, процесс взятия биоптата при эндоскопическом обследовании с последующей гистологической его обработкой весьма трудоёмкий. Один – два и даже пять –

шесть биоптатов, по Kimmura-Takemoto, не в состоянии представить полную картину очагового неравномерного процесса [33,73].

Следует отметить, что современное гастроскопическое оборудование позволяет достаточно точно определить такие поражения, как атрофическое, а также метаплазию, дисплазию и ранние злокачественные образования с чувствительностью 90%, специфичностью 96% [126].

Обнаружение достоверных маркеров имеет большое значение. Они должны быть недорогими, доступными и неинвазивными, а следовательно, удобными для применения в обследованиях больших групп пациентов [22]. Наиболее эффективный способ борьбы с данной проблемой - это диагностика изменений в СОЖ при помощи методики серологических исследований - биохимических анализов на маркеры в крови, отражающих состояние тела и антрума желудка [108,140,249,280]. Серологическая детекция желудочных атрофических изменений СОЖ базируется на морфологических и функциональных связях при таких повреждениях.

Для определения атрофического гастрита используют лабораторные серологические методы:

1. В последнее время наибольшую популярность приобретает способ исследования содержания в крови П-I, П-II и Г-17, которые представляют собой маркеры атрофических изменений СОЖ как тела желудка, так и антрума. Данный малоинвазивный метод способствует выделению нескольких вариантов гастрита с атрофическими изменениями в теле желудка и антруме. П-I и П-II образуются железами желудка, которые составляют главные клетки. В дальнейшем они преобразуются в протеолитический фермент пепсин. Уменьшение уровня П-I коррелирует с уменьшением числа клеток, которые определяются как главные при атрофических изменениях. Измерение количества П-I и П-II, а также коэффициента соотношения их в крови применяют в качестве методики скрининга для обнаружения атрофических и злокачественных изменений. Данный метод обладает относительно небольшой чувствительностью и специфичностью - соответственно 84,6 и 73,5% [10,106].

Другие исследователи считают данный метод достаточно точным, достигающим 80-90 % [43,84,161,200,259]. В то же время имеются публикации о трудностях серологической детекции атрофических изменений в желудке [158,260].

2. Детекция антител к париетальным клеткам желудка, а также антител к внутреннему фактору Кастла в крови. Известно, что антипариетальные антитела действуют против микросомальных структур париетальных клеток желудка. Регистрируют положительный тест у 95% больных с пернициозной анемией, несмотря на то, что специфичность теста маленькая. Антипариетальные антитела имеются у 25-30% лиц, страдающих аутоиммунным тиреоидитом. Кроме того, антитела к внутреннему фактору Кастла могут обнаруживаться у 3-6% людей, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом, а также гипертироидизмом.

Количество предшественников пепсина в крови взаимосвязано с секреторной пептической желудочной функцией, а также с тяжестью нарушения слизистой желудка, что обязательно подтверждалось морфологически [256]. Поэтому важной стратегией диагностики в гастроэнтерологической практике стало применение серологических воспалительных и атрофических желудочных маркеров: П-I, П-II и Г-17, антигеликобактерных антител [13,21,33,60,68,71,74,75,77,99,108,123,160,183,217,220,221,232,245,249,253,262,268,282,286].

Г-17 продуцируется G-клетками антрального отдела желудка и при возникновении патологического атрофического поражения в антруме содержание гастрина снижается. При наличии патологического процесса, характеризующегося атрофическими изменениями в теле желудка и при его отсутствии в антруме, уровень маркера - Г-17 увеличивается в результате реализации обратной связи (отрицательной), контролирующей продукцию кислоты путём Г-17 [84,161,200,259].

Пепсиногены являются функционально неактивными белками или, иначе говоря, они - родоначальники пепсина, который формируется из них

при присутствии желудочной соляной кислоты. Значительное количество его продуцируется внутрь желудочного просвета, но примерно 1% от общего количества поступает в кровь, хотя механизм данного процесса неизвестен [252]. В организме человека образуются оба предшественника пепсина: П-I и П-II. Они отличаются между собой молекулярной массой, физической конформацией молекул, последовательностью аминокислот, антигенными детерминантами. П-I продуцируется железистыми клетками таких топографических образований, как дно и тело желудка. Количество образующегося П-I в 3-4 раза больше, чем П-II, а его содержание в крови отражает состояние железистого аппарата желудка в функциональном и морфологическом аспектах [200]. Оба пепсиногена можно определить в желудочном секрете, а также в человеческой крови. В норме в моче регистрируется только П-I [66,67,104].

П-II продуцируется во всех желудочных сегментах, а также в 12-перстной кишке. При возникновении ХАГ тела желудка наблюдается уменьшение сывороточного уровня П-I и уменьшение коэффициента отношения П-I/П-II. Разработана последовательность серологической диагностики разных видов ХАГ с учетом местонахождения нарушения по результатам детекции описанных выше параметров [84,161,200,259].

За последнее время с целью неинвазивной детекции состояния СОЖ, была создана так называемая «Гастропанель» (Biohit, Финляндия), с помощью которой выполняется параллельная оценка результатов определения сывороточного П-I, П-II и их соотношения, а также концентрации Г-17. Данный комплекс тестов является «панелью биомаркеров» и позволяет оценить степень атрофических изменений в различных отделах желудка при наличии или отсутствии антигеликобактерных антител. Так, при прогрессировании атрофии СОЖ тела желудка будет наблюдаться снижение содержания П-I и отношения П-I/П-II. Низкое плазменное количество Г-17 и П-II позволяет идентифицировать пациентов с атрофическим антральным гастритом. Уменьшение всех составляющих «Гастропанели» – свидетельство мультифокальной атрофии, а низкое содержание П-I в сочетании с увеличенной кон-

центрацией Г-17 предполагает наличие изолированного фундального атрофического поражения [57,71,73,75,76,104,161,163,211,219,238,258]. В качестве критерия атрофии производителем «Гастропанели» считается количество П-I < 25 мкг/л [289,290].

Достоинством тестовой панели «Гастропанель» следует считать возможность обнаружения антител к *H. Pylori* - микробам, способным спровоцировать возникновение желудочных поражений, имеющих свойство инициировать атрофические, метапластические, диспластические процессы, в результате которых возможно появление канцерной желудочной инвазии [41], а также привести к их прогрессированию.

Такие характеристики методики серологической детекции, как специфичность и чувствительность в случае выявления атрофических изменений СОЖ, составляют, соответственно, 71-97% и 86-100% [13,58,81,161,162,271].

Другие исследователи отмечают, что в сравнительных исследованиях маркеров серологической детекции атрофических изменений СОЖ и «золотого» гистологического стандарта относительно желудочного антрального сегмента чувствительность составила 91 %, специфичность – 100 %, положительное прогностическое значение - 100%, отрицательное прогностическое значение - 85%, относительно тела желудка - соответственно, 100, 98, 67 и 100 %, касаясь поражений мультифокального типа - 65, 99, 93 и 92 % [32].

Характерная корреляция выявляется между количеством П-I и уровнем секреции желудочной кислотности, снижение его меньше 25 мкг/л в 96,7% сопровождается желудочной гипоацидностью, а в 93,3% сопутствует фундальный атрофический гастрит. Такая же зависимость наблюдается между Г-17, если он меньше 2,5 пмоль/л, а постпрандиальный — меньше 5 пмоль/л, это отражает корреляцию между ним и антральным атрофическим поражением, соответственно, в 83,3 и 94,4% эпизодов [81].

Позиция европейских исследователей состоит в том, что они приняли за критерий корпусной желудочной атрофии количество определяемого в крови сывороточного П-I меньше 25 мкг/л, в Японии – меньше 70 мкг/л

[13,289,243]. По данным японских исследователей, пациенты с положительным сывороточным пепсиногеновым тестом (П-I ниже 70 мкг/л, соотношение П-I/П-II менее трёх) рискуют заболеть ЗНО желудка в течение 14 - летнего срока в четыре раза чаще, нежели представители популяции, не имеющие данной патологии. Кроме того, в Японии определение содержания в крови П-I для диагностики ХАГ уже вошло в скрининговые исследования [217].

В педиатрической гастроэнтерологии также, как и у взрослых пациентов для диагностики ХАГ актуально исследование Г-17 и П-I в крови. Результаты исследований иностранных, а также российских учёных подтверждена информативность данных показателей в отношении наличия атрофических изменений СОЖ [10,14]. Величины основных показателей, характерных для фундальной атрофии, увеличиваются с возрастом. Напротив, с возрастом невысокое количество Г-17 встречается реже [238]. Низкий уровень П-I отличался определённой связью с возрастными характеристиками пациентов: атрофические изменения СОЖ имели место у 7,4% среди обследованных в возрасте до шестидесяти лет, у 10,5% — в возрасте шестьдесят один – семьдесят лет и у 16,5% лиц старше семидесяти лет [136].

Известный факт – у мужчин заболеваемость ЗНО желудка в два раза выше, чем у женщин, что, вероятно, обусловлено протективным действием эстрогенов у женщин [161]. В большинстве опубликованных результатов гендерных отличий в различных возрастных группах уровня пепсиногена не обнаружено. Имеется предположение о возможности гендерных и возрастных отличий на количество П-I, П-II и отношение П-I к П-II, что могло бы служить основанием для различия в подходах к интерпретации и разработке норм при атрофических изменениях СОЖ, а также ЗНО желудка. Имеются данные о превышении количества П-I среди мужских особей по сравнению с женскими, но нет похожей закономерности в случае с П-II и отношением П-I и П-II. Хотя количество П-I и отношение П-I/П-II у мужчин было больше, в тоже время уровень Г-17 – был меньше по сравнению с женщинами [76].

Следует отметить, что серологическим методом точно регистрируется атрофия СОЖ выраженной степени, а умеренная степень таких изменений выявляется несколько хуже. Детекция легких степеней атрофических изменений СОЖ при помощи серологических маркеров не представляется возможной ввиду того, что при этом обнаруживается относительно большое количество П-І, что не существенно отличается от подобных показателей при отсутствии атрофии.

Необходимо учитывать две главные причины, которые приводят к подобной ситуации. Во-первых, слабые проявления атрофии тела могут не вызывать тяжелые функциональные нарушения с уменьшением продукции пепсиногенов. Во-вторых, Н. pylori синтезирует аммиак, который активизирует секреторные клетки слизистой желудка, а ее цитотоксические факторы способствуют повреждению клеток и увеличению количества сывороточного П-І. Подобные изменения также могут формировать ложно-отрицательные результаты [58,74,158,161,195,200,257,259,260]. Следует обратить внимание на то, что при использовании таких методологий в профилактическом смысле имеется в виду выявление выраженных изменений атрофического характера как основного предвестника злокачественных новообразований [74,161,200,259].

В ходе десятилетнего динамического наблюдения пациентов с выраженными атрофическими желудочными поражениями наличие продуцируемого и количества в крови П-І было неизменным, а вот антигеликобактерные антитела у 23% наблюдаемых отсутствовали к концу исследования [269]. Но после проведения терапии эрадикации содержащиеся в крови концентрации П-І снизились [82]. Ранее, в рекомендуемом финскими исследователями алгоритме проведения скрининга, такие факторы, как лечение и его воздействие на П-І не учитывались [74,161].

Если говорить о корреляции между частотой изменений СОЖ атрофического характера и ЗНО желудка, то такая положительная корреляция ни у кого сомнений не вызывает. Распространенность выраженных изменений

СОЖ атрофического характера в США и западноевропейских странах составляет 3–5% , и это сопровождается незначительной заболеваемостью ЗНО желудка [73]. Тем не менее, не все соглашаются с такой позицией, что порождает дискуссию. Следует отметить, что в некоторых африканских и азиатских странах со значительной инфицированностью населения геликобактериозом распространённость ЗНО желудка достаточно невысокая [194,226,237]. У некоторых авторов вызывает вопросы несоответствие распространённости отдельных компонентов каскада *Correa* у афроамериканцев США. Так, например, 86% распространённость атрофических поражений не согласуется с 14-процентной метаплазией и 7-процентной распространённостью рака желудка [190].

Исследования ряда авторов свидетельствуют о значительной распространённости геликобактериоза в России. В среднем, такая распространённость находится в пределах 90,0% (89,7% - мужчины и 90,3% - женщины). В Москве эти показатели находятся на уровне 88,0% [88]. В возрастной когорте лиц младше 45 лет геликобактериозом болели 77,2%, в когорте старше 45 лет - 91,4%. Из анализа этих данных можно заключить, что в более молодых когортах распространённость геликобактериоза меньше, чем в старших.

В Хакасии инфекция *H. pylori* регистрировалась у 95,4% европеоидов и у 95,2 % хакасов [38,111,117]. Частота *CapA*-штаммов *H. pylori* у населения Восточной Сибири составляла 36,5% среди коренных жителей Хакасии, 43,8% - среди эвенков, 60,1% - среди тувинцев и 59,8% - среди европеоидов, проживающих в тех же регионах [5,85,87,117].

Пепсиногены в качестве маркеров в проводимых эпидемиологических обследованиях используются с успехом для выявления распространённости желудочных атрофий [245,267]. Их нормальный уровень в крови здоровых людей различается в зависимости от того места, где проживают эти люди [146,235]. Определяется связь с характерными традициями в области питания и другими экономическими, социальными факторами, а также заболеваемостью геликобактериозом [39,86].

Пепсиногены в качестве маркеров атрофических изменений СОЖ популярны в зарубежных странах [140,163]. Популяционное исследование по выявлению желудочных атрофий, локализованных в корпусе, провели среди населения 13 европейских стран и США - EUROGAST. Критерии были следующие: П-1 менее 25 мкг/л и соотношению пепсиногенов менее трёх. В итоге в США обнаружилось 1,5% и в европейских странах - 3,3% пациентов с атрофическими процессами в теле желудка [289].

П-I в три раза превышает количество П-II у здоровых жителей западно-европейских стран, нормативы этих показателей составляют в пределах 2–15 мкг/л для первого пепсиногена и, соответственно, второго - в три раза выше [214] или колеблется от 40 до 130 мкг/л [266]. Повышение второго пепсиногена указывает на воспалительный процесс в СОЖ по любой причине [274]. Отношение этих пепсиногенов может служить дополнительным критерием в постановке диагноза. Если оно меньше трёх, то это признак атрофических повреждений в теле желудка [49]. Снижение кислотопродукции приводит к уменьшению пепсиногеновой секреции при атрофических поражениях ниже 40 мкг/л [263].

Уже давно Япония использует флюорогастрографию для обнаружения ЗНО желудка на ранних стадиях с последующим радикальным лечением. В этой стране используются также маркеры серологического массового обследования населения, но критерии при определении пепсиногенов приняты, другие нежели в европейских странах. Чертой разграничения принято считать П-I ниже 70 мкг/л, коэффициент между первым и вторым пепсиногенами ниже трёх. Выявление атрофических изменений СОЖ в этом случае находится в интервале между 26,6 до 35,7% [138,247,251].

Результаты отличаются от европейских в полтора – два раза [72,184]. Среди публикаций, которые содержат информацию о распространённости атрофических поражений в желудке у населения России, мало работ по популяционным исследованиям. Проводили подобные исследования лишь среди

отдельных когорт с такой патологией как язвенная болезнь или гастриты [33,79,200].

Среди популяции москвичей атрофические изменения СОЖ устанавливали в 10-20% эпизодов [54,102], аналогичные результаты получены у проживающих в Новосибирске [86]. У проживающих в Красноярске выявляемость такой патологии находилась на уровне 10,9% (11,9% - мужчины и 9,9% женщины). Если учитывать выраженность атрофического процесса, то процент равен 12,6, в том числе: 11,4% - мужчины и 13,8% - женщины [110]. Геликобактериоз встречался у 90,0% обследуемых, 89,7% составили мужчины и 90,3% - женщины [89]. Wecketal [290] отмечает превышение частоты атрофических поражений среди женщин относительно мужчин. С возрастом доля такой патологии возрастает с 8,3 до 13,4% [89].

Этнические факторы заметно влияют на частоту встречаемости атрофических изменений СОЖ. Так, она существенно различается у европеоидов и монголоидов. Также различия были выявлены у европеоидов с этническими японцами, у японцев поражения атрофией встречались чаще [291]. Атрофические поражения преобладали у европеоидов по сравнению с хакасами и эвенками. Тувинцы в той же мере были поражены этой патологией как и пришлые жители. ЗНО желудка тоже различались по этническому признаку. Их распространённость среди европейцев превышала таковую среди эвенков и хакасов, среди тувинцев распространённость была рекордно высокой [250].

У городских жителей Сибири заболеваемость выше, чем в европейских странах и США. У якутов, как представителей монголоидного этноса, распространённость атрофических поражений больше, чем у жителей восточных и азиатских стран [86], такая закономерность, при которой частота атрофических поражений жителей Японии, Сингапура Китая выше, чем у европейцев, весьма характерна. Помимо различий этнического характера, влияют образ жизни и питание. Сельским жителям в Якутии недоступны такие продукты, как свежие овощи, фрукты [11,12,104]; у горожан в рационе преобладают

продукты быстрого приготовления и рафинированные [34]. Атрофические изменения СОЖ наблюдаются у жителей Якутска в 16,7 % случаев, а у сельского населения - в 25,6% [86]. Случаи атрофических поражений у жителей Новосибирска в два с половиной раза превышают таковые у сельских жителей [20,73].

П-I, превышающий 130 нг/мл, характерен больше для европейцев - 28,9-32,1%, по сравнению с монголоидами - 4,4-16,7% (Решетников и др., 2012), в отдельных исследованиях не было найдено различий между жителями стран Европы и Азии по уровню пепсиногенов [110].

Были рассчитаны нормативные показатели сывороточных уровней пепсиногенов для населения Западной Сибири без патологических изменений желудка и они оказались следующими: П-I - 30–130 мкг/л, П-II - 4–22 мкг/л. Коэффициент отношения должен превышать трехкратную величину П-I/П-II [66,67]. Снижение пепсиногена П-I менее 25 мкг/л свидетельствует о наличии атрофических поражений, а снижение коэффициента менее трёх подтверждает этот факт [89,110]. В Архангельском регионе среди обследованных в возрастной когорте 25 - 64 лет П-I равнялся $100,2 \pm 5,3$ нг/мл. Разброс результатов: 0,25 - 314,10 нг/мл [62,121].

Заслуживает внимания факт наличия антральных атрофических поражений в регионе магнитной аномалии - Курской области, где такие поражения выявлены у 54,8 %, в теле желудка — у 25 % обследованных [120]. Л.П. Парменова [78] обнаружила признаки хронического гастритического поражения у 30% детского населения.

Что касается образования атрофии у детей в результате хронических воспалительных процессов в желудке, то это является предметом дискуссии [59]. Например, в Санкт-Петербурге в 4 % случаев выявлены признаки антрального атрофического поражения [69]. Близки к ним данные А.В. Бурлуцкой [15], выявившей атрофический гастрит у 2,5 % детей. В Белоруссии, при обследовании установили у 2 % детей атрофические изменения СОЖ и у 2 %

— кишечную метаплазию, поэтому авторы решили, что эти изменения не являются характерными для детей и подростков [30].

Интересно, что среди лиц с выявленными ЗНО желудка, находящихся в родственных отношениях, атрофические изменения СОЖ тела желудка наблюдаются чаще. Среди случайно отобранных лиц в популяционных исследованиях выраженные желудочные атрофические поражения отмечали в 10,9 % случаев. Тот же показатель среди лиц, находящихся в родственных отношениях, – в 27,6%. При поражениях СОЖ атрофического характера, локализованных в теле желудка, показатель, соответственно, составлял 12,6 и 48,3% [110].

В последнее время актуальность поиска высокочувствительных и высокоспецифичных серологических и других биомаркеров ХАГ, а также желудочного канцерогенеза не уменьшается [48, 45, 4, 284, 143, 135, 124, 181, 252, 286, 232]. Не стихает дискуссия о модернизации эндоскопических, морфологических методов диагностики и оценки выраженности (тяжести) атрофических и других предраковых изменений СОЖ, что играет принципиальную роль в стратификации риска развития рака желудка [118, 154, 241, 159, 248, 147, 229, 204, 156, 165]. Попытки использовать эндоскопическую визуальную оценку атрофированной СОЖ в соответствии с системой Kimura-Takemoto не всегда оправдано. Такая методика пригодна только для верификации легкого АГ, не имеющего высокого риска развития рака желудка [270]. Совокупность современных подходов к проблеме выявления, диагностики и лечения АГ есть ключевой вопрос в профилактике рака желудка [119, 113, 293, 175, 125, 292, 283, 167, 281, 168, 216, 145, 233]. В течение последних лет все больше обсуждается вопрос, не только скрининга и диагностики АГ, но и комплексного мониторинга этого заболевания с использованием серологических, молекулярно – генетических, клинических маркеров АГ. При этом необходимо учитывать связь АГ с другими заболеваниями [95, 127, 191, 131, 169, 273, 135]. С отдельными видами патологии АГ имеет выраженную корреляцию [144, 231, 155, 182]. Учитывая то, что телемедицина

была хорошо принята пациентами с АГ и подходит для исключения признаков канцерогенеза, этот инновационный подход можно рассматривать как ценный инструмент и предлагать его пациентам с АГ во время чрезвычайных ситуаций, таких как пандемия COVID-19, требующих социального дистанцирования и изоляции [224]. Для скрининга и диагностики АГ имеет большое будущее выявление однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms) [264].

Таким образом, диагностика АГ, как предвестника рака желудка с использованием серологических маркеров, является современным неинвазивным и удобным для пациентов методом. Тем не менее, вопрос об определенных трудностях при неинвазивном массовом выявлении и клинкоморфологической оценке АГ на втором этапе в различных популяциях остается открытым до настоящего времени. Поэтому для его решения необходимо проведение дальнейших исследований, чему и посвящена наша работа.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

2.1. Этногенез населения города Черкесска Карачаево-Черкесской Республики

Национальные этносы города Черкесска КЧР формировались на территории современного Северного Кавказа на протяжении последних трех тысячелетий. Развитие каждой национальности происходило в сложных условиях тесного взаимодействия с соседними этносами при перманентном переселении на очень большой территории. На основании современных научных исследований можно считать, что в истоках наиболее многочисленной в регионе карачаево-балкарской народности находились местные кавказские племена, носители кобанской археологической культуры. Эта культура сформировалась в тринадцатом – четырнадцатом веке в кавказских горах. В этом периоде горские народы, которые представляли собой потомков кобанцев, ассимилировались с племенами алан. Аланы, проживавшие на территории степного предгорья, были потеснены в горы племенами гуннов. В пятом – шестом веке болгары-хозары поселяются в районах современной Карачаево-Черкесии. В этот период строятся города – крепости (Римгорское и Хумаринское городище), появляются рунические надписи. В это время уже сформировалась алано – кобанская этническая группа. К ней добавляются тюркоязычные болгары, из которых формируется карачаево-балкарская народность[41]. В районе Западного Кавказа возникла народность черкесов (адыгов), предшественниками которых признаны племена меотов, зихов и касогов. Жившие в горах Западного Кавказа и на территории Черноморского побережья Кавказа племена к десятому веку сложились в единую народность, имеющую общий язык, который имел несколько племенных диалектов. После экспансии среднеазиатских завоевателей под предводительством Тимура (Тамерлана) в четырнадцатом веке остатки аланского населения вынуждены были переселиться в горные ущелья. В результате Аланское государство было разгромлено. Это способствовало перемещению адыгов (кабардинцев) с запада на восток в долины рек Кубани и Зеленчуков[27]. Несколько позже, в

пятнадцатом и шестнадцатом веке на территории современной Карачаево-Черкесии появляются абазины. Исторические корни абазин берут свои истоки в средневековой Абхазии. С давних времен абхазы и абазины представляли одну этническую группу, объединенную общностью территории и языка. Начиная с пятнадцатого века абазины стали переселяться в направлении Северного Кавказа через перевалы Дамхурц, Адзапш, Санчаро, Марухский и Белореченский перевал. Эти передвижения абазин продолжались до девятнадцатого века. В завершении процесса перемещения образ жизни абазин стал оседлым. Расселились они в верховьях рек Кумы, Зеленчуков и Кубани.

Ногайская народность образовалась в конце четырнадцатого века после упадка Золотой Орды. Из государства Золотая Орда вышла Ногайская Орда. В эпосе Едыгея упоминаются племена: канглы, конграт, кыпчак, кенегес, мангыт, уйсун, найман. Вероятно, многие из них входили в Ногайскую Орду. Считается, что многие из них принадлежали к тюркской языковой группе. Не установлено, когда именно образовавшаяся этническая группа стала называть себя ногаями. Похожие названия «ногаи» («нагаи») можно встретить в документах пятнадцатого века. Позже Ногайская Орда делится на Малых и Больших ногаев. Большие ногаи мигрировали на запад, Малые ногаи кочевали по Югу Украины, Придонию, Приазовью, Причерноморью, Предкавказью, а также по Кубани и в Пятигорье. Ногайцы заселяют верховья Кубани, Зеленчуков и в семнадцатом веке оседают в северной части Карачаево-Черкесии. С древних времен и по настоящее время эти национальности, живя по соседству, пережили много общего и претерпели множество территориальных переделов, административных реформ до образования одного многонационального государственного образования. С тех пор и по сей день карачаевцы, черкесы, абазины и ногайцы живут по соседству. Таким образом, Карачаево-Черкесия становится местом общего проживания четырех (карачаевской, черкесской, абазинской и ногайской) различных по своей природе и происхождению этнических групп [91].

2.2. Характеристика групп пациентов, включенных в клиническое исследование

По итогам работы в рамках целевой республиканской программы по раннему выявлению пациентов с атрофическим гастритом на протяжении 2012 и 2013 гг. в городе Черкесске – центре КЧР - на маркеры атрофии слизистой антрума и тела желудка было обследовано 2713 человек. Из их числа на антитела к *H.pylori* обследовано 2031 человек. Эти группы людей были отобраны из числа обратившихся по различным поводам в амбулаторную сеть города Черкесска, а именно - в МБУЗ «Черкесская городская поликлиника» и МБУЗ «Медико-санитарная часть». Городское население было выбрано с тем, чтобы максимально исключить возможность воздействия факторов окружающей среды и быта в различных этнических когортах. В число 2713 человек вошли 217 пациентов, которые отбирались отдельно на гастроскопическое исследование в соответствии с информированным согласием. У всех при проведении ЭГДС удалось взять биопсию из антрального отдела желудка. 169 пациентам, у которых на основании эндоскопической оценки был установлен атрофический гастрит в соответствии с классификацией Kimura-Takemoto, были взяты биоптаты из шести пограничных участков по протоколу в этих рамках (от C1 до O3).

Национальность пациентов определяли по опроснику, в котором они сами указывали свою принадлежность к той или иной этнической группе. Мы исходили из того, что фенотипические признаки национальности индивидуума определяются его генотипом. Поэтому однородность группы пациентов одной национальности подразумевала однородность генотипа в этой группе. Логично предположить, что национальные различия между группами пациентов, вероятнее всего, обусловлены генетическим полиморфизмом. Генетические исследования, проведенные в городе Черкесске, позволили выявить разницу в частоте клинически значимого аллеля 357Leигена CYP2C9 достоверно более высокой у карачаевцев - 24,8 %, чем у черкесов – 12,3 %[112]. Такой подход мы заложили в основу рандомизации при формирова-

нии национальных групп - карачаевцев, русских, черкесов, абазин и ногайцев. Проведенная нами рандомизация этих групп предполагала также равное влияние факторов окружающей среды. Этому способствовало проживание на одной территории в городе Черкесске, одинаковые бытовые условия, условия труда и отдыха. Их направляли на неинвазивное серологическое диагностическое обследование после предшествующего клинического обследования согласно следующим критериям отбора: возраст - сорок лет и старше, наличие диспептических жалоб, а также оформленное информированное согласие на клиническое вмешательство. **Параметрами исключения** были учтены состояния, способные повлиять на изучаемую патологию (заболевания, требующие применения НПВС, беременность, иммунодефицит, синдром желудочной и дуоденальной язвы, желчнокаменная болезнь, почечная патология, органическая эндокринная патология, заболевания нервной системы, онкозаболевания), а также были исключены лица, длительно работающие в контакте с профессиональными вредностями. **Критерии исключения** нами были использованы также для повышения уровня рандомизации. Подробная характеристика пациентов по возрасту и полу в соответствии с национальностями представлена в таблицах 2.1 и 2.2.

Таблица 2.1 - Характеристика пациентов по возрасту и полу среди карачаевцев, русских и черкесов

Возраст (лет)	Карачаевцы			Русские			Черкесы		
	М+Ж	М	Ж	М+Ж	М	Ж	М+Ж	М	Ж
40-44	167	49	118	288	79	219	68	20	48
45-49	100	32	68	154	45	109	58	13	45
50-54	75	26	49	237	56	181	69	18	51
55-59	77	23	54	279	72	207	51	16	35
60-64	50	17	33	236	82	154	40	14	26
65-69	13	6	7	101	23	78	16	6	10
70-74	55	20	35	140	32	108	26	10	16
75-79	22	10	12	52	17	35	6	1	5
80-84	3	0	3	34	8	26	2	1	1
85-89	0	0	0	4	2	2	1	0	1
≥90	1	1	0	5	2	3	0	0	0
Итого	564	184	380	1541	418	1123	338	99	239

Таблица 2.2 - Характеристика пациентов по возрасту и полу среди абазин и ногайцев

Возраст (лет)	Абазины			Ногайцы			Все национальности		
	М+Ж	М	Ж	М+Ж	М	Ж	М+Ж	М	Ж
40-44	57	20	37	16	4	12	606	172	434
45-49	28	8	21	3	1	2	344	99	245
50-54	27	8	19	14	2	12	422	110	312
55-59	36	6	30	9	2	7	452	119	333
60-64	25	7	18	9	3	6	360	123	237
65-69	11	3	8	4	1	3	145	39	106
70-74	17	2	15	5	1	4	243	65	178
75-79	5	3	2	2	1	1	87	32	55
80-84	1	1	0	0	0	0	40	10	30
85-89	0	0	0	0	0	0	5	2	3
≥90	0	0	0	0	0	0	6	3	3
Итого	208	58	150	62	15	47	2713	774	1939

Самая активная возрастная группа, пожелавшая принять участие в данном исследовании – это лица в возрасте от 40 лет и до 74 лет. В этом возрастном интервале самая активная группа - в возрасте 40 – 44 года. Меньшее число мужчин по сравнению с женщинами в возрастной группе 40-44 года можно связать с меньшей мотивированностью к профилактике среди мужского населения. В более старших возрастных группах уменьшение количества обследованных мужчин объясняется с их более ранней смертностью и уменьшением количества мужчин в популяции по мере увеличения возраста. После 75 лет количество желающих обследоваться на предмет профилактики рака желудка существенно снижается как у мужчин, так и у женщин. Вероятно, это связано со снижением количества лиц старше 75 лет, так как смертность среди них возрастает с каждым годом.

В диагностических подходах мы руководствовались следующей парадигмой: на первом этапе работы с пациентами проводили опрос, тщательно изучали жалобы и другие клинические симптомы, а далее верифицировали диагноз. Клинико - диагностический подход в работе основывался на ком-

плексе жалоб больных, характерных данных анамнеза, результатов физикальных и дополнительных лабораторных обследований.

При сборе жалоб пациентов был использован международный гастроэнтерологический опросник GSRS [GastrointestinalSymptomsRatingScale]. Он был адаптирован к проводимому исследованию с учетом характерной для ХАГ симптоматики. Поэтому в опросник были включены жалобы, перечисленные в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Структура клинических симптомов у пациентов с АГ

Метеороизм	Раннее насыщение после еды	Чувство дискомфорта после еды	Чувство тяжести после еды	Рвота	Тошнота	Отрыжка	Изжога	Боль
------------	----------------------------	-------------------------------	---------------------------	-------	---------	---------	--------	------

В работе была учтена характерная особенность гастроэнтерологических больных, а именно то, что эта группа отличается высокой долей полиморбидных пациентов. Практически все гастроэнтерологические больные имеют более одного заболевания пищеварительной системы. Характерной особенностью ХАГ является высокая доля бессимптомных, латентных вариантов течения на протяжении длительного периода развития этого заболевания. Трудности клинической диагностики АГ связаны также с большой долей сочетанных форм этого недуга с функциональной диспепсией, проявляющейся диспептическими симптомами. Но все упомянутые особенности не исключают возможности достоверных различий в распространенности того или иного диспептического симптома в отдельной этнической группе населения. Детализация жалоб предусматривает анализ каждого диспептического симптома в отдельности и не допускает объединения двух и более жалоб в одну категорию. Речь идет о похожих жалобах, таких как чувство дискомфорта, раннего насыщения, тяжести.

Исследование включало в себя обязательное выполнение алгоритма сопровождения каждого пациента с выявленной атрофией на всех этапах канцерпревенции. Начинался алгоритм с клинического скрининга посред-

ством анкетирования при помощи опросника GSRS и неинвазивной серологической диагностики ХАГ «Гастропанелью». Все прошедшие клинический скрининг и серологическую диагностику взяты под диспансерное наблюдение в научно-практическом гастроэнтерологическом центре по профилактике предраковых заболеваний желудка ФГБОУ ВО «СКГА». По результатам серологического скрининга были отобраны 190 пациентов, имеющих признаки ХАГ. 169 из них было проведено эндоскопическое исследование со взятием биоптатов из шести локализаций в соответствии с эндоскопической классификацией атрофии СОЖ Kimura-Takemoto. Двадцать один пациент дал информированное согласие на эндоскопическое и гистологическое исследование пяти биоптатов в рамках модифицированной Сиднейской системы при первичной морфологической верификации диагноза, а также через год - для осуществления морфологического контроля за динамикой ХАГ и атрофических изменений СОЖ при нём.

2.3. Распространенность атрофического гастрита в популяциях

Для того, чтобы выяснить, как влияют популяционные различия на распространённость атрофических изменений в обоих отделах желудка, были определены доли пациентов с ХАГ с соответствующей атрофией у лиц обоего пола среди русских, карачаевцев, черкесов, абазин и ногойцев – основных групп этносов, проживающих в городе Черкеске КЧР Российской Федерации. Пациентов определяли по серологическим показателям: критерием выявления атрофии при проведении неинвазивного серологического скрининга в антральном отделе был Г-17, уровень которого среди таких обследуемых был меньше 10 пмоль/л и/или П-I, отражающий ХАГ в теле желудка был меньше 25 мкг/л. Распространенность ХАГ в результате проведения профилактического неинвазивного серологического скрининга в антральном отделе и в теле желудка определяли и выражали в долях и сравнивали. Охват массовым профилактическим лабораторным обследованием позволил рассчиты-

вать на получение достоверных результатов. Таким образом, доли пациентов с выявленным ХАГ составили: для русских - 54 %, карачаевцев – 53 %, абазин – 59 %, черкесов – 54 %, ногайцев – 55%. Между этническими группами в некоторых случаях определены незначительные различия, но они не были достоверными при сопоставлении всех групп сравнения ($p > 0,05$). Поэтому, можно сказать, что распространенность ХАГ в обоих отделах желудка среди различных этносов не отличается (таблица 2.4). Н. pylori статус при этом не учитывали.

Таблица 2.4 - Распространенность атрофического гастрита в обоих желудочных отделах среди различных национальностей, проживающих в городе Черкесске.

Группа населения	Процент пациентов с гастрином-17 < 11,5 пмоль/л и/или пепсиногеном-1 < 25 мкг/л	Всего обследовано в группе	Абсолютное число пациентов с АГ
Русские	54	1541	836
Карачаевцы	53	564	287
Абазины	59	208	123
Черкесы	54	338	182
Ногайцы	55	62	34
Всего	54	2713	1472

Среди пациентов каждой национальности были изучены гендерные различия в распространенности этого заболевания при наличии атрофии в антральном отделе, а также теле желудка. Распространенность АГ с атрофией в обоих отделах желудка во всех этносах у мужчин и женщин соответственно составила: среди абазин - 71 % и 55 %.; среди черкесов - 66% и 49%; среди карачаевцев- 63 % и 48 %; среди русских - 60 % и 52 %. Разность в распространенности между группами мужского и женского пола была достоверной

у абазин - $p < 0,05$, черкесов - $p < 0,05$, карачаевцев - $p < 0,001$ и, соответственно, среди русских - $p < 0,01$. У ногайцев также распространённость была больше у мужчин и составила - 60 %, тогда как у женщин – 53 %. Разность в распространённости между группами мужского и женского пола среди ногайского этноса была недостоверной ($p > 0,05$).

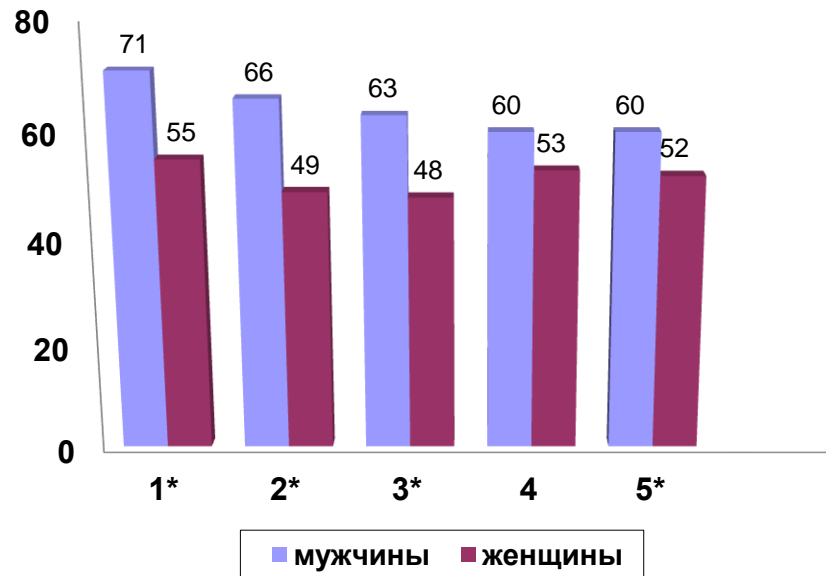


Рис. 2.1. Распространенность АГ с атрофией в обоих отделах желудка у лиц обоего пола среди абазин (1), черкесов (2), карачаевцев (3), ногайцев (4), русских (5).

* - разница достоверная.

2.4. Распространенность инфицированности *H.pylori* при изучении ХАГ

Для того, чтобы выяснить, как влияют популяционные различия на распространённость инфицированности *H.pylori*, были определены доли *H.pylori* – позитивных пациентов у мужчин и женщин среди популяции русских, карачаевцев, черкесов, абазин и ногайцев. *H.pylori* – позитивных пациентов определяли по серологическим показателям: титр антител к *H.pylori* (anti-NPIgG) у позитивных пациентов был выше 35 EIU [таблица 2.5]. Распространенность инфицированности *H.pylori* среди различных этносов со-

ставила для русских – 79 %, карачаевцев – 76 %, абазин – 81 %, черкесов – 76 %, ногайцев – 67 %. Достоверных различий среди исследуемых национальностей выявлено не было. Поэтому, можно сказать, что распространенность инфицированности *H. pylori* среди различных групп населения не имеет отличий. Этот факт служит основанием, чтобы подтвердить наличие равных бытовых условий у всех национальностей.

Таблица 2.5 - Распространенность инфицированности *H.pylori* среди различных групп населения

Группа населения	Процент <i>Helicobacter pylori</i> положительных пациентов	Всего обследовано в группе	Абсолютное число <i>Helicobacter pylori</i> положительных пациентов
Русские	79	1199	944
Карачаевцы	76	330	250
Абазины	81	176	143
Черкесы	76	283	216
Ногайцы	67	43	28
Всего во всех группах	78	2031	1582

Распространенность инфицированности *H. pylori* среди мужчин и женщин соответственно у абазин составила - 84 и 80%; у черкесов – 74 и 77%; у карачаевцев, как у мужчин, так и у женщин – 76%; такое же равенство наблюдается и у русских – по 79%. Между этими группами не определены достоверные различия ($p > 0,05$). Вследствии этого, можно сказать, что распространенность *H. pylori* между группами мужского и женского пола среди абазинского, черкесского, карачаевского и русского этноса не отличается. В тоже время, разность между мужчинами и женщинами среди ногайского эт-

носа была достоверная ($p < 0,01$). Гендерные различия среди представителей ногайской национальности выделяются среди других представителей. Закономерно возникает вопрос: какое объяснение можно дать этому явлению? Вероятнее всего, объяснение возможно только в контексте особенностей генетического полиморфизма ногайского народа и его гендерных особенностей.

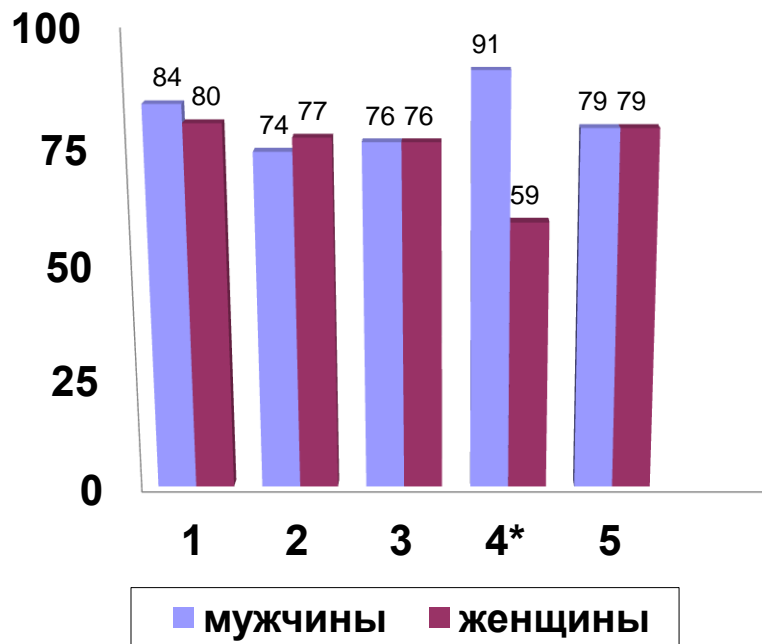


Рис. 2.2. Распространенность инфицированности *H. pylori* у мужчин и у женщин среди абазин (1), черкесов (2), карачаевцев (3), ногайцев (4), русских (5).

* - разница достоверная.

ГЛАВА 3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Определение содержания в сыворотке крови пепсиногена-1, гастрина-17 и anti-NPIgG

Для детекции содержания PG-1 и anti-NPIgG осуществляли натощак забор порций крови. Количество G-17 после приёма пищи обнаруживали в пробах сыворотки крови, которые получали спустя 20 минут после приёма протеина, размешанного в стакане (порция составляет десять граммов протеина). Порции центрифугировали со скоростью 1500 xg в течение десяти минут, которые в последствии сохраняли в температуре -20°C до лабораторного исследования.

Иммуноферментную детекцию маркеров атрофии осуществляли посредством серологического тестирования с помощью плашечного набора реактивов GastroPanel[®] (FinlandBiohitPlc, Helsinki) с определением параметров G17, PG1, и в том числе anti-NPIgG. Согласно методике, указанной производителем, критериями атрофии корпуса желудка предложено считать PG-1 < 25 мкг/л; наличие атрофии слизистой антрума необходимо определять при количестве G-17 $<$ десяти пмоль/л.

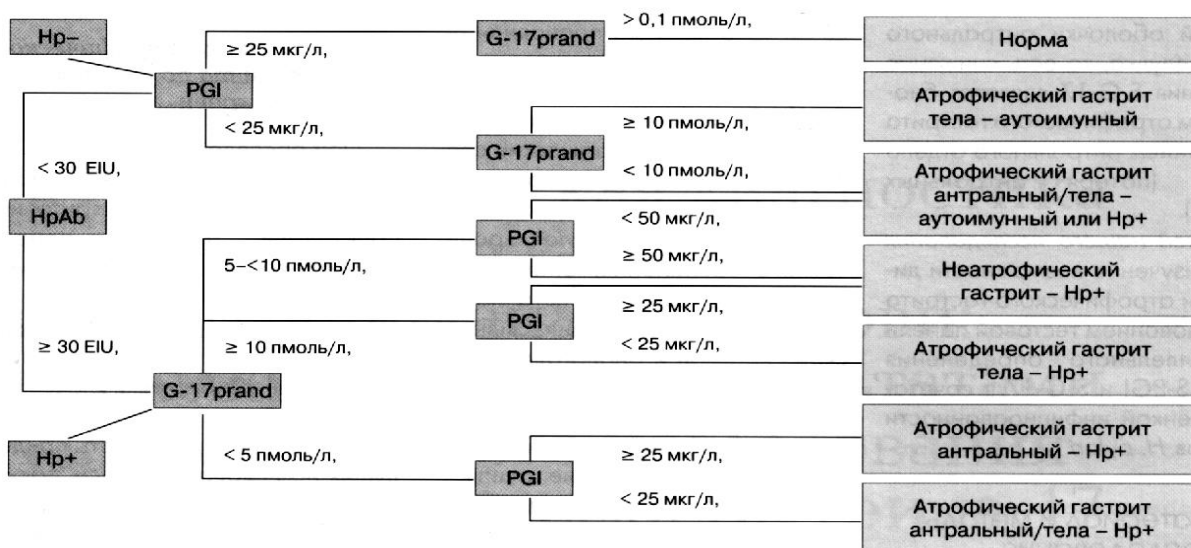


Рис. 3.1 - Трактовка полученных маркеров лабораторного исследования с помощью метода BiohitGastroPanel[®]

Титр anti-NP1gG < 35EIU оценивается как *H. pylori* – отрицательный статус. Титр anti-NP1gG \geq 35EIU означает *H. pylori* – положительный статус.

Кроме того, производитель предлагает проводить компьютерный анализ с помощью специальных программ, прилагаемых к тест-системам Biohit GastroPanel®. В частности, программа GastroSoft® (Finland Biohit Plc, Helsinki) позволяет провести диагностическую оценку полученных результатов, исходя из анализа маркеров и их серологической характеристики. Это дает возможность на основе введенных данных в программу формулировать диагнозы, определять геликобактерную инфицированность, проводить стратификацию риска желудочной малигнизации.

К сожалению, в последнее время появились публикации, в которых авторы отмечают плохие характеристики маркера атрофии антрального отдела желудка, а именно Г-17. Чувствительность этого маркера атрофии, по данным, полученным некоторыми авторами, колеблется от 15 до 30,8 процентов. Такие показатели не позволяют его применить в неинвазивных скрининговых обследованиях населения. При анализе исследований возникают сомнения в правильности выбора критерия оценки показаний этого маркера. Согласно указанию производителя, по нашему мнению, критерием оценки атрофии антрального отдела желудка следует считать Г-17 равный 10 пмоль/л, а не 5 пмоль/л. [142,278].

В настоящее время, по мнению специалистов, наиболее точно отражает состояние СОЖ морфологическая классификация «OLGA» [255]. Этой же цели можно достичь с помощью детекции неинвазивных серологических маркеров атрофии при высокой чувствительности и специфичности [51,71,79,80,208,238]. На наш взгляд, термин «серологическая биопсия» в настоящее время вполне может быть использован в исследовательских целях. Его применение особенно целесообразно в популяционных исследованиях, в которых невозможно обойтись без скрининговых неинвазивных серологических методик, обладающих сильной корреляционной связью с гистологическими методами выявления ХАГ различной степени выраженности. Очевид-

но, что эндоскопические исследования с биопсией и гистологией невозможно применить в популяционных исследованиях. Метод определения стадийности атрофии при ХАГ по выраженности атрофии антрума и тела желудка станет понятен из таблицы 3.1.

Таблица 3.1 - Стадии атрофического гастрита по классификации «OLGA»

	Тело желудка				
Антральный отдел же- лудка	Атрофия	0нет	1слабая	2умеренная	3выраженная
	0нет	СТ-0	СТ-I	СТ-II	СТ-III
	1слабая	СТ-I	СТ-I	СТ-II	СТ-III
	2умеренная	СТ-II	СТ-II	СТ-III	СТ-IV
	3выраженная	СТ-III	СТ-III	СТ-IV	СТ-IV

M. Rugge et al. Dig. Liver Dis 2008

На основании морфологического исследования биоптатов с антрального отдела и тела желудка, P. Sipponen предложил оценивать степень риска развития желудочной малигнизации. Риск в 1 и 2 балла оценивали как низкий риск развития малигнизации; риск в 3 и 4 балла оценивали как умеренный риск развития малигнизации; риск более 5 - высокий [142]. Обращает на себя внимание, что предлагаемые на основе морфологии СОЖ оценочные классификации базируются на модифицированной Сиднейской системе и в настоящее время не признаны ведущими специалистами доказанными. Это зафиксировано в Киотском консесусе 2015 года.

Положение 14А:

Риск рака желудка коррелирует с тяжестью и степенью ХАГ. Уровень рекомендации: сильный. Уровень доказанности: высокий. Уровень согласованности: 94,7%.

Положение 14В:

Гистологические системы, такие как OLGA и OLGIM, являются полезными для стратификации риска. Уровень рекомендации: сильный. Уровень доказанности: низкий. Уровень согласованности: 97,3% [207].

Таблица 3.2 - Методика расчёта риска ЗНО желудка, на основе степени атрофии в зависимости от локализации её в антруме и теле желудка. Sipponen et al. IntJCancer. 1985

Отдел желудка	Тело желудка норма	Тело желудка неатрофич. гастрит	Тело желудка легкая атрофия	Тело желудка умеренная атрофия	Тело желудка выраженная атрофия
Антральный отдел норма	1	1	1	2	5
Антральный неатрофический гастрит	1	2	2	2	5
Антральный легкий атрофический гастрит	2	2	2	3	5
Антральный умеренный атрофический гастрит	2	2	4	5	10
Антральный выраженный атрофический гастрит	18	18	36	36	90

3.2. Морфологическое исследование ХАГ по классификации по Kimura-Takemoto

3.2.1. Эндоскопическое исследование пациентов

Пациентам с серологическими признаками атрофии СОЖ в эндоскопическом кабинете МБУЗ «Медико-санитарная часть» была выполнена ЭГДС с помощью эндоскопического оборудования GIF-PQ-20 фирмы «Olympus» (Япония) с последующим гистологическим изучением биоптатов. Биоптаты были взяты в количестве шести у каждого пациента. Место взятия биопсии соответствовало эндоскопическим границам C1 – O3 по Kimura-Takemoto. Кроме того, в одном из биоптатов СОЖ, а именно, взятом из антрального отдела желудка, определяли быстрый уреазный тест для установления факта инфицирования пациента *H.pylori*. Визуальную степень выраженности ХАГ у

пациентов при эндоскопическом исследовании нами оценивалась по схеме Kimura-Takemoto, которая схематично отражена на рис. 3.3.

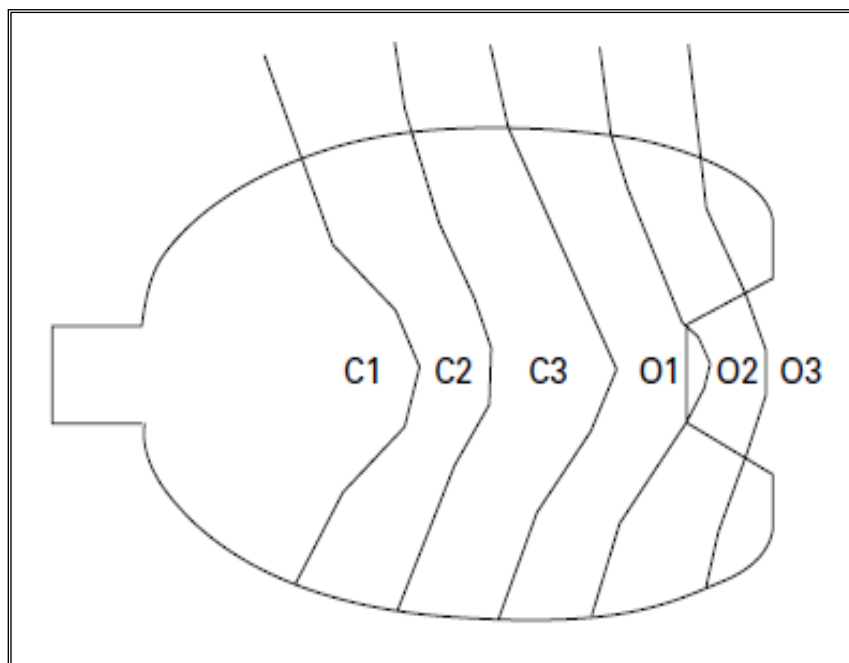


Рис. 3.2. Расширение атрофической границы классификации Kimura-Takemoto. Диапазон атрофии располагается между линиями. Masaaki Kodama et al. Endosc Int Open. 2015.

В соответствии с этой схемой все варианты атрофии классифицированы по 7 типам в зависимости от локализации атрофии в желудке.

Таблица 3.3 - Характеристика желудочной атрофии по Kimura-Takemoto

Тип атрофии	Степень распространенности атрофии по поверхности
C0 тип	Нет атрофии СОЖ
C1 тип	Атрофии нет в теле, но есть в антральном отделе
C2 тип	Граница атрофии на малой кривизне н/3 тела
C3 тип	Граница атрофии на малой кривизне с/3 тела
O1 тип	Граница между малой кривизной и перед. стенкой
O2 тип	Граница атрофии в пределах передней стенки желудка
O3 тип	Граница между задней стенкой и большой кривизной

Два биоптата О2 и О3, которые забирали в соответствии с эндоскопической классификацией Kimura-Takemoto, полностью соответствовали двум биоптатам по Сиднейской системе, которые необходимо забирать из области тела желудка.

3.2.2. Методика гистологического (морфологического) исследования СОЖ

Гистологическое исследование образцов СОЖ выполняли на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО СтГМУ. Биоптаты СОЖ, по шесть от каждого пациента (в соответствии схеме Kimura-Takemoto от С1 до О3), фиксировали в 10% нейтральном формалине, забуференном по Лилли. После чего материал подвергали стандартной гистологической обработке с заливкой в парафиновую среду "Histomix". Полученные парафиновые блоки подвергали резке на ротационном микротоме с получением серийных срезов толщиной 5 мкм. Для оценки атрофических изменений слизистой, срезы были окрашены гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизон; железистый аппарата слизистой оценивали при окраске альциановым синим при рН 2,5 в сочетании с ШИК-реакцией; дополнительное морфологическое тестирование наличия *H. pylori* в биоптатах осуществляли, окрашивая срезы по методике Гимзы азур II-эозином с последующим изучением препаратов под иммерсионным увеличением $\times 630$. Проводили подсчет выраженности атрофических изменений полуколичественным методом в соответствии с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ). Атрофию СОЖ выражали в баллах от 0 до 3, при этом, количественным значениям соответствовали следующие показатели тяжести атрофии: 0 – нет атрофии; 1 – легкая атрофия; 2 – умеренная атрофия; 3 – тяжелая атрофия. Кроме атрофии, в гистологических препаратах фиксировали наличие и оценивали выраженность кишечной метаплазии эпителия, а также наличие и степень тяжести дисплазии желудочного эпителия, используя те же градации, что и для атрофии (от 0 до 3 баллов, - соответственно, от отсутствия до ее тяжелой степени).

3.3. Методы статистического анализа

Весь широкий спектр задач, который были поставлен нами, удалось реализовать с помощью применения всевозможных способов вариационной статистики для разных вариантов исследования. Характер изучаемого признака определял тот или иной статистический метод исследования, который был выбран.

При сравнении распространенности атрофического гастрита в группах-этнусах нами был использован критерий t Стьюдента (вариант двусторонний), так как распределение в нашем случае было нормальным. Уровень значимости P был равен 0,05, что представляет собой ошибочную вероятность $P < 0,05$ и допускается при проводимых научных медицинских исследованиях.

Определяли чувствительность и специфичность диагностического метода, положительную и отрицательную прогностическую ценность, точность метода.

При помощи русифицированного варианта программы компьютерной обработки Primero Biostatistics 4.03 "Биостатистика", осуществили проведение анализа выше упомянутых критериев оценки с помощью статобработки исследовательского материала.

В результате, примененные в клинико-диагностическом исследовании методики гарантировали комплексность подхода относительно решения выдвинутых задач, что позволило достичь искомым результатов и, кроме того, обосновать и сформулировать соответствующие выводы.

ГЛАВА 4. ВЫЯВЛЕНИЕ, ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

В соответствии с поставленными целью и задачами были проведены следующие исследования.

4.1. Морфологическая диагностика и оценка хронического атрофического гастрита тела желудка по модифицированной классификации Kimura-Takemoto

Для изучения клинико-морфологической характеристики атрофического гастрита, локализованного в теле желудка, популяция, населяющая город Черкесск, была структурирована по национальному составу (таблица 4.1). Общее количество пациентов, отобранных по эндоскопическим критериям Kimura-Takemoto, составило 169 человек. Мужчин было 58 человек, что составило 34 процента. Женщин оказалось 111 человек, что составило 66 процентов. От всех пациентов получено информированное согласие на дальнейшее углубленное исследование, в том числе инвазивное. Средний возраст пациентов, включенных в следующий этап исследования и наблюдения, равнялся $66,44 \pm 10,22$ годам. 169 человек прошли эндоскопическое обследование, в результате которого у всех был визуализирован ХАГ в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto. Всем была взята биопсия согласно протоколу, предусмотренному дизайном исследования из каждого участка, обозначенного границами атрофии С1, С2, С3, О1, О2, О3. Анализу подлежали результаты гистологии биоптатов территориально относящихся к телу желудка. Обозначим их как биоптаты С2, С3, О1, О2, О3. Степень атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии в каждом из них оценивали по ВАШ, которая используется для трактовки результатов в модифицированной Сиднейской системе. У 4 пациентов атрофии не выявили.

Таблица 4.1 – Структура этнического состава пациентов, прошедших ЭГДС с биопсией

№/п	Национальность пациентов	Количество пациентов	Доля пациентов
1	Карачаевцы	72	42 %
2	Русские	55	33 %
3	Черкесы	20	12 %
4	Абазины	17	10 %
5	Ногайцы	5	3 %
6	ИТОГО	169	100 %

4.2. Характеристика диагностики и оценка выраженной атрофии тела желудка

В формировании высокого риска ЗНО желудка наибольшее значение имеет выраженная атрофия СОЖ. Этим фактом обусловлено повышенное внимание с таким пациентам. Из числа 169 пациентов с ХАГ, отобранных на ЭГДС традиционным эндоскопическим методом по Kimura-Takemoto, у 121 человека гистологически, как минимум, в одном из пяти биоптатов тела желудка была выявлена выраженная атрофия СОЖ. За эталонный метод морфологической диагностики был принят способ оценки состояния слизистой оболочки желудка по пяти биоптатам, которые были взяты из разных участков тела желудка в строгом соответствии с классификацией эндоскопической оценки, предложенной Kimura-Takemoto. Показатели чувствительности и специфичности для эталонного метода (гистологического в рамках градации по Kimura-Takemoto) были приняты за 100%. В настоящее время пять биопсий из тела желудка с последующей оценкой в соответствии с ВАШ наиболее точно отражают состояние СОЖ в этом отделе желудка. Очень важно, что такой подход позволяет дифференцированно оценить степень атрофии в каждом биоптате, выделить выраженную атрофию в каждом из них. Два биоптата из тела желудка, взятых согласно протоколу, соответствующему мо-

дифицированной Сиднейской системе, в данном случае, соответствовали топографии двух биоптатов, взятых по модифицированной системе Kimura-Takemoto. Это были биоптаты O2 и O3 в гистологически модифицированной классификации Kimura-Takemoto. Нами было проведено сравнение распространенности выраженной атрофии тела желудка, основанное на морфологической оценке с помощью ВАШ по двум методикам: два биоптата тела желудка по Сиднейской системе и пять биоптатов тела желудка согласно модифицированной классификации Kimura-Takemoto. В результате сравнительного анализа гистологической характеристики гастробиопсии по двум исследуемым классификациям были определены показатели чувствительности и специфичности для модифицированной Сиднейской системы. В таблице 4.2 приведены данные показателей чувствительности и специфичности при выявлении атрофии СОЖ выраженной степени, локализованной в области тела желудка.

Таблица 4.2. - Чувствительность и специфичность модифицированной Сиднейской системы при выявлении выраженной атрофии

Показатель	Значение
Чувствительность	42 %
Специфичность	100 %
Количество выявленных пациентов с выраженной атрофией (эталонный метод)	121
Количество пациентов с выраженной атрофией (модифицированная Сиднейская система)	51
Количество ложно-отрицательных результатов (модифицированная Сиднейская система)	70

При рассмотрении данных, представленных в таблице, обращает на себя внимание низкий показатель чувствительности метода за счет большого количества ложно-отрицательных результатов. Для уточнения распространенности выраженной атрофии, локализованной в области тела желудка, нами было проведено структурирование количества биоптатов с выявленной выраженной атрофией СОЖ по модифицированной Сиднейской системе и

гистологически модифицированной эндоскопической классификации Kimura-Takemoto. Данные представлены в таблицах 4.3 и 4.4.

Таблица 4.3 - Структура количества биоптатов с выраженной атрофией при ХАГ тела желудка (модифицированная Сиднейская система)

Всего 51 пациент с выраженной атрофией	Выраженная атрофия в одном биоптате	Выраженная атрофия в двух биоптатах
Абсолютное количество пациентов	28	51
Доля пациентов	17 %	31 %

Таблица 4.4 - Структура количества биоптатов с выраженной атрофией при ХАГ тела желудка (гистологически модифицированная классификация Kimura-Takemoto)

Всего 121 пациент с выраженной атрофией	Один биоптат	Два биоптата	Три биоптата	Четыре биоптата	Пять биоптатов
Абсолютное количество пациентов	40	79	96	109	121
Доля пациентов	24 %	48 %	58 %	66 %	73 %

В обеих таблицах выявлена закономерность снижения количества и доли пациентов дополнительно выявляемой выраженной атрофии по мере увеличения количества биоптатов. При этом количество пациентов с верифицированным выраженным ХАГ тела желудка, имеющим высокий риск развития рака желудка, установленное по гистологии в пяти биоптатах, в два с половиной раза превышает количество таких пациентов, диагностированных по Сиднейской системе. Следовательно, эффективность диагностики по предлагаемой гистологической оценке биопсии, проведенной в соответствии с эндоскопической классификацией Kimura-Takemoto, значительно превышает качество верификации соответствующего диагноза по модифицированной Сиднейской системой. Кроме того, такой диагностический подход в рамках доказательной медицины позволяет эффективно осуществлять морфологический контроль за регрессом в результате лечения или прогрессированием тяжелых атрофических изменений. Естественно предположить, что такой под-

ход к мониторингованию высокого риска развития рака желудка будет наиболее оптимальным. Хотя слабая и умеренная атрофия СОЖ обуславливает низкий уровень риска развития ЗНО желудка, роль верификации этих изменений чрезвычайно высока. В настоящее время мы не располагаем достаточно эффективной методикой морфологического контроля за состоянием СОЖ при мониторинговании атрофии в процессе лечения. Чем меньше уровень атрофии, тем легче она поддается регрессу в результате лечебных воздействий. Этот постулат имеет существенное значение в плане канцеропревенции. Далее переходим к рассмотрению результатов по выявлению и оценке слабой и умеренной атрофии корпуса желудка.

4.3. Особенности диагностики и оценки слабой, а также умеренной атрофии в теле СОЖ

Принцип определения умеренной и легкой атрофии, по аналогии с выраженной, состоял в следующем. Если хотя бы в одном из (двух или пяти) биоптатов устанавливали умеренную или легкую атрофию, то такую же степень определяли для атрофии в целом. Конечно, при отсутствии более тяжелой степени атрофии в биоптатах конкретного пациента. Такой подход позволил нам верифицировать легкий, умеренный и выраженный ХАГ в теле желудка. Неатрофический гастрит диагностировали только в том случае, если атрофические изменения отсутствовали во всех биоптатах. Таких пациентов было четверо. При таком подходе имеется возможность точнее оценивать степень тяжести атрофии в теле СОЖ. Сравнительная характеристика верификации легкой атрофии, основанной на использовании модифицированной Сиднейской системы, приведена нами в таблице 4.5. Такой показатель диагностической эффективности при использовании Сиднейской классификации, как чувствительность, находится на весьма низком уровне и составляет всего лишь 25 процентов. Это означает, что большая часть пациентов со слабым ХАГ тела желудка не будут правильно расценены с позиции современ-

ной канцеропревенции и не получают адекватного лечения. В следующей таблице 4.6 представлена структура умеренной степени атрофии СОЖ в зависимости от количества биоптатов с диагностированной умеренной атрофией в теле желудка. Показатели в абсолютных числах и в процентах отражают особенности структурирования умеренной атрофии в рамках Сиднейской системы.

Таблица 4.5 - Чувствительность и специфичность модифицированной Сиднейской системы при выявлении легкой атрофии

Показатель	Значение
Чувствительность	25 %
Специфичность	100 %
Количество выявленных пациентов с легкой атрофией (эталонный метод)	8
Количество пациентов с легкой атрофией (модифицированная Сиднейская система)	2
Количество ложно-отрицательных результатов (модифицированная Сиднейская система)	6

Таблица 4.6 - Структура количества биоптатов с легкой атрофией при ХАГ тела желудка (модифицированная Сиднейская система)

Всего 2 пациента с легкой атрофией	Легкая атрофия в одном биоптате	Легкая атрофия в двух биоптатах
Абсолютное количество пациентов	1	2
Доля пациентов	0,6 %	1,2 %

Структурированное абсолютное количество и доля пациентов с легкой атрофией в теле желудка по гистологической картине в рамках усовершенствованной нами эндоскопической классификации Kimura-Takemoto отражено в таблице 4.7. При анализе структуры умеренной атрофии в теле желудка в различных биоптатах выявлена закономерность снижения количества и доли пациентов дополнительно выявляемой выраженной атрофии по мере увеличения количества биоптатов. Этот результат полностью согласуется с по-

лученным результатом при гистологической оценке биоптатов с выраженной атрофией в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto. С каждым прибавленным биоптатом прирост количества выявленных пациентов с атрофией значительно снижается. Касается это легкой, умеренной и выраженной атрофии тела желудка. Между тенденциями с легкой и выраженной атрофией отмечается выраженный параллелизм. Следует отметить, что увеличение количества биоптатов более пяти не будет статистически значимо повышать процент выявления ХАГ. Принципиальное значение имеет тот факт, что добавление третьего, четвертого и пятого биоптата добавляет примерно 10 % верифицированного ХАГ на каждый дополнительно взятый биоптат. В результате возникает мнение о нецелесообразности дальнейшего увеличения численности биопсий. Закономерно считать, в данном случае, что пять биопсий (С2, С3, О1, О2, О3) представляет собой оптимальное число для объективной оценки СОЖ при ХАГ.

Таблица 4.7 - Структура количества биоптатов с легкой атрофией при ХАГ тела желудка (гистологически модифицированная классификация Kimura-Takemoto)

Всего 8 пациентов с легкой атрофией	Один биоптат	Два биоптата	Три биоптата	Четыре биоптата	Пять биоптатов
Абсолютное количество пациентов	2	5	6	7	8
Доля пациентов	1,2 %	3,0 %	3,6 %	4,2 %	4,8 %

Далее проведен анализ полученных результатов обследования пациентов, у которых верифицирована умеренная атрофия в теле желудка. В данном случае, показатели чувствительности морфологической методики исследования биоптатов по модифицированной Сиднейской системе также достаточно низки - всего 36%, что существенно снижает эффективность диагностики. Анализ структуры выявленной доли умеренно выраженного ХАГ тела желудка показал, что данная часть изучаемой патологии подчиняется той же

самой закономерности. Упомянутые характеристики отражены в таблицах 4.8, 4.9 и 4.10.

Таблица 4.8 - Чувствительность и специфичность модифицированной Сиднейской системы при выявлении умеренной атрофии

Показатель	Значение
Чувствительность	36 %
Специфичность	100 %
Количество выявленных пациентов с умеренной атрофией (эталонный метод)	36
Количество пациентов с умеренной атрофией (модифицированная Сиднейская система)	13
Количество ложно-отрицательных результатов (модифицированная Сиднейская система)	23

Таблица 4.9 - Структура количества биоптатов с умеренной атрофией при ХАГ тела желудка (модифицированная Сиднейская система)

Всего 13 пациент с умеренной атрофией	Умеренная атрофия в одном биоптате	Умеренная атрофия в двух биоптатах
Абсолютное количество пациентов	9	13
Доля пациентов	5,5 %	7,9 %

Таблица 4.10 - Структура количества биоптатов с умеренной атрофией при ХАГ тела желудка (гистологически модифицированная классификация Kimura-Takemoto)

Всего 36 пациент с Умеренной атрофией	Один биоптат	Два биоптата	Три биоптата	Четыре биоптата	Пять биоптатов
Абсолютное количество пациентов	21	27	30	34	36
Доля пациентов	12,7 %	16,4 %	18,2 %	20,6 %	21,8 %

4.4. Закономерности распространения атрофических изменений в теле желудка

Kimura и Takemoto предложили свой способ эндоскопической оценки распространения атрофии и определили направление в котором она движется: от антрального отдела до большой кривизны желудка. Это направление от пилорического отдела желудка к кардиальному они обозначили как C0 - O3. По их мнению, распространение атрофии в желудке происходит равномерно и последовательно [206]. Нами была структурирована атрофия в теле желудка по гистологическим данным в биоптатах, которые брали согласно эндоскопическим стадиям Kimura-Takemoto C2 – O3. Обследовано 165 пациентов с атрофией в теле желудка, которая была верифицирована гистологически. Киотский консенсус [207] определил подход в оценке выраженности атрофии СОЖ и заключается он в том, что если хотя бы в одном из биоптатов тела желудка выявляется выраженная атрофия, то у такого пациента степень атрофии СОЖ в теле следует оценивать как тяжелую атрофию в теле СОЖ в целом. При анализе результатов морфологического исследования множественной биопсии тела желудка в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto определены некоторые закономерности развития атрофических изменений. На основании этих закономерностей можно выделить пять типов развития атрофии тела желудка. Первый тип (последовательный равномерный) характеризуется тем, что в биоптатах тела желудка выявлены атрофические изменения СОЖ разной степени тяжести, причем они появляются последовательно от стадии C2 до O3 по Kimura-Takemoto. Равномерность процесса заключается в том, что атрофия занимает территорию тела желудка от стадии к стадии, постепенно убывая по степени тяжести и далее переходит в неатрофированную СОЖ. Характерные черты и особенности последовательного равномерного типа атрофии изображены на рисунке 4.1. Атрофия на рисунках ранжирована: 0 – нет, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – выраженная.

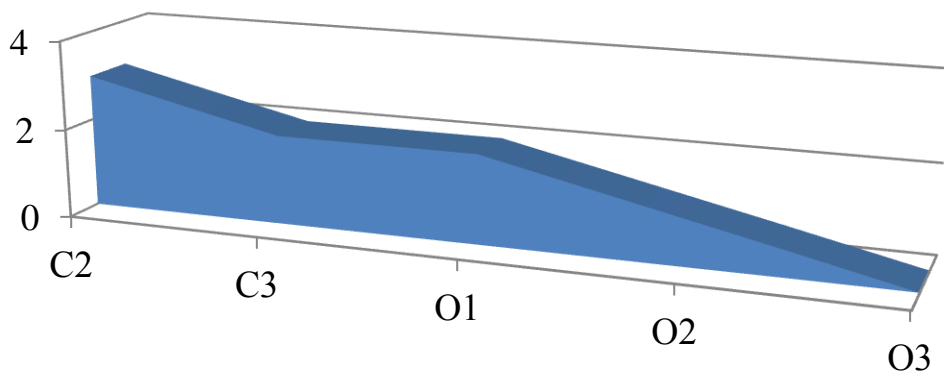
ТИП 1

Рис. 4.1 - Тип последовательный равномерный

Неравномерность процесса второго типа характеризуется тем, что степень выраженности атрофических изменений, последовательно занимающих территорию тела желудка, может быть различной (рис. 4.2).

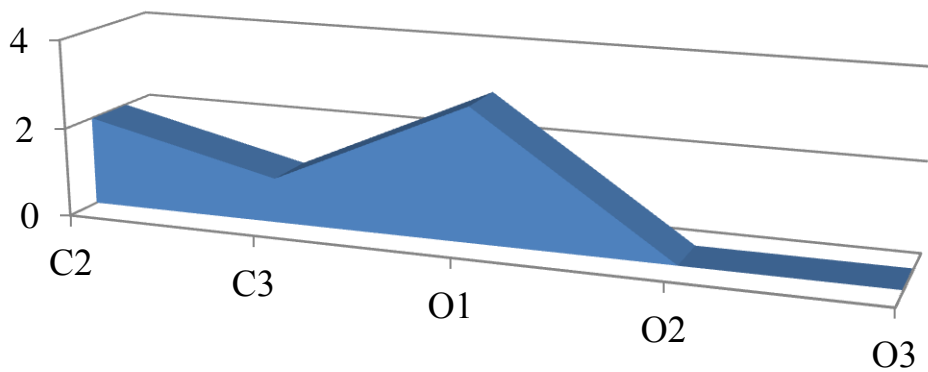
ТИП 2

Рис. 4.2 - Тип последовательный неравномерный

Третий тип (диффузный равномерный) характеризуется тем, что во всех пяти биоптатах тела желудка выявлены атрофические изменения СОЖ разной степени тяжести от стадии С2 до О3 по Kimura-Takemoto. Равномерность процесса заключается в том, что атрофия занимает всю территорию тела желудка от стадии к стадии, постепенно убывая по степени тяжести от С2 до О3. Характерные черты и особенности этого типа атрофии изображены на рисунке 4.3.

ТИП 3

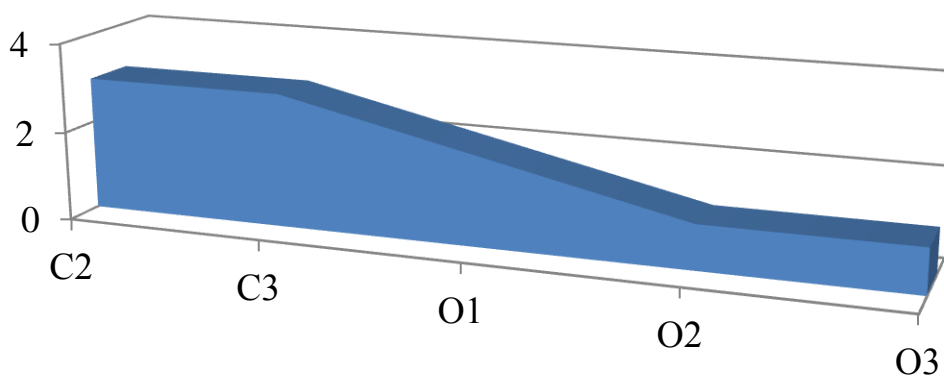


Рис. 4.3 - Тип диффузный равномерный

Четвертый тип (диффузный неравномерный) характерен тем, что во всех пяти биоптатах тела желудка выявлены атрофические изменения СОЖ разной степени тяжести от стадии С2 до О3 по Kimura-Takemoto. Неравномерность этого типа заключается в том, что атрофия тела желудка в различных биоптатах может иметь любую степень тяжести. При этом биоптатов с отсутствием атрофических изменений нет, что является отличительной чертой диффузного характера атрофического процесса в СОЖ. Характерные особенности неравномерного диффузного типа атрофии представлены на рисунке 4.4.

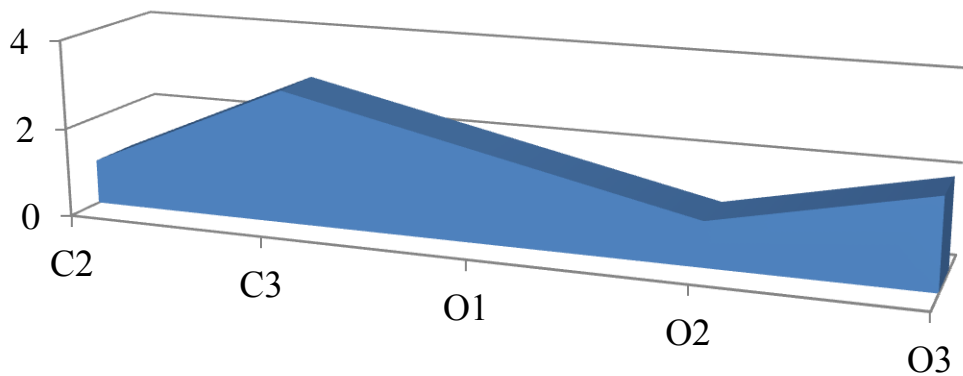
ТИП 4

Рис. 4.4 - Тип диффузный неравномерный

При пятом типе (тип «чередующийся, атрофия – не атрофия») биоптаты с выявленной атрофией СОЖ чередуются с биоптатами, в которых атрофии СОЖ нет (рис. 4.5).

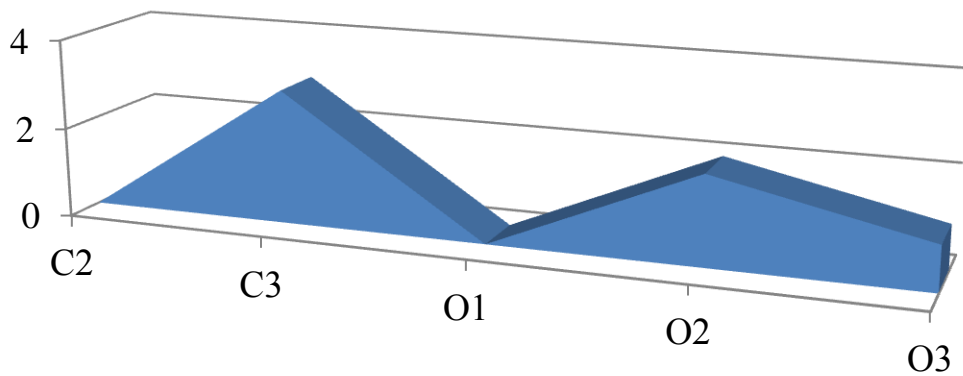
ТИП 5

Рис. 4.5 - Тип, «чередующийся атрофия – не атрофия»

В таблице 4.11 отражена структура всех пяти типов развития атрофических изменений в теле желудка, основанная на морфологических критериях оценки биоптатов, полученных из тела желудка.

Таблица 4.11. – Структура типов атрофии тела желудка

№/п	Тип атрофии корпуса желудка	Количество пациентов	Доля пациентов
1	Последовательный равномерный	46	28 %
2	Последовательный неравномерный	11	7 %
3	Диффузный равномерный	38	23 %
4	Диффузный неравномерный	40	24 %
5	«Чередующийся, атрофия – не атрофия»	30	18 %
6	ИТОГО	165	100 %

На основании дополнительного изучения морфологической характеристики эндоскопической классификации предложенной Kimura и Takemoto, сопоставляя два принципиально различающихся подхода, становится понятным, почему эндоскопическая оценка ХАГ в теле желудка не может использоваться для стратификации риска ЗНО желудка. С помощью эндоскопической оценки не возможно выявить выраженную атрофию СОЖ и определить высокий риск этих новообразований. Закономерность распространения атрофии последовательно от антрального отдела до кардиального отдела желудка, описанная Kimura и Takemoto, гистологически подтверждена только в 82 %.

4.5. Распространенность кишечной метаплазии и дисплазии при ХАГ.

Гистологическая оценка биопсии, которая была осуществлена в рамках эндоскопической классификации по Kimura-Takemoto, предусматривала выявление кишечной метаплазии и дисплазии СОЖ. Структура кишечной метаплазии (с учетом степени выраженности) представлена в таблице 4.12, дисплазии, также с учетом степени выраженности показана в таблице 4.13.

Таблица 4.12 – Структура кишечной метаплазии СОЖ при оценке биопсии взятой по Kimura-Takemoto

№/п	Характеристика КМ	Количество пациентов	Доля пациентов с КМ	Доля КМ
1	Отсутствие КМ	74	43,8 %	43,8 %
2	КМ легкой степени	42	24,8 %	56,2 %
3	Умеренная КМ	35	20,7 %	
4	Выраженная КМ	18	10,7 %	
5	ИТОГО	169	100 %	100 %

Таблица 4.13 – Структура дисплазии СОЖ при оценке биопсии, взятой по Kimura-Takemoto

№/п	Характеристика дисплазии	Количество пациентов	Доля пациентов с Д	Доля Д
1	Отсутствие дисплазии	85	50,3 %	50,3 %
2	Дисплазия легкой степени	36	21,4 %	49,7 %
3	Умеренная дисплазия	42	24,8 %	
4	Выраженная дисплазия	6	3,5 %	
5	ИТОГО	169	100 %	100 %

Обращает на себя внимание, что среди 169 человек, обследованных морфологически на предмет ХАГ, у шести человек обнаружена дисплазия высокой степени. Причем у этих пациентов не было выявлено сильной корреляционной связи с кишечной метаплазией тяжелой степени (коэффициент корреляции равен 0,53, $p > 0,05$). У двоих пациентов с выраженной дисплазией из шести вообще кишечная метаплазия не была выявлена. Тяжелая степень дисплазии была установлена у трех пациентов с верифицированным раком желудка. К сожалению, эти больные впервые обратились, и у них клинически был поставлен диагноз позднего рака. Они были переданы под наблюдение врача-онколога для палиативной терапии (возраст этих больных: 51, 70 и 76 лет). Еще трое больных с верифицированной диффузной атрофией СОЖ в скором времени умерли от сердечно-сосудистых заболеваний. На момент выявления атрофического гастрита с тяжелой дисплазией их возраст составлял: 69, 87 и 79 лет.

Таблица 4.14 – Распределение слабой и умеренной дисплазии СОЖ у пациентов с ХАГ в области тела желудка

Всего обследовано 169 человек	Слабая и умеренная дисплазия СОЖ в сочетании с выраженной атрофией СОЖ	Слабая и умеренная дисплазия СОЖ без наличия выраженной атрофии СОЖ	Слабая и умеренная дисплазия СОЖ с наличием и без наличия выраженной атрофии СОЖ
Абсолютное число пациентов	62	16	78
Процент	80	20	100

В случае сочетания слабой и умеренной дисплазии (высокий риск) с выраженной атрофией (высокий риск) можно говорить об очень высоком риске рака желудка. При наличии слабой и умеренной дисплазии без выраженной атрофии – высокий риск развития рака желудка. В случаях выявления выраженной дисплазии, понятно, речь может идти о случаях диагностирования раннего рака желудка.

4.6. Морфо-функциональные связи при ХАГ в области тела желудка и их оценка в рамках модифицированной классификации Kimura-Takemoto

В настоящее время хорошо изучены связи между серологическими и гистологическими критериями атрофии СОЖ как в антральном отделе желудка, так и в теле желудка в рамках модифицированной Сиднейской системы. Между степенью выраженности атрофии по морфологическим критериям, а также степенью снижения продукции серологических маркеров имеется сильная отрицательная корреляционная связь. Для антрального отдела желудка имеется отрицательная связь между уровнем продукции Г-17 и степенью тяжести гистологической атрофии – коэффициент корреляции равен – 0,63. Аналогично, имеется сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем продукции П-I для тела желудка – коэффициент корреляции – 0,86. Подтверждена высокая чувствительность и специфичность серологи-

ческих маркеров: Г-17 – 96%, 92% для тяжелого антрального атрофического гастрита и П-I – 88%, 97% для тяжелого ХАГ тела желудка. Соответственно, ROC анализ для антральной атрофии желудка $AUC=0,984$, для атрофии тела желудка $AUC=0,979$ [200,208,238]. Следует отметить, что упомянутые результаты получены авторами при использовании в сравнительных исследованиях гистологических критериев оценки атрофии в теле желудка и серологического маркера П-I. Японские авторы К. Kimura и Т. Takemoto предложили оценивать степень поражения атрофическим процессом по визуальным эндоскопическим критериям [242]. На основании визуальной эндоскопической оценки Kimura и Takemoto выделили следующие стадии развития желудочной атрофии: С1, С2, С3, О1, О2, О3. Подробное содержание каждой стадии отражено в таблице 3.3. Схематично границы атрофии представлены на рисунке 3.2. Как известно, визуальная эндоскопическая оценка атрофии поверхности желудка не является «золотым» стандартом оценки атрофических изменений и, тем более, не может быть использована для определения тяжелой атрофии в отличие от гистологического исследования биоптатов, взятых с различных участков желудочной поверхности. Такой подход оценки тяжелых атрофических изменений используется в Сиднейской системе, которая представляет собой «золотой» стандарт диагностики выраженных атрофических изменений желудка. Именно тяжелый ХАГ имеет наиболее высокий риск развития ЗНО желудка [207]. Суть нашего исследования заключалась в том, что были взяты биоптаты из поверхности тела желудка в местах, соответствующих границам атрофии по классификации Kimura-Takemoto. Это были пять биоптатов: С2, С3, О1, О2, О3. Во всех пяти биоптатах, взятых из СОЖ в пределах анатомического тела желудка, у 169 пациентов с ХАГ было проведено гистологическое исследование с определением в каждом из них степени тяжести по четырем рангам: нет атрофии, легкая атрофия, умеренная и тяжелая атрофия. У этих же пациентов был определен уровень маркера атрофии, характеризующий анатомическую часть, под которой мы понимаем тело желудка – П-I и этот уровень в рамках характерных границ также рас-

пределён по четырем рангам: нет атрофии, легкая атрофия, умеренная и тяжелая атрофия. Расчет коэффициента корреляции показал, что степень корреляционной связи между выраженностью гистологической атрофии и серологическим маркером атрофии П-I сильно отличается в разных биоптатах, которые были взяты из разных мест поверхности тела желудка. Биоптаты получали в соответствии с классификацией Kimura-Takemoto для тела желудка. Понятно, что анализировать степень корреляционной связи между гистологическим и серологическим маркером атрофии антрального сегмента желудка не имеет смысла, так как способ взятия биоптатов из антрального сегмента желудка по Сиднейской системе и Kimura-Takemoto принципиально не отличаются. Что касается биоптатов тела желудка, то принципы взятия их по этим классификациям имеют значительные отличия как по количеству, так и по локализации. Следует отметить, что некоторые биоптаты, взятые из тела желудка по Сиднейской системе и классификации Kimura-Takemoto, практически совпадают по месту их взятия.

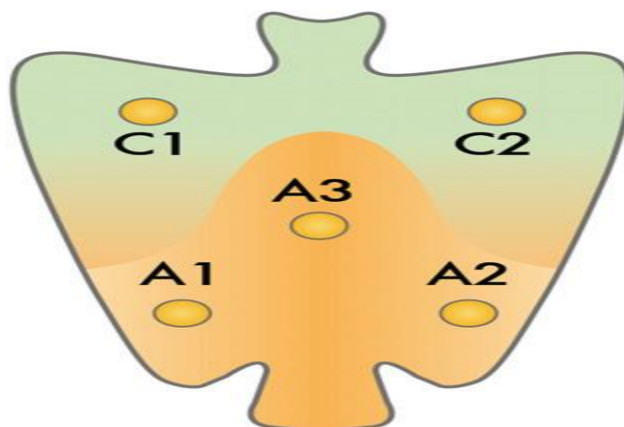


Рис. 4.6 - Схема забора биоптатов по Сиднейской системе.

Massimo Rugge et al. Digestive and Liver Disease. 2011

Из рисунков 3.2 и 4.6 видно, что C1 - C2 по Сиднейской системе и O2 - O3 по Kimura-Takemoto совпадают. Теперь проанализируем степень корреляционной связи между степенью гистологической атрофией и уровнем серологического маркера П-I, которая представлена в таблице 4.15.

Таблица 4.15 - Коэффициенты корреляции, характеризующие связь между степенью гистологической атрофией корпуса желудка и уровнем П-I

№/п	Атрофия в корпусе желудка по Kimura-Takemoto	Коэф. корр.
1	Граница атрофии на малой кривизне н/3 тела – С2	- 0,03 (p>0,05)
2	Граница атрофии на малой кривизне с/3 тела – С3	- 0,13(p>0,05)
3	Граница атрофии между малой кривизной и передней стенкой – О1	- 0,26(p<0,05)
4	Граница атрофии в передней стенке желудка – О2	- 0,44(p<0,001)
5	Граница атрофии между передней стенкой и большой кривизной желудка – О3	- 0,46(p<0,001)

Имеется отрицательная корреляционная связь между тяжестью гистологической атрофии в биоптатах тела желудка и уровнем серологического маркера П-I, причем сила этой связи значительно возрастает по мере приближения места взятия биоптатов по методике Kimura-Takemoto к месту взятия биоптатов по Сиднейской системе от - 0,03 до - 0,46. Но, вряд ли можно говорить, что выявление выраженной атрофии по неинвазивному серологическому маркеру П-I, а также выявление её гистологически в биоптатах О2, О3 по модифицированной классификации Kimura-Takemotoи в биоптатах С1, С2 по Сиднейской системе точно характеризует степень тяжести атрофии в теле желудка в целом. Например, наличие выраженной атрофии в биоптатах С2, С3, О1, взятых в соответствии с модифицированной классификацией Kimura-Takemoto, свидетельствует о выраженной атрофии при интегральной оценке слизистой тела желудка. При этом, в биоптатах О2, О3 по модифицированной классификации Kimura-Takemoto и в биоптатах С1, С2 по Сиднейской системе атрофии может вовсе и не быть. Все перечисленное диктует необходимость пересмотра всей существующей системы оценки СОЖ как по серологическим неинвазивным маркерам, так и по морфологическим крите-

риям, которые применяют в настоящее время, основываясь на модифицированной Сиднейской системе. В связи с этим, можно утверждать, что для детекции степени тяжести атрофии СОЖ в области тела желудка неинвазивный серологический маркер атрофии в корпусе желудка П-I, а также морфологическая оценка по ВАШ биопсии, взятой согласно протоколу Сиднейской системы, не достаточно точные. Морфологическая оценка биопсии в С2, С3, О1, О2, О3 при атрофии локализованной в области тела желудка в соответствии с модифицированной гистологической оценкой, которую мы предлагаем эффективнее. В таблице 4.16 представлены сравнительные данные при выявлении выраженной атрофии в теле желудка двумя неинвазивными серологическими маркерами. Эти данные, на первый взгляд, кажутся нелогичными. Маркер антральной атрофии СОЖ Г-17 демонстрирует лучшие показатели чувствительности при выявлении выраженной атрофии тела желудка, ассоциированной с высоким риском рака желудка, чем П-I. Хотя П-I принято считать маркером атрофии тела желудка. Если ориентироваться на общепринятые уровни П-I менее 25 мкг/л, свидетельствующие о ХАГ тела желудка, то выявляемость выраженного монофокального ХАГ тела желудка с помощью этого маркера низкая. Количество ложно-отрицательных результатов 84,3 % случаев. Г-17 (серологический критерий менее 10 пмоль/л) у этих же 121 пациента имеет всего 6,6 % ложно-отрицательных результатов. Разница достоверна ($p < 0,001$). Показатель чувствительности у Г-17 достоверно ($p < 0,001$) лучше чем у П-I. Следовательно, в большинстве случаев, выявить пациентов с выраженным ХАГ тела желудка, имеющих высокий риск рака желудка, с помощью П-I не получится. Далее, приводим упомянутую ранее таблицу, в которой подробно структурирована характеристика двух серологических методов детекции степени атрофии СОЖ применительно для тела желудка в сравнительном аспекте. Данные представлены как в абсолютных числах, так и в виде долей (процентах) пациентов с выраженной атрофией локализованной в теле желудка.

Таблица 4.16 – Сравнительная характеристика маркеров П-I и Г-17 при гистологическом выраженном ХАГ локализованном в теле желудка по Kimura-Takemoto с высоким риском рака желудка в одной и более биопсии – С2, С3, О1, О2, О3 (121 пациент)

Маркер кор-пус- атрофии	Количество пациентов с ПГ-I = 0 – 9 мкг/л	Количество пациентов с ПГ-I = 9 – 15 мкг/л	Количество пациентов с ПГ-I = 15 – 25 мкг/л	Количество пациентов с ПГ-I > 25 мкг/л (ложно-отр)
ПГ-I	7 (5,8%)	5 (4,1%)	7 (5,8%)	102 (84,3%)
Маркер ан-трум-атрофии	Количество пациентов с Г-17 = 0 – 4 пмоль/л	Количество пациентов с Г-17 = 4 – 7 пмоль/л	Количество пациентов с Г-17 = 7 – 10 пмоль/л	Количество пациентов с Г-17 > 10 пмоль/л (ложно-отр)
Г-17	88 (72,7%)	15 (12,4%)	10 (8,3%)	8 (6,6%)
Значимость различий	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,001$

Причина этого становится понятной после анализа структуры ХАГ, локализованного в теле желудка. Сильная морфо-функциональная связь между уровнем продукции П-I и морфологическими критериями атрофии СОЖ возможна при диффузном типе атрофии в теле желудка. Если атрофия носит очаговый характер, например, в области нижней трети тела желудка по малой кривизне (С2), и при этом, на ограниченном участке имеет выраженную степень, то снижения уровня продукции П-I не будет, так как в других участках (С3, О1, О2, О3 – атрофия слабая или отсутствует) его продукция будет компенсирована. При этом, на участках области нижней трети тела желудка по малой кривизне с выраженной атрофией риск рака желудка будет высоким. Такая закономерность наиболее характерна для выраженного монофокального ХАГ в области тела желудка.

Таблица 4.17 – Структура монофокального выраженного ХАГ в области тела желудка (37 пациентов)

Тип АГ	Фокус выраженной атрофии С2	Фокус выраженной атрофии С3	Фокус выраженной атрофии О1	Фокус выраженной атрофии О2	Фокус выраженной атрофии С3
К-во	20	7	5	3	2
Проц.	54%	19%	13,5%	8,1	5,4%

В таблице 4.17 проанализировано 37 пациентов с выраженным монофокальным ХАГ в области тела желудка. Такая форма ХАГ характеризуется наличием выраженной атрофии в одном из уровней тела желудка в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto. Имеются в виду, отделы (фокусы) С2, С3, О1, О2, О3, располагающиеся от начала угла желудка – С2 до кардиального отдела – О3. Физиологическое обоснование отсутствия снижения уровня продукции П-І при выраженной атрофии в одном из фокусов тела желудка заключается в возможности компенсации этой продукции в других фокусах. В структуре выраженного ХАГ в области тела желудка нужно выделить наиболее часто встречающийся вариант – выраженная атрофия С2. Выраженная атрофия, локализованная в пределах С2, начинается от угла желудка и располагается в направлении до С3 – границы нижней и средней трети тела желудка. Встречается этот вариант в 54% случаев монофокального выраженного ХАГ в области тела желудка.

Многообещающим является тот факт, что Г-17 хорошо показал себя при выявлении высокого риска рака желудка, ассоциированного с выраженной атрофией при монофокальном ХАГ в области тела желудка. Результаты представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Использование маркера Г-17 для детекции монофокального выраженного ХАГ в области тела желудка (37 пациентов с высоким риском рака желудка)

Серологический критерий Г-17	Количество пациентов	Чувствительность (Se)	Ложно-отрицательные
0 – 4 пмоль/л	23	62,2%	37,8%
0 – 10 пмоль/л	37	100%	0%

Наилучшие показатели чувствительности и отсутствие ложно-отрицательных результатов Г-17 демонстрирует при применении оценочного критерия от нуля до десяти пмоль/л. Если наилучшая чувствительность маркера Г-17 при детекции выраженной атрофии антрального сегмента желудка находится в интервале от нуля до четырех, то выявляемость выраженной атрофии, локализованной в области тела желудка при монофокальном ХАГ в области тела желудка, оптимальная в интервале от нуля до десяти. Именно такой критерий оценки выраженной атрофии при монофокальном ХАГ в области тела желудка позволяет дифференцированно выявлять степень выраженности данной патологии и может определять уровень риска развития рака желудка.

4.7. Динамика хронического атрофического гастрита, возможности реализации морфологического контроля

Наряду с тем, что 169 пациентов дали добровольное информированное согласие на однократное эндоскопическое и гистологическое исследование шести биоптатов в рамках модифицированной классификации по Kimura-Takemoto, только двадцать один пациент согласился на эндоскопическое и гистологическое исследование пяти биоптатов в рамках модифицированной Сиднейской системы дважды. По результатам серологического скрининга, у 190 пациентов имевших серологические признаки атрофического гастрита, была проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и гистологическим исследованием биоптатов. Из них 169 пациентам биопсию брали в количестве шести биоптатов в соответствии с модифицированной классификацией по Kimura-Takemoto и двадцати одному пациенту биопсия была взята по пять биоптатов, согласно модифицированной Сиднейской системы. Из двадцати одного пациента, у которых была взята исходная биопсия по Сиднейской системе, одна больная через год отказалась повторно пройти эндоскопическое исследование с биопсией в соответствии с Сиднейским протоколом. В ре-

зультате, через один год после первичного эндоскопического исследования с биопсией в соответствии с Сиднейским протоколом, динамику можно было проследить только у 20 человек, имеющих морфологически верифицированный ХАГ. На основании клинических, лабораторных, эндоскопических и морфологических данных эти 20 пациентов с ХАГ были разделены на три группы. В первую группу (10 человек) были включены *H. pylori* – позитивные пациенты с ХАГ. Во вторую (9 человек) – *H. pylori* – негативные пациенты с ХАГ, ассоциированным с дуодено-гастральным рефлюксом. Данные по морфологической динамике первой группы приведены в таблице 4.19 (оценка: 0 – нет признака, 1 – слабый признак, 2 – умеренный признак, 3 – выраженный признак). Результаты по динамике морфологии ХАГ через год отражены в таблице 4.20. Естественным течением атрофических процессов на протяжении года представленные характеристики атрофии назвать не представляется возможным, так как всем упомянутым пациентам необходимо было проводить лечение основного заболевания приведшего каждого конкретного пациента к синдрому ХАГ. Десяти пациентам, инфицированным *H. pylori*, была назначена четырехкомпонентная эрадикационная терапия в течение 14 дней (омепразол 80 мг/сутки + висмута трикалия дицитрат 480 мг/сутки + кларитромицин 1000 мг/сутки + амоксициллин 2000 мг/сутки). Дополнительно, всем назначали пробиотики (линекс). Эрадикация была достигнута у 6 пациентов (60%) из 10. Причем у пациента под номером 10 отсутствовала комплаентность с лечащим врачом и он не выполнял рекомендованного лечения. У трех остальных, принимавших антигеликобактерную терапию, она оказалась неэффективной. Пациентам второй группы была назначена пролонгированная (в течение года) терапия дуодено-гастрального рефлюкса. Она заключалась в приеме омепразола по 80 мг в сутки в течение двух месяцев, после того по 20 – 40 мг в сутки до одного года. Параллельно больные принимали домперидон 30 мг в сутки в течение месяца, чередуя с месячными перерывами один год. Последняя схема представляла собой пролонгированное лечение дуодено-гастрального рефлюкса.

Таблица 4.19 – Морфологическая динамика атрофии у *H. pylori* - позитивных

№	Сидней. система:	1 antr	2 antr	3 incis	4 corp	5 corp	ч/зг од	1 antr	2 antr	3 incis	4 corp	5 corp
1	Н.р.	0	2	3	3	3		0	0	0	0	0
	Атр.	3	2	2	2	2		1	1	1	1	0
	Акт.	1	3	3	1	1		0	0	0	0	0
	МИ	3	3	3	2	2		1	1	1	1	1
2	Н.р.	3	3	3	3	3		0	0	0	0	0
	Атр.	1	2	1	1	1		2	2	2	1	0
	Акт.	1	2	2	2	1		0	0	0	0	0
	МИ	3	3	3	3	3		2	2	2	2	1
3	Н.р.	2	1	2	2	2		2	2	1	0	0
	Атр.	2	2	2	1	0		3	2	2	1	0
	Акт.	2	2	2	2	1		2	2	2	2	1
	МИ	3	3	3	3	2		3	3	3	3	2
4	Н.р.	0	1	1	0	0		3	3	1	1	1
	Атр.	1	2	0	0	0		2	2	1	0	0
	Акт.	0	1	1	1	0		3	3	2	2	2
	МИ	1	2	1	1	1		3	3	2	2	1
5	Н.р.	0	1	0	1	0		0	0	0	0	0
	Атр.	2	1	1	1	0		1	1	0	0	0
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	2	1	2	2	1		2	2	0	0	0
6	Н.р.	1	0	0	1	1		0	0	0	0	0
	Атр.	1	1	0	0	0		2	2	2	2	1
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	2	2	2	2	2		1	1	1	1	1
7	Н.р.	1	1	1	1	0		0	0	0	1	1
	Атр.	1	1	1	0	0		1	1	0	1	0
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	1	1	1	1	0		1	1	1	1	1
8	Н.р.	1	0	0	1	1		0	0	0	0	0
	Атр.	1	0	0	1	0		1	0	1	1	0
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	1	0	0	1	1		1	1	1	1	1
9	Н.р.	0	0	0	0	1		0	0	0	0	0
	Атр.	0	0	1	1	2		0	0	1	1	2
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	2	2	2	2	2		2	2	2	1	1
10	Н.р.	0	0	0	1	0		1	1	0	0	0
	Атр.	1	1	1	1	1		3	3	2	1	1
	Акт.	0	0	0	0	0		1	1	1	1	1
	МИ	1	1	1	2	1		3	3	2	2	2

Анализируя результаты наблюдения за динамикой атрофического гастрита у *H. pylori* – позитивных пациентов через год, следует отметить, что среди больных у которых эрадикация была успешной процент регресса атрофии выше, чем у пациентов с отсутствием эрадикации (разница не достоверна). Недостоверность объясняется, в данном случае, малым количеством наблюдений (таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Результаты динамического наблюдения ХАГ у *H. pylori* – позитивных пациентов через год

Динамика атрофии (всего 10 пациентов)	Пациентов с эрадикацией		Пациентов без эрадикации	
	Абс. к-во	%	Абс. к-во	%
Регресс атрофии	2	33,3	0	0
Нет динамики атрофии	1	16,7	1	25
Утяжеление атрофии	3	50	3	75
Всего	6	100	4	100

Далее, в таблице 4.21 приведены данные по динамике гистологической картины у пациентов с ХАГ второй группы в соответствии с ВАШ модифицированной Сиднейской системы (оценка: 0 – нет признака, 1 – слабый признак, 2 – умеренный признак, 3 – выраженный признак). Эффективность этиотропной антирефлюксной терапии была достаточной. У 8 пациентов был достигнут стойкий положительный результат (стойкая ремиссия). В течение года на фоне пролонгированной терапии омепразолом и домперидоном отсутствовали симптомы дуодено-гастро-эзофагеального рефлюкса. Только пациент 1 не соблюдал рекомендаций, а именно, не принимал назначенные препараты в соответствии с регламентом. Он их принимал только при наличии симптомов заболевания. Часто прекращал принимать назначенные препараты при малейшем улучшении.

Кроме упомянутой ранее этиотропной (антигеликобактерной и антирефлюксной) терапии, больным первой и второй групп были назначены препараты цитопротекторы. В качестве гастропротекторной терапии, 19 пациентов приняли в течении месяца сукральфат и далее, в течении месяца, висмута трикалия дицитрат в стандартных дозировках.

Таблица 4.21 – Морфологическая динамика ХАГ у *H. pylori* – негативных пациентов, ассоциированного с рефлюксом

№	Сидней. система:	1 antr	2 antr	3 incis	4 corp	5 corp	ч/зг од	1 antr	2 antr	3 incis	4 corp	5 corp
1	Н.р.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Атр.	2	1	0	0	1		3	2	3	1	0
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	1	2	1	1	2		3	2	2	2	1
2	Н.р.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Атр.	2	3	3	1	0		1	0	1	1	0
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	2	3	3	2	1		1	0	1	2	1
3	Н.р.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Атр.	1	1	0	0	0		1	1	2	0	0
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	1	1	1	0	0		1	1	1	0	0
4	Н.р.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Атр.	2	2	3	1	1		2	2	3	1	1
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	2	2	3	1	1		2	2	2	2	2
5	Н.р.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Атр.	2	2	2	1	0		2	1	0	0	0
	Акт.	1	1	1	0	1		0	0	0	0	0
	МИ	1	2	1	1	1		1	1	1	1	1
6	Н.р.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Атр.	3	2	3	0	0		3	3	3	2	1
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	2	3	3	1	0		2	3	2	2	2
7	Н.р.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Атр.	1	2	2	1	0		2	2	0	0	0
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	2	3	3	3	2		3	3	1	1	1
8	Н.р.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Атр.	1	1	1	2	2		2	2	2	1	2
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	0	1	2	3	2		1	1	2	2	2
9	Н.р.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	Атр.	2	2	2	1	0		2	2	2	1	0
	Акт.	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
	МИ	1	1	1	2	0		1	1	1	1	0

Анализируя результаты наблюдения за течением хронического атрофического рефлюкс – гастрита у *Helicobacter pylori* – негативных пациентов, следует обратить внимание на то, что они совершенно различные. Имеется три варианта развития атрофического процесса у этих пациентов. У одних пациентов в течение года атрофия регрессировала, у других не было никакой

динамики ХАГ, а у третьих атрофия за год наблюдения из исходной степени перешла в более выраженную степень тяжести. У пациента 1, который не получил адекватного лечения дуодено-гастрального рефлюкса имела место отрицательная динамика. В начале наблюдения у него в двух биоптатах морфологически была определена легкая атрофия и в одном биоптате – умеренная. В двух биоптатах атрофические изменения отсутствовали вовсе. Через год гистологическую динамику у данного пациента можно расценивать как негативную. Отсутствие атрофических изменений отмечено только в одном биоптате. В двух биоптатах выявлена выраженная атрофия СОЖ, в одном – умеренная и в одном – легкая атрофия. У остальных 8 – ми пациентов морфологически было три варианта результата: динамика отсутствует, динамика положительная и динамика отрицательная.

Таблица 4.22 – Результаты динамического наблюдения хронической атрофии СОЖ у *H. pylori* – негативных пациентов, ассоциированной с рефлюксом через год

Динамика атрофии	Всего 9 пациентов с ХАГ
Регресс атрофии	3 пациента с ХАГ
Нет динамики атрофии	2 пациента с ХАГ
Утяжеление атрофии	4 пациента с ХАГ

У 9 – ти пациентов с локализацией атрофических изменения в теле желудка были проведены исследования на предмет наличия антипариетальных антител IgG, IgA, IgM. Восемь пациентов имели отрицательный результат, т.е. у этих больных антитела к париетальным клеткам желудка отсутствовали. У пациентки, которая не вошла ни в первую, ни во вторую группу титр антипариетальных антител составил 1:160. Кроме того она была *H. pylori*–позитивная и имела клинические и эндоскопические симптомы дуоденогастрального рефлюкса. Полные морфологические данные в динамике представлены в таблице 4.23. Этой пациентке было назначено комплексное антигеликобактерное, антирефлюксное лечение (омепразол 80 мг/сутки + висмута трикалия дицитрат 480 мг/сутки + кларитромицин 1000 мг/сутки + амокси-

циллин 2000 мг/сутки в течение 14 дней, после 14 дней антигеликобактерной терапии омепразол 80 мг/сутки два месяца и далее 40 мг/сутки 10 месяцев+ домперидон 30 мг в сутки в течение месяца чередуя с месячными перерывами один год). Одновременно с антигеликобактерной терапией в течение семи дней принимала преднизолон по 15 мг/сутки с последующей полной отменой. Через месяц от момента начала лечения повторно сделан анализ на наличие антипариетальных антител IgG, IgA, IgM – результат отрицательный (антитела к париетальным клеткам желудка не выявлены). Морфологическую динамику атрофии через один год наблюдения можно оценивать как положительную (степень выраженности атрофии уменьшилась в четырех биоптатах из пяти). Учитывая, что эрадикации после проведенной антигеликобактерной терапии не наступило, этой пациентке назначена квадротерапия с тетрациклином на 14 дней.

Таблица 4.23 – Результаты динамического наблюдения ХАГ у *H. pylori* – позитивной пациентки, ассоциированного с рефлюксами аутоиммунным гастритом через год

Сиднейская система:	1 antr	2 antr	3 incis	4 corp	5 corp	ч/з год	1 antr	2 antr	3 incis	4 corp	5 corp
Н.р.	0	1	1	3	3		0	0	0	1	0
Атр.	3	3	3	3	1		2	3	2	0	1
Акт.	0	0	0	3	3		0	0	0	2	0
МИ	2	2	2	2	3		2	2	2	2	2

Исходя из Положения 14А Киотского консенсуса [207], в котором с высоким уровнем доказанности утверждается, что риск рака желудка коррелирует с тяжестью и степенью ХАГ, вытекает постулат о том, что риск рака желудка зависит не столько от площади атрофического поражения СОЖ, сколько от тяжести и степени атрофии в одном биоптате, даже на небольшом участке ХАГ. Кроме того, в пункте 14 В с сильным уровнем рекомендуется использование таких гистологических систем, как OLGA и OLGIM, для стратификации риска желудочного рака. Поэтому для динамического морфоло-

гического наблюдения выявленных пациентов с ХАГ мы предпочли следующий формат (таблицы 4.24, 4.25, 4.26).

Таблица 4.24 – Оценка морфологической динамики ХАГ у *H. pylori* – позитивных пациентов по одному биоптату с максимально выраженным признаком, через год

Динамика	№/п	Сиднейская сист.:	1 макс.	КМ	Д	1макс.	КМ	Д
	1	<i>H. pylori</i>	3		1	0		
Положительная		Атрофия	3			1		
		Активность	3			0		
		Мононуклеарная	3			1		
Без динамики	2	<i>H. pylori</i>	3			0		
		Атрофия	2			2	2,3	
		Активность	2			0		
		Мононуклеарная	3			2		
	3	<i>H. pylori</i>	2			2		
		Атрофия	2			3		
Отрицательная		Активность	2			2		
		Мононуклеарная	3			3		
	4	<i>H. pylori</i>	1			3	1;5	2
Без динамики		Атрофия	2			2		
		Активность	1			3		
		Мононуклеарная	2			3		
Положительная	5	<i>H. pylori</i>	1			0		
		Атрофия	2			1		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	2			2		
	6	<i>H. pylori</i>	1			0		
		Атрофия	1			2		
Отрицательная		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	2			1		
	7	<i>H. pylori</i>	1			1		
Без динамики		Атрофия	1			1		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	1			1		
Без динамики	8	<i>H. pylori</i>	1			0		
		Атрофия	1			1		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	1			1		
	9	<i>H. pylori</i>	1			0		
		Атрофия	2			2		
Без динамики		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	2			2		
	10	<i>H. pylori</i>	1			1	1,2	
Отрицательная		Атрофия	1			3		
		Активность	0			1		
		Мононуклеарная	2			3		

Очень важным дополнением, на наш взгляд, является включение в стратификацию риска рака желудка номеров биоптатов, в которых выявляется кишечная метаплазия, а также степень тяжести выявленной дисплазии СОЖ.

Таблица 4.25 – Оценка морфологической динамики ХАГ у *H. pylori* – негативных пациентов ассоциированного с рефлюксом по одному биоптату с максимально выраженным признаком, через год

Динамика	№/п	Сиднейская сист.:	1макс.	КМ	Д	1макс.	КМ	Д
	1	<i>H. pylori</i>	0			0	1,3	
Отрицательная		Атрофия	2			3		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	2			3		
	2	<i>H. pylori</i>	0			0		
Положительная		Атрофия	3			1		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	3			2		
	3	<i>H. pylori</i>	0			0		
Отрицательная		Атрофия	1			2		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	1			1		
	4	<i>H. pylori</i>	0			0		
Без динамики		Атрофия	3			3		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	3			2		
	5	<i>H. pylori</i>	0			0		
Без динамики		Атрофия	2			2		
		Активность	1			0		
		Мононуклеарная	2			1		
	6	<i>H. pylori</i>	0	1,3		0	1,2,3,4,5	
Без динамики		Атрофия	3			3		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	3			3		
	7	<i>H. pylori</i>	0			0	1	
Без динамики		Атрофия	2			2		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	3			3		
	8	<i>H. pylori</i>	0	4	1	0	3,4	
Без динамики		Атрофия	2			2		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	3			2		
	9	<i>H. pylori</i>	0			0		
Без динамики		Атрофия	2			2		
		Активность	0			0		
		Мононуклеарная	2			1		

Принципиальным моментом считаем необходимость выделить этиологические факторы, приводящие к синдрому ХАГ, особенно, у тех пациентов,

у которых обнаруживается сочетание и комбинация нескольких возможных причин (*Helicobacter pylori*, рефлюкс-гастрит, аутоиммунный гастрит). Морфологическая характеристика такого клинического случая представлена в таблице 4.26.

Таблица 4.26 – Оценка морфологической динамики ХАГ у *H. pylori* – позитивной пациентки, ассоциированного с рефлюксами аутоиммунным гастритом по одному биоптату с максимально выраженным признаком, через год

Динамика	№/п	Сиднейская сист.:	1 макс.	КМ	Д	1 макс.	КМ	Д
	1	<i>H. pylori</i>	3			1		
Без динамики		Атрофия	3			3		
		Активность	3			2		
		Мононуклеарная	3			2		

Такие методические подходы позволяют формировать адекватную эффективную терапию изучаемых предраковых заболеваний и изменений СОЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для реализации канцеропревенции необходимо выбрать из наиболее перспективных методов оптимальный профилактический подход. Профилактическая работа состоит из двух последовательных этапов, которые имеют своей целью снижение заболеваемости ЗНО желудка, а также смертности от рака желудка. Первый этап заключается в проведении неинвазивного серологического скрининга ХАГ среди населения. На втором этапе необходимы детализация и верификация диагноза данной патологии с обязательным уточнением степени выраженности атрофии СОЖ в антральном отделе и в теле желудка. Такая верификация диагноза должна заключаться в предварительном эндоскопическом обследовании СОЖ. При этом обязательно необходимо провести оценку степени атрофии СОЖ обоих сегментов (антрума и тела). Завершающим этапом формулирования окончательного заключения по каждому пациенту должен быть анализ результатов осмотра гистологических препаратов, полученных биоптатов СОЖ антрума и тела желудка. Принципиальным подходом к серологическому скринингу ХАГ должен быть отбор методики, обладающей наибольшей чувствительностью и специфичностью. К сожалению, имеется в наличии несколько методик, имеющих как высокие, так и низкие показатели чувствительности и специфичности [208, 278]. Эффективность серологического скрининга ХАГ, а также дальнейших диагностических методик следует оценивать по доле ложно-отрицательных результатов. Понятно, что чем меньше количество ложно-отрицательных результатов обследования, тем качественнее методика диагностики ХАГ. Такая стратегия оценки имеет отношение к оценке неинвазивного серологического скрининга ХАГ, а также актуальна по отношению к последующему этапу диагностики. Верификация морфологических критериев предраковых изменений СОЖ и заболеваний желудка должна быть направлена на минимизацию числа «пропущенных» больных (ложно-отрицательных) с ХАГ. Учитывая то, что риск ЗНО желудка непосредственно связан с выраженностью атрофии СОЖ, следует с высокой точностью идентифицировать степень выраженно-

сти атрофических изменений СОЖ как в антруме, так и в области тела желудка [207]. В рамках киотского консенсуса отчётливо сформулировано предложение определить две формы ХАГ: первая - тяжелый ХАГ, вторая – слабый и умеренный ХАГ.

Далее необходимо остановиться отдельно на следующих понятиях. Речь идёт об атрофии СОЖ выраженного характера. В современных условиях данный термин представляет собой очень «размытое» и неконкретное понятие. Кроме того, это понятие некоторые авторы пытаются представить как мультифокальный ХАГ. Характеристика этого термина также весьма «расплывчатая». Понятие мультифокального ХАГ не достаточно укладывается в рамки модифицированной Сиднейской системы. В рамках ВАШ, а также таких морфологических классификаций диагностического плана, как OLGA и OLGIM, не удаётся достаточно глубоко понять и ответить на вопрос: что же такое мультифокальный ХАГ? [234, 255]. В большинстве случаев имеющихся и успешно работающих современных классификаций, диагноз ХАГ основывается на интегральной оценке морфологических признаков атрофических изменений и кишечной метаплазии СОЖ. При этом, количество биоптатов, в которых имеется в наличии тот или иной признак, совершенно не учитывается. В положении киотского соглашения 14А утверждается тот факт, что риск возникновения ЗНО желудка имеет сильную корреляционную связь с выраженностью и тяжестью ХАГ. Уровень рекомендации в этом случае характеризуется как сильный, а уровень доказанности – как высокий. Уровень согласованности - 94,7% [207]. Гистологическая оценка базируется на морфологических критериях ХАГ в пяти биоптатах, которые были взяты по протоколу модифицированной Сиднейской системы. Согласно этому протоколу, методика предусматривает взятие пяти биоптатов из двух отделов желудка (antrum, corpus). При этом не учитывается тот факт, что площадь антрального отдела и тела желудка сильно различается. Несмотря на значительную разницу территории упомянутых двух отделов желудка, представительство по количеству биопсий находится в обратной зависимости, а именно большая часть

желудка представлена двумя биоптатами (тело желудка). На долю меньшего (антрального) отдела приходится три биоптата (включается биопсия из *incisura angularis*). Теперь обратим внимание на более выгодную визуальную оценку СОЖ в системе эндоскопической классификации Kimura-Takemoto. Авторы этой классификации при оценке СОЖ территорию желудка делят на шесть, приблизительно одинаковых, участков. Атрофия СОЖ определяется в антральном отделе – С1. Атрофия тела желудка оценивается эндоскопически в области пяти участков и обозначается как С2, С3, О1, О2, О3 [206]. Следует отметить недостаток при подобной визуальной оценке СОЖ. Визуальная оценка достаточно субъективна и не дифференцирована. При этом нет критериев слабой, умеренной и выраженной атрофии. В этом, собственно, и заключается субъективизм визуальной оценки. Поэтому подобная методика не позволит эффективно диагностировать степень и стадию ХАГ. При использовании гистологической оценки биопсии по границам атрофии, которые были предложены японскими авторами Kimura и Takemoto, становится возможным получить более объективную оценку ХАГ. При таком диагностическом подходе появляется возможность определить выраженность атрофии СОЖ на пяти участках тела желудка.

Kimura и Takemoto выраженность атрофии СОЖ привязывали к величине площади, которую эта атрофия занимает. Но это плохо согласуется с выраженностью гистологической атрофии в биоптате. По нашему мнению принципиальное значение в канцерогенезе имеет этап последовательно развивающегося каскада Корреа, даже если это происходит на очень ограниченном участке СОЖ. Этот постулат имеет решающее значение для тела желудка, превосходящего по территории антрум, как минимум, в два раза. Не имеет значения, в каком количестве биопсий (С2, С3, О1, О2, О3) имеется выраженная атрофия СОЖ, важен этот этап каскада Корреа, даже если он имеет место в одном биоптате. Актуальность этапа и его диагностическая, прогностическая значимость возрастает по направлению – выраженной атрофии – кишечной метаплазии – дисплазии и рака желудка. В этой последова-

тельности необходимо отметить переход от этапа слабой и умеренной атрофии СОЖ к выраженной. Именно в месте этого перехода происходит смена качества в процессе канцерогенеза, так как на этом рубеже низкий риск рака желудка меняется на высокий риск. В подтверждение преимуществ верификации степени тяжести, основанной на морфологической оценке атрофии, по модифицированной нами, эндоскопической классификации Kimura-Takemoto свидетельствуют лучшие показатели чувствительности данной методики. Причем, улучшение показателей чувствительности касается легкой, умеренной и выраженной атрофии, локализованной в теле желудка. Обращает на себя внимание, что показатель чувствительности при выявлении выраженной атрофии этой локализации по Сиднейской системе, также существенно уступает методике морфологической оценки по предлагаемой нами модификации системы Kimura-Takemoto. С точки зрения целесообразности мы получаем крайне незначительное количество информации при взятии биопсии в соответствии с Сиднейской системой. Это касается диагностики ХАГ, локализованного в теле желудка. Морфологическая информация с двух биоптатов крайне недостаточна для этого отдела желудка. Есть ещё одна деталь. Два биоптата по Сиднейской системе из передней и задней стенки тела желудка характеризуют один и тот же уровень атрофической границы по классификации Kimura-Takemoto. Атрофия распространяется по телу желудка от угла желудка до дна желудка через нижнюю, среднюю и верхнюю треть малой кривизны. В дальнейшем атрофические изменения переходят на стенки желудка (переднюю и заднюю). Таким образом, атрофические изменения доходят до дна желудка и большой кривизны. В нашем варианте взятие биопсии должно быть последовательным от угла желудка до его дна. Для достаточно полной оценки СОЖ, локализованной в области тела желудка, хватит пяти биоптатов: С2, С3, О1, О2, О3. Состояние СОЖ в области тела желудка невозможно оценить по одному уровню атрофической границы (Сиднейская система). Согласно полученных нами данных, добавление биоптатов больше пяти в области тела желудка не даёт существенного добавления процента по

повышению чувствительности метода морфологической диагностики. Поэтому наибольшая целесообразность заключается в том, чтобы с тела желудка взять пять биоптатов согласно атрофическим границам, обозначенным Kimura и Takemoto. Такая методика забора материала позволит не только точно оценить степень выраженности атрофии СОЖ при ХАГ, но и выявить регресс атрофии СОЖ в динамике, после проведенного лечения. В совокупности такой подход, основанный на мониторинге ХАГ, представляет собой прецизионную методику. Новый последовательный топологический подход к взятию биопсии и гистологической оценке полученных биоптатов позволил обнаружить определенные закономерности распространения атрофии по СОЖ. Это позволило выделить пять типов формирования ХАГ тела желудка: последовательный равномерный, последовательный неравномерный, диффузный равномерный, диффузный неравномерный и «чередующийся атрофия – не атрофия». Определение типов ХАГ тела желудка расширяет понимание закономерностей развития данной патологии, а также существенно уточняет понимание термина мультифокальный ХАГ. В свете новых представлений о мультифокальности ХАГ целесообразно выделить отдельно мультифокальный ХАГ тела желудка. Возникает вопрос: существует ли мультифокальный антрум-атрофический гастрит? Вероятно, этот вопрос нуждается в разработке. Конечно, несмотря на значительно меньшую площадь СОЖ антрального сегмента, необходимы исследования по аналогии с ХАГ тела желудка.

Результаты морфологического исследования биоптатов в соответствии с классификацией Kimura-Takemoto демонстрируют отсутствие корреляции между степенью кишечной метаплазии СОЖ, выраженностью атрофии и дисплазии. Выявление дисплазии, само по себе, означает высокий риска рака желудка. В 20 процентах случаев дисплазия выявляется без сочетания с выраженной атрофией СОЖ. Гистологическую оценку биоптатов необходимо осуществлять по определённым правилам. В случае, если выявлена слабая или умеренная дисплазия, необходимо риск развития рака желудка оценить

как высокий. При интегральной оценке биопсии количество биоптатов, в которых обнаружены предраковые изменения СОЖ не определяет степень риска. Достаточно присутствие наиболее выраженных предраковых изменений СОЖ хотя бы в одном из них. При сочетании двух морфологических критериев мультифокального ХАГ одновременно, а именно слабой, умеренной дисплазии и выраженной атрофии СОЖ позволит повысить эффективность последующей канцеропревенции. При выявлении дисплазии тяжелой степени означает только то, что у данного пациента необходимо диагностировать ранний рак СОЖ со всеми вытекающими последствиями с применением радикальных методов лечения.

Использование серологических неинвазивных маркеров атрофии позволяет предварительно оценить степень атрофии тела желудка, так как основано на морфо-функциональных связях. Особенно такие связи проявляются при равномерно-диффузном типе атрофии СОЖ. Именно по этой причине многими авторами установлена сильная корреляционная связь между степенью атрофии в теле желудка и уровнем П-I [208, 234, 255-263]. Если же последовательное развитие предраковых изменений СОЖ от начального этапа каскада Корреа до следующих этапов происходит локально в одном, двух и.т.д., а не во всех пяти одновременно (С2, С3, О1, О2, О3), то морфо-функциональные связи не прослеживаются в такой же мере, как при диффузно-равномерном типе атрофии. По мере распространения атрофии от угла до дна желудка, т.е. от стадии С2 до О3 коэффициент корреляции между степенью атрофических изменений СОЖ и уровнем продукции П-I изменяется от минус 0,03 (атрофия С2) до минус 0,46 (атрофия О3). Наилучший коэффициент корреляции, демонстрирующий сильную обратную корреляционную связь между степенью атрофии тела желудка и уровнем продукции П-I наблюдается при диффузном (равномерном и неравномерном) типе атрофии СОЖ в теле желудка. Соответственно, это возможно в 47 процентах случаев ХАГ тела желудка. 23 процента случаев атрофии СОЖ при диффузном равномерном типе и 24 процента случаев – при диффузном неравномерном типе.

В остальных случаях связь между степенью атрофии СОЖ и уровнем П-I утрачивается, так как интегральный показатель функциональной активности СОЖ – уровень П-I не может отражать локальную функциональную активность на ограниченном участке тела желудка морфологическим субстратом которой является выраженная атрофия СОЖ. Таким образом, уровень П-I, маркера степени выраженности интегральной атрофии, не может быть использован для верификации степени тяжести ХАГ тела желудка при не диффузном и «чередующемся» типе. То же самое можно сказать об оценке результатов морфологического исследования, полученного в соответствии с Сиднейской системой. Эффективность упомянутых методик существенно уступает по диагностической ценности модифицированной морфологической оценке ХАГ тела желудка согласно принципам эндоскопической системе Kimura-Takemoto. Дело в том, что при ХАГ тела желудка значительно чаще встречается не диффузная атрофия одного уровня, например, выраженная, а мультифокальная выраженная атрофия тела СОЖ. У 37 пациентов с ХАГ из 121 имеющих выраженную атрофию хотя бы в одном из фокусов (С2, С3, О1, О2, О3) определяли монофокальную выраженную атрофию только в одной из пяти биопсий от С2 до О3. Из 37 таких пациентов у 20 (54 %) выраженная атрофия СОЖ была только на уровне С2. Это означает то, что более чем у половины пациентов с монофокальным выраженным ХАГ тела желудка имеется выраженная атрофия СОЖ на ограниченном участке, прилежащем к антральному сегменту. Понятно, что такие пациенты не будут выявлены при исследовании крови на П-I и даже при гистологическом исследовании биопсии, полученной в соответствии с протоколом Сиднейской системы. Но все они будут выявлены с помощью маркера антральной атрофии Г-17 и далее детально диагностированы с помощью гистологического исследования биопсии, полученной в рамках модифицированной системы от С1 до О3. При детекции выраженной атрофии хотя бы в одном из шести биопсий антрального сегмента и желудочного корпуса всем пациентам с ХАГ должен быть диагностирован выраженный атрофический гастрит. Таких больных обяза-

тельно необходимо включить в программу канцеропревенции. Совершенно новая концепция формирования биопсийного протокола характеризуется значительными преимуществами относительно дифференцированной морфологической диагностики ХАГ тела желудка. Такой биопсийный протокол представляет модифицированный подход к характеристике и оценке мультифокального выраженного ХАГ. Такая оценка базируется на том, что новая модификация позволяет разделить слабый, умеренный и выраженный мультифокальный ХАГ и на этом построить эффективную программу канцеропревенции желудка. На основании нового модифицированного биопсийного протокола с высокой достоверностью становится возможным дифференцированный подход к верификации слабого, умеренного и выраженного мультифокального ХАГ. Все, прежде существующие и используемые неинвазивные серологические, инвазивные морфологические диагностические и прогностические стратегии по отношению к ХАГ тела желудка обладают очевидными недостатками в этом смысле. Преимущества предлагаемого биопсийного протокола заключаются в преимуществах, характеризующих более высокую эффективность, как диагностическую, так и прогностическую. Конечно, что касается тела желудка, имеется усложнение методики, заключающееся в увеличении количества биоптатов. Но если оценивать методику в целом, с точки зрения всего желудка, то технически, при сравнении с Сиднейской системой, усложнения нет. Сиднейская система предусматривает взятие пяти биоптатов, модифицированная система Kimura-Takemoto – шесть биоптатов. Если проанализировать неинвазивный серологический скрининг, то использование одного серологического маркера Г-17, в свете новой модифицированной системы детекция атрофии слизистой оболочки в желудочном корпусе имеет значительные преимущества перед использованием комплекса маркеров, таких как Г-17, П-I, коэффициент отношения П-I к П-II. Эти преимущества заключаются, прежде всего, в более высокой эффективности, а также в уменьшении стоимости проведения неинвазивного серологического

скрининга, что делает его гораздо доступнее при проведении массовых обследований населения.

Особая зона желудка, угол (*incisura angularis*) – нижняя треть корпуса желудка по малой кривизне (*curvatura ventriculi minor*), функционально связанная с уровнем продукции пепсиногенов [208, 217-263]. Это правило действует при условии, что атрофический процесс СОЖ развивается диффузно. Если атрофический процесс развивается по типу монофокального выраженного корпус-атрофического гастрита, то связь с уровнем продукции пепсиногенов полностью утрачивается. В данном случае наблюдается, наиболее характерная территориальная связь с антральным сегментом желудка. В чем она выражается? Прежде всего, влияния на нижнюю треть тела желудка таких патогенных факторов как *H. pylori* и желчный рефлюкват значительно больше, чем на другие сегменты тела желудка. Патологические, в том числе атрофические изменения СОЖ на уровне С2 развиваются почти одновременно с такими изменениями СОЖ антрального сегмента – С1. Параллельное течение характерных этапов каскада Корреа на уровне С1 и С2 реализуется в том, что генез атрофии СОЖ тесно связан по времени развития между этими двумя локализациями. До проксимальных сегментов тела желудка в направлении – С3 → О1 → О2 → О3 атрофические изменения СОЖ доходят значительно позже. Киотский глобальный консенсус в 2015 году определил новую стратегию отношения к гастриту [176]. Во-первых, в Положении 1 отмечено, что текущая классификация гастрита ICD-10 устарела. Уровень рекомендации: сильный. Доказательный уровень: высокий. Уровень согласованности: 100%. Во-вторых, согласно Положению 4 необходимо классифицировать гастриты по гистологии. Обычная эндоскопия в большинстве случаев не подходит для диагностики атрофии и кишечной метаплазии, и, следовательно, биопсия остается обязательной процедурой – Положение 12. Тем более, что визуальные эндоскопические методы не подходят для прецизионной диагностики мультифокального атрофического гастрита и верификации выраженной атрофии СОЖ при интегральной оценке тела желудка. В тоже время, хо-

тя гистологические системы, такие как OLGA и OLGIM, являются полезными для стратификации риска, доказательность этого Положения 14 В признана низкой [207]. Следует отметить, что эти системы базируются на гистологически модифицированной Сиднейской системе. В результате становится очевидным, что гистологически модифицированная классификация, предложенная нами и основанная на эндоскопической системе Kimura-Takemoto, имеет значительные преимущества перед имеющимися в настоящее время другими классификациями относительно верификации выраженного мультифокального ХАГ. Положение 14 А консенсуса, в котором утверждается, что риск рака желудка коррелирует с тяжестью и степенью ХАГ не уточняет локализацию такого гастрита и соответственно риска ЗНО желудка. По-прежнему остаются «размытыми» не конкретными такие понятия, как диффузный атрофический и мультифокальный ХАГ. Проведенные нами гистологические исследования биопсии, полученной в соответствии с модифицированной методикой адаптированной к эндоскопической оценке СОЖ по Kimura-Takemoto, позволили выделить пять типов корпус-атрофического гастрита. В результате этих исследований удалось выявить закономерности развития атрофических изменений СОЖ, а также конкретизировать понятия о диффузном и мультифокальном ХАГ тела желудка. Хотя, признано, что серологические тесты (Положение 15) полезны для определения атрофии СОЖ, точных рекомендаций по их применению до сих пор нет. В наших исследованиях получены убедительные данные о том, что неинвазивный серологический маркер атрофии СОЖ, Г-17 позволяет выявить атрофию на самом раннем этапе ХАГ тела желудка. Он позволяет также выявить выраженную атрофию при монофокальном ХАГ тела желудка – С2. Обращает на себя внимание то, что при таком гастрите уровень П-I будет нормальным.

Теперь возникает вопрос: каким образом новые подходы к морфологической диагностике ХАГ тела желудка можно использовать при его оценке в рамках классификации OLGA? Конечно же, по нашему мнению, синтез этих двух классификаций имеет ряд преимуществ перед определением стадий

ХАГ на основе Сиднейской системы. Прежде всего, в этом случае появляется возможность значительно точнее определить степень тяжести атрофии СОЖ при диффузном и мультифокальном ХАГ. Это, в свою очередь, позволит своевременно провести все необходимые мероприятия по канцеропревенции.

При практической реализации динамического морфологического контроля за ХАГ у пациентов возникает проблема с приверженностью больных к инвазивным методикам. В нашем диссертационном исследовании из 190 пациентов с ХАГ, давшим информированное согласие на первичное инвазивное морфологическое исследование, только 20 человек (10,5 %) удалось убедить в необходимости повторного динамического морфологического исследования через год для оценки течения заболевания и определения риска развития рака желудка в дальнейшем. Возникает закономерный вопрос: как осуществлять динамическое наблюдение за ХАГ у остальной части пациентов (89,5 %), не давших согласие на инвазивный морфологический мониторинг? Из этого числа пациентов все дали согласие на ежегодный серологический мониторинг ХАГ с помощью маркеров атрофии СОЖ. Конечно, трудно сопоставлять методики морфологического и серологического мониторинга ХАГ по эффективности в стратификации риска развития рака желудка. Но, на наш взгляд, при определенном усовершенствовании серологических методов динамического контроля ХАГ эта методика не уступит по своей эффективности морфологической методике. Бесспорно, серологическими методами не возможно контролировать такие предраковые изменения СОЖ, как кишечная метаплазия и дисплазия. Но, при дополнении серологического контроля за атрофией СОЖ современными эндоскопическими методиками, обладающими возможностями увеличения и освещения в узком спектре, что позволяет отказаться от взятия биопсии для последующего гистологического исследования, открываются неограниченные возможности эффективного мониторинга. Такой подход позволит достичь приверженности пациентов с ХАГ к ежегодному эндосерологическому контролю, практически, у 100 % больных.

ВЫВОДЫ

1. Морфологическая оценка биоптатов, взятых в соответствии со стадиями эндоскопической классификации Kimura-Takemoto, имеет преимущества при верификации диагноза мультифокального ХАГ относительно модифицированной Сиднейской системы и визуальной оценки по Kimura-Takemoto. Чувствительность модифицированной Сиднейской системы при диагностике выраженного ХАГ тела желудка в сравнении с модифицированной классификацией Kimura-Takemoto составляет 42%. При диагностике умеренной атрофии – 36%, легкой атрофии – 25%. Эти преимущества позволяют признать модифицированную методику Kimura-Takemoto со взятием пяти биоптатов эффективным способом верификации степени выраженности атрофии тела желудка.

2. Развитие атрофических изменений в теле желудка имеет ряд особенностей, которые формируют пять типов распространения атрофии в СОЖ: последовательный равномерный и неравномерный, диффузный равномерный и неравномерный, а также «чередующийся, атрофия – не атрофия».

3. Закономерность распространения атрофии последовательно от антрального отдела до кардиального отдела желудка, описанная Kimura и Takemoto, наблюдается в 82 %.

4. Гистологическая картина биоптатов тела желудка, взятых в соответствии с модифицированной Сиднейской системой, и уровень серологического маркера П-I не может точно характеризовать степень выраженности атрофии при мультифокальном ХАГ.

5. Стимулированный Г-17 сыворотки крови на уровне от нуля до десяти пмоль/л выявляет выраженный монофокальный ХАГ тела желудка с чувствительностью 100 процентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, у которых выявлен ХАГ, необходимо проводить гастроскопию с множественной биопсией слизистой оболочки тела желудка в соответствии с модифицированным биопсийным протоколом в рамках эндоскопической классификации Kimura-Takemoto с последующей гистологической оценкой биоптатов по ВАШ.

2. При выявлении выраженной атрофии СОЖ хотя бы в одном из биоптатов, взятых в соответствии с модифицированной классификацией Kimura-Takemoto, необходимо диагностировать выраженный мультифокальный ХАГ.

3. Пациентам, у которых морфологически верифицирован диагноз выраженной атрофии хотя бы в одном из биоптатов, необходимо проводить ежегодный мониторинг по предложенной модифицированной классификации Kimura-Takemoto.

4. Для определения риска рака желудка в рамках классификации OLGA, OLGIM использовать результаты гистологической оценки выраженности атрофических изменений тела желудка по пяти биоптатам, взятым согласно модифицированной морфологической классификации Kimura-Takemoto.

5. Выявление, диагностику и мониторинг ХАГ необходимо проводить в соответствии со следующим алгоритмом:



- населению провести определение уровня стимулированного Г-17 в сыворотке крови;



- пациентам до 40 лет, у которых обнаружен стимулированный Г-17 в сыворотке крови менее 10 пмоль/л, необходимо проводить лечение ХАГ с ежегодным повторением стимулированного Г-17 для контроля за динамикой атрофии;



- пациентам старше 40 лет, у которых обнаружен стимулированный Г-17 в сыворотке крови менее 10 пмоль/л, необходимо провести эзофагогастроскопию и взять шесть биопсий последовательно с участков, начиная с антрального сегмента до кардиального отдела желудка (C1, C2, C3, O1, O2, O3);



- пациентам с верифицированными диагнозами ХАГ при помощи гистологического исследования всех шести биопсий, следует проводить лечение ХАГ с целью достижения регресса атрофии и снижения выраженности атрофии СОЖ;



- ежегодно пациентам с ХАГ, имеющим хотя бы один фокус выраженной атрофии из шести, мониторировать с помощью гистологического исследования всех биопсий состояние СОЖ для выявления раннего рака желудка;



- в случае выявления и гистологического подтверждения раннего рака желудка показано радикальное лечение (мукозэктомия, диссекция СОЖ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящем диссертационном исследовании не исчерпана вся глубина проблемы влияния этнической принадлежности на распространенность ХАГ и атрофических изменений различной степени выраженности в разных отделах желудка. Исходя из того, что в различных группах исследования распространенность ХАГ может отличаться, следует вывод, что разным будет и риск развития рака желудка. Это оказывает влияние на профилактические мероприятия, которые необходимо проводить в рамках канцеропревенции.

Для того чтобы определить алгоритм канцеропревенции рака желудка, необходимо знать распространенность ХАГ, выраженность атрофии СОЖ определяющую, риск развития ЗНО желудка в конкретном этносе. Это требует предварительного изучения таких параметров у представителей определенной национальности.

Современные достижения генетики позволяют считать однонуклеотидные полиморфизмы возможной причиной многих заболеваний. В развитии ХАГ и во всех последующих этапах каскада Correa роль генетических аномалий остается неясной. Очевидно, предстоит большая исследовательская работа по выявлению определенных генетических аномалий у представителей различных этнических групп населения при одновременном неинвазивном скрининге ХАГ с использованием тестовой панели «Гастропанель». Только такие исследования позволят осуществить дифференцированный подход к проблеме предрака (ХАГ) и рака желудка, а также разработать эффективные методы профилактики и лечения этого тяжелого недуга.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

Г-17 - гастрин -17

ЗНО – злокачественные новообразования

КЧР – Карачаево-Черкесская Республика

П-I - пепсиноген-1

П-II - пепсиноген-2

П-I/П-II – отношение пепсиногена-1 к пепсиногену-2

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ФГБОУ ВО «СКГА» - федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказская государственная академия»

ХАГ – хронический атрофический гастрит

Anti-HP IgG – титр антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови

H. pylori – *Helicobacter pylori*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е. М. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции / Е. М. Аксель, М. И. Давыдов, Т. И. Ушакова // Современная онкология. - 2001. - Т. 3, № 4. - С. 142-143.
2. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. - Москва: Триада-Х, 1998. - 496 с.
3. Аруин, Л. И. Новая международная классификация дисплазий слизистой оболочки желудка / Л. И. Аруин // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии, колопроктологии. - 2002. - № 3. - С. 15-17.
4. Архипова А.А. Гастроскопия с биопсией и/или серологическая биопсия в качестве первичной диагностики состояния слизистой оболочки желудка / А.А. Архипова, В.В. Анищенко, Р.Р. Мирсадиков // Хирургическая практика. - 2020. – Т. 44, № 4. - С. 23-28.
5. Ассоциация распространенности антрального атрофического гастрита и рака желудка у монголоидов и европеоидов Восточной Сибири / В. В. Цуканов, Н. Н. Буторин, А. С. Маады, О. С. Амельчугова // Бюллетень СО РАМН. - 2009. – Т. 137, № 3. - С. 10-14.
6. Атрофический гастрит как предраковое состояние желудка: новый взгляд на старую проблему / В. Д. Креймер, В. П. Тюрин, Е. А. Коган, И. А. Хомякова // Клиническая медицина. - 2011. - Т. 89, № 1. - С. 34–37.
7. Бабак, О. Я. Атрофический гастрит: прогнозы и перспективы / О. Я. Бабак // Здоровье Украины. - 2006. - Т. 1, № 21. - С. 1-3.
8. Бабак, О. Я. Хронический атрофический гастрит — точка отсчета начала канцерогенеза / О. Я. Бабак, Ю. В. Протас // Современная гастроэнтерология. - 2005. - № 5. - С. 9-14.
9. Баранская, Е. К. Клинический спектр предраковых патологий желудка / Е. К. Баранская, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии, колопроктологии. - 2002. - Т.12, № 3. - С.7-14.

10. Белоусов, Ю.В. Хронический атрофический гастрит у детей / Ю. В. Белоусов // Здоровье ребенка. - 2011. – Т. 32, № 5. – С. 23-25.
11. Бессонов, П. П. Гастроэнтерологическая патология и сопутствующие заболевания у пациентов в условиях Севера / П. П. Бессонов, Н. Г. Бессонова, Н. В. Тимофеева // Наука и мир. Международный научный журнал. - 2014. – Т. 5, № 1. - С. 345-346.
12. Бессонов, П. П. Диагностика атрофического гастрита у сельских жителей Республики Саха (Якутия) / П. П. Бессонов, Н. Г. Бессонова // Новое слово в науке: перспективы развития: сборник материалов VI Международной научно-практической конференции. – Чебоксары, 2015. - С. 50-51.
13. Бордин, Д. С. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка / Д. С. Бордин, М. Ю. Бяхов, Л. В. Федуленикова // Злокачественные опухоли. - 2014. – Т. 9, № 2. - С. 30-36.
14. Булатов, В. П. Атрофические гастриты у детей: аналитический обзор / В. П. Булатов, А. А. Камалова, Э. И. Удачина // Российский педиатрический журнал. - 2009. - № 6. - С. 32-34.
15. Бурлуцкая, А. В. Структура заболеваемости верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей г. Краснодара по данным детского стационара / А. В. Бурлуцкая, Л. В. Карпенко, Н. В. Левицкая // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалов XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – Москва, 2006. - С.104-105.
16. Вашакмадзе, Л. А. Результаты паллиативных операций при раке желудка / Л. А. Вашакмадзе, А. В. Бутенко, О. В. Пикин // Российский онкологический журнал. - 2000. - № 5. - С. 32-35.
17. Ведение пациентов с предраковыми состояниями и повреждениями в желудке / В. И. Никишаев, Н. А. Болотских, И. Н. Тумак, К. В. Баранников // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. - 2013. - Т.17, № 1. - С. 25-50.

18. Волкова, Н. Н. Факторы риска развития хронического атрофического гастрита (литературный обзор) / Н. Н. Волкова // Российский медицинский журнал. - 2013. - № 31. - С. 1617-1620.
19. Волинец, Г. В. Адаптированная классификация хронического гастрита у детей / Г. В. Волинец, А. С. Потапов // Российский педиатрический журнал. - 2010. - № 5. - С. 17-21.
20. Гастроэзофагеальный рефлюкс и симптомы диспепсии у коренного сельского населения Якутии / П. П. Бессонов, Н. Г. Бессонова, С. А. Курилович, О. В. Решетников // Якутский медицинский журнал. - 2012. – Т. 40, № 4. - С. 28-30.
21. Гвоздев, А. А. Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (проект рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов) / А. А. Гвоздев // Докладная гастроэнтерология. - 2012. - № 1. - С. 58-81.
22. Герман, С. В. К проблеме оценки состояния здоровья населения: скрининг гастродуоденальной патологии на примере атрофического гастрита при массовых медицинских осмотрах населения / С. В. Герман, А. В. Модестова, Н. В. Ермаков // Гигиена и санитария. - 2012. - № 6. - С. 85-87.
23. Голофеевский, В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки / В. Ю. Голофеевский. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2005. - С. 112.
24. Григорьев, П. Я. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения / П. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко. - Москва: Медицина. 1996.
25. Давыдов, М. И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 году / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. - Москва: Медицинское информационное агентство, 2003. – 224 с.
26. Давыдов, М. И. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка / М. И. Давыдов, М. Д. Тер-Ованесов // Современная онкология. - 2000. - Т. 2, № 1. - С. 4–10.

27. Деопик В. Б. Адыгейские племена // Очерки истории СССР. III-IX вв. - Москва, 1956. - С. 45-46.
28. Жигалова, Т. Н. Клинические аспекты изучения кислотно-протеолитической активности в желудке при хроническом гастрите: дис. ... канд. мед. наук / Т. Н. Жигалова. - Ленинград, 1991. - 132 с.
29. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 году / В. В. Старинский, Г. В. Петрова, В. И. Чиссов и др. // Российский онкологический журнал. - 2002. - № 3. - С. 39-44.
30. Загорский, С. Э. Морфологические особенности эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у детей и подростков / С. Э. Загорский, А. Н. Назаренко // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. - Москва, 2010. - С. 86-87.
31. Заридзе, Д. Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний // Канцерогенез / Д. Г. Заридзе. - Москва: Научный мир, 2000. - С. 26-30; С. 34-56.
32. Значение сывороточных показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17 в диагностике атрофического гастрита / В. Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина, О.А. Склянская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - № 3. - С.48-51.
33. Иванишкина Е. В. Корректирующие эффекты электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на показатели окислительного стресса после стандартной антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью / Е. В. Иванишкина, В. Г. Подопригорова // Клиническая медицина. - 2012. - Т.1, № 1. - С. 50-54.
34. Иванова, О. Н. Гастриты у детей республики САХА (Якутия) / О. Н. Иванова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - № 4. - С. 302.
35. Ивашкин, В. Т. Современная гастроэнтерология и предопухолевые заболевания пищеварительной системы / В. Т. Ивашкин // Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - Т. 12, № 3. - С. 4-6.
36. Ивашкин В. Т. Трудности и пути совершенствования диагностики раннего рака желудка / В. Т. Ивашкин, А. В. Калинин // Клиническая медицина. - 1993. - Т.71, № 4. - С. 42-45.
37. Ивашкин, В. Т. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз: пособие для врачей / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, Т. Л. Лапина. – Москва, 2009. - 24 с.
38. Иммунологические особенности течения гастродуоденальной патологии у жителей Хакасии / Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева, В. В. Цуканов, Н. В. Рязанцева // Иммунология. - 2009. - № 3. - С.162-165.
39. Иммуноферментный анализ на пепсиноген I, гастрин-17 и антитела к *Helicobacter pylori* / П. Сиппонен, Э. Форсблум, О. Суованейми, М. Харконен // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - № 3. - С. 46–51.
40. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. - Москва: Медпрактика, 2003. - С. 102–105.
41. Караева, А. И. Очерк истории карачаевской литературы. - Москва: Наука, 1966. - С. 320-323.
42. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* / И. В. Маев, А. А. Самсонова, Д. Н. Андреев [и др.] // Клиническая медицина. - 2013. - № 8. - С. 4-12.
43. Князев, М. В. Атрофия слизистой оболочки желудка как предраковое заболевание: методы диагностики / М. В. Князев // Клиническая эндоскопия. - 2008. - № 4. - С. 2-12.
44. Кобиашвили, М.Г. Диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка методом узкоспектральной эндоскопии с функцией увеличения / М. Г. Кобиашвили // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. - 2012. - №1. - С.62–65.

45. Колесникова И.Ю. Полипы желудка и атрофический гастрит/ И.Ю. Колесникова, А.С. Новикова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2021. - Т. 31, № 2. - С. 27-33.
46. Кононов, А. В. Местный иммунный ответ на инфекцию *Helicobacter pylori* / А. В. Кононов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - № 2. - С. 15-21.
47. Корниенко, Е. А. Клиника, диагностика и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori* у детей: автореф. ... д-ра мед. наук / Е. А. Корниенко. – Санкт-Петербург, 1999. - 28 с.
48. Корноухова Л.А. Инфекция *Helicobacter pylori*: место серологической и культуральной диагностики в клинических рекомендациях / Л.А. Корноухова, В.Л. Эмануэль, Н.Л. Денисов, Е.Л. Никонов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2021. - Т. 66, № 8. - С. 496-501.
49. Корсунский, А. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей / А. А. Корсунский, П. Л. Щербаков, В. А. Исаков. - Москва: Медпрактика-М, 2002. - 168 с.
50. Костюкевич, О. И. Атрофический гастрит: что мы понимаем под этим состоянием. Современные подходы к диагностике и лечению / О. И. Костюкевич // Русский медицинский журнал. - 2010. - Т.18, вып. 28. - С. 1717-1722.
51. Котелевец, С. М. Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка / С. М. Котелевец // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - Т.17, № 2. - С. 80– 83.
52. Краснова, М. В. Клинико-морфологическая характеристика патологии гастродуоденальной зоны у больных с циррозами печени: автореф. ... канд. мед. наук / М. В. Краснова. – Красноярск, 2007. - 28 с.
53. Креймер, В. Д. Атлас цифровой гастроинтестинальной эндоскопии / В. Д. Креймер, В. П. Тюрин, Е. А. Коган. - Москва: Бином, 2011. - 120 с.

54. Леонтьева, Н. И. Клиническая оценка диагностики хеликобактериоза у больных с хронической патологией желудочно-кишечного тракта диагностической тест-системой «Гастропанель» / Н. И. Леонтьева, Н. М. Грачева, Л. И. Новикова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - № 2. Прил. № 1. - С. 80.
55. Логинов, А. С. Значение *Campylobacter pylori* в этиологии гастрита и язвенной болезни / А. С. Логинов, Л. И. Аруин, И. А. Смотрова // Клиническая медицина. - 1987. - Т. 65, № 8. - С. 20-25.
56. Лысиков, Ю. А. Трудности в диагностике атрофических гастритов у детей / Ю. А. Лысиков, Т. А. Малицына, Е. А. Рославцева // Педиатрия. - 2006. - № 6. - С.1-3.
57. Маев, И. В. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита / И. В. Маев, Н. Н. Голубев // Российский медицинский журнал. - 2010. - Т. 18, № 28. - С. 1702-1706.
58. Макаренко, Е. В. Серологическая гастробиопсия в диагностике атрофического гастрита / Е. В. Макаренко // Вестник ВГМУ. - 2006. - Т. 5, № 4. - С. 2-12.
59. Малямова, Л. Н. Дискуссионные вопросы прогрессирования морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной области / Л. Н. Малямова, А. М. Чердниченко, С. Ю. Медведева // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России. – Москва, 2004. - С.132-134.
60. Матвеева, Л. В. Состояние секреторной и регенераторной функций желудка при канцерогенезе / Л. В. Матвеева, Л. М. Мосина // Сибирский онкологический журнал. - 2012. – Т. 54, № 6. - С. 52-56.
61. Медведев, М. Н. Клинико-морфологический анализ предраковых заболеваний и рака желудка в различных регионах республики Беларусь: автореф. ... канд. мед. наук / М. Н. Медведев. - Минск, 1998. - 22 с.

62. Меньшикова, Е. А. Иммунологическая реактивность и содержание гастрин-17, пепсиногенов в периферической крови у жителей Севера / Е. А. Меньшикова, Л. К. Добродеева, О. В. Кривоногова // Экология человека. - 2009. - № 7. - С. 11-14.
63. Мерабишвили, В. М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне / В. М. Мерабишвили // Практическая онкология. - 2001. - № 3. - С. 3-8.
64. Минушкин, О. Н. Хронический гастрит / О. Н. Минушкин, И. В. Зверков // Лечащий врач. - 2003. - № 3. - С. 24-31.
65. Мозговой, С. И. Алгоритм определения типа кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка с помощью комбинированных гистохимических методов / С. И. Мозговой // Архив патологии. - 2009. - Т. 71, № 4. - С. 46-47.
66. Молчанова, А. Р. Диагностическая значимость комплексного лабораторного исследования пепсиногенов / А. Р. Молчанова, Н. Н. Сорокина, М. Ю. Рукавишников // Новости «Вектор-Бест». — 2010. — Т. 56, № 2. — С. 7-10.
67. Молчанова, А. Р. Эрозивно-язвенные гастродуоденопатии у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей / А. Р. Молчанова, А. И. Долгушина, А. А. Селянина [и др.] // РМЖ. - 2019. – Т. 27, № 12. - С. 69-72.
68. Мосина, Л. М. Иммуно-секреторные параллели при хроническом гастрите / Л. М. Мосина, М. А. Стенина, Л. В. Матвеева // Медицинский альманах. - 2013. – Т. 25, № 1. - С. 28-31.
69. Морфологическая картина слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастродуоденитом в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / В. П. Новикова, И. Ю. Мельникова, Е. Л. Струков, П. В. Антонов // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы 8-й конференции. – Москва, 2001. - С. 72-73.

70. Морфофункциональные особенности аутоиммунного гастрита у лиц разного возраста / В. П. Новикова, А. О. Сидоркин, Н. М. Аничков, С. В. Азанчевская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 5. - С. 26-30.
71. Морфофункциональные проявления атрофии слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori* ассоциированном гастрите / В. Д. Пасечников, С. М. Котелевец, С. З. Чуков, А. Н. Мостовов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - Т. 4, № 1. - С. 26-32.
72. Напалков, Н. П. Рак и демографический переход / Н. П. Напалков // Вопросы онкологии. - 2004. - Т. 50, № 2. - С. 127-144.
73. Неинвазивная диагностика предраковых заболеваний желудка: учебное пособие / С. А. Курилович, О. В. Решетников, С. А. Кротов, А. В. Белковец. - Новосибирск: Изд-во НГТУ. - 2013. - 68 с.
74. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке / Х. Ваананен, М. Ваухконен, Т. Хэлске и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2003. - № 4. - С. 26-32.
75. Новые методы серологической и эндоскопической диагностики хронического атрофического гастрита и раннего рака желудка / И. В. Маев, Е. В. Мельникова, Т. В. Крюкова и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2009. - № 6. - С. 30-34.
76. Опыт неинвазивной диагностики атрофического гастрита в текущей клинической практике / А. В. Белковец, С. А. Курилович, О. В. Решетников и др. // Бюллетень СО РАМН. - 2013. - Т. 33, № 4. - С. 71-76.
77. Павлович, И. М. Атрофический гастрит (клиническая и функционально-морфологическая характеристика, критерии риска опухолевой трансформации): автореф. ... д-ра мед. наук / И. М. Павлович. – Санкт-Петербург. - 2006.

78. Парменова, Л. П. Клинические и морфологические особенности хронического гастрита у детей / Л. П. Парменова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – Москва, 2005. - С. 208-209.
79. Пасечников, В. Д. Доказательства Нр-ассоциированного желудочного канцерогенеза и разработка стратегий профилактики рака желудка / В. Д. Пасечников, С. З. Чуков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - Т.16, № 5. - С. 82-90.
80. Пасечников, В. Д. Эпидемиология рака желудка / В. Д. Пасечников, С. З. Чуков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - Т. 12, № 3. - С.18-26.
81. Передерий, В. Г. Хронический гастрит как предрак желудка: распространенность, возможности диагностики и лечения / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, Ю. Г. Кузенко // Современная гастроэнтерология. - 2005. – Т. 22, № 2. - С. 11-15.
82. Пиманов, С.И. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с язвами двенадцатиперстной кишки / С. И. Пиманов // Терапевтический архив. - 2006. - Т. 78, № 2. - С. 26-31.
83. Пиманов, С. И. Хронический гастрит: достижения и проблемы последнего десятилетия / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // Клиническая медицина. - 2005. - Т. 83, № 1. - С. 54-58.
84. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь / С. И. Пиманов. - Москва: Медицинская книга, 2000. - 378 с.
85. Показатели клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка у *H. pylori*-позитивных пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В. В. Цуканов и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - № 5. - С. 24-27.
86. Распространенность атрофического гастрита в разных популяциях Сибири по данным серологического исследования / О. В. Решетников, С. А.

- Курилович, С. А. Кротов и др. // Клиническая медицина. - 2008. - № 7. - С. 35-38.
87. Распространенность CagA-штаммов *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь у населения Восточной Сибири / В. В. Цуканов и др. // Терапевтический архив. - 2007. - № 2. - С.15-18.
88. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы / С. В. Герман, И. Е. Зыкова, А. В. Модестова, Н. В. Ермаков // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. - 2010. - Т. 20, № 2. - С. 25–30.
89. Распространенность неисследованной диспепсии и атрофического гастрита у жителей г. красноярска старше 45 лет / О. В. Третьякова, В. В. Цуканов, О. С. Амельчугова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2012. - № 8. - С. 35-39.
90. Результаты хирургии раннего рака желудка / М. И. Давыдов, И. Н. Туркин, Б. Е. Полоцкий [и др.] // Вестник Московского онкологического общества. - 2008. - №9. - С.2–8.
91. Религии народов современной России. Словарь. / М. П. Мчедлов, Ю. И. Аверьянов, В. Н. Басилов [и др.] – Москва, 1999. - С. 270-273.
92. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бристофф, Д. Мейл. - Москва: Мир, 2000. - 178 с.
93. Романов В. А. Современная стратегия эндоскопической диагностики и лечения раннего рака желудка / В. А. Романов // Альманах эндоскопии. - 2002. - № 1. - С.100-108.
94. Рысс, Е. С. Современные представления о хроническом гастрите (определение, механизмы развития, классификация, клиническая картина) / Е. С. Рысс // Терапевтический архив. - 1999. - Т. 71, № 2. - С. 7-13.
95. Саблина А.О. Сероконверсия антител к париетальным клеткам при аутоиммунном атрофическом гастрите: проспективное исследование / О.А.Саблина, С.С. Алексанин, О.А. Саблин // Вестник Северо-Западного

государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2020. - Т. 12, № 1. - С. 71-78.

96. Сафонова, М. В. Клинические особенности, механизмы развития и диагностические критерии патологии гастродуоденальной зоны при хронических диффузных заболеваниях печени: автореф. ... канд. мед. наук / М. В. Сафонова. - Саратов, 2007. - 22 с.
97. Сергеев, С.М. Состояние липидного обмена и некоторые факторы атерогенеза при хроническом гастрите с секреторной недостаточностью: дис. ... канд. мед. наук / С. М. Сергеев. - Санкт–Петербург, 2003. - 145 с.
98. Сидоркин, А. О. Клинико-морфологические сопоставления при атрофическом гастрите у детей и взрослых: автореф. ... канд. мед. наук / А. О. Сидоркин. - Санкт–Петербург, 2011.
99. Силачева, М. В. Цирроз печени и рак желудка: современное состояние проблемы / М. В.Силачева, Е. Г. Грищенко, М. М. Петрова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 3;URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19800> (дата обращения: 02.04.2021).
100. Степанов, Ю.М. Повышение информативности эндоскопической диагностики предраковых изменений и рака желудка у больных с атрофическим гастритом / Ю.М. Степанов, Е.В. Симонова // Гастроэнтерология. - 2013. – Т.50, №4. - С.23-33.
101. Субботин, А. М. Современные представления о диагностике и патогенезе атрофического гастрита (обзор литературы) / А. М. Субботин, С. А. Блащенко // Поволжский онкологический вестник. - 2010. - № 4. – С. 66-72.
102. Течение хронического гастрита у детей / И. В. Сичинава, А. В. Новикова, Б. С. Каганов [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: сборник материалов 7-й конференции. – Москва, 2000. - С. 107-108.
103. Успенский, В. М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка / В. М. Успенский. - Ленинград : Наука, 1986. - 291 с.

104. Физиологическое и клиническое значение пепсиногенов желудка / О. В. Решетников, С. А. Курилович, С. А. Кротов, А. В. Белковец // Клиническая медицина. - 2014. - № 3. - С. 26-30.
105. Фролькис, А. В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность / А. В. Фролькис. – Санкт–Петербург : СпецЛит, 1995. - 287 с.
101
106. Хронический гастрит / Л. И. Аруин, П. Я. Григорьев, В. А. Исаков, Э. П. Яковенко. – Амстердам, 1993. - 362 с.
107. Хронический гастрит / И. В. Богданов, В. Б. Гриневич, А. М. Першко и др. // Новые Санкт–Петербургские врачебные ведомости (Приложение). - 2001. - № 3. - С. 4–13.
108. Хубиева, М. М. Возможности диагностики атрофии слизистой оболочки желудка и её обратного развития у больных с атрофическим гастритом: дис. ... канд. мед. наук / М. М. Хубиева. - Ставрополь, 2014. - 145 с.
109. Циммерман, Я. С. Актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии: клинические очерки / Я. С. Циммерман. – Пермь. - 2008. - 168 с.
110. Цуканов, В. В. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярска старше 45 лет / В. В. Цуканов, О. В. Третьякова, О. С. Амельчугова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2012. - № 4. - С. 27-31.
111. Цуканов, В.В. Эпидемиология язвенной болезни / В. В. Цуканов, О.В. Штыгашева, С.В. Баркалов. - Красноярск: Сибирь, 2004. - 198 с.
112. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у карачаевцев и черкесов / Д. П. Ромодановский, Б. А. Хапаев, И. В. Игнатъев [и др.] // Биомедицина. – 2010. - № 2. – С. 33-37.
113. Цуканов В.В. Современные аспекты профилактики рака желудка / В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких // Доктор.Ру. - 2020. - Т. 19, № 7. - С. 37-40.

114. Чиссов, В. И. Предрак желудка / В. И. Чиссов, Г. А. Франк, Т. А. Беловус // Клиническая медицина. - 1999. - Т.77, № 7. - С. 23-26.
115. Шептулин, А. А. Болезни желудка / А. А. Шептулин. - М.: Медицина. - 1995. – С .267-294.
116. Шкитин, В. А. Роль *H. pylori* в патологии человека / В. А. Шкитин, А. И. Шпорна, Г. Н. Старовойтов //Клиническая микробиология и антимикробная терапия . - 2002. - Т. 4, № 2. -С. 128-145.
117. Штыгашева, О. В. Распространенность *Helicobacter pylori* и частота диспепсических жалоб у населения Хакасии / О. В. Штыгашева, В. В. Цуканов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - № 1. - С. 33-36.
118. Щелоченков С.В. Аутоиммунный гастрит: нерешенные вопросы диагностики, значение внутрисветной эндоскопии / С.В. Щелоченков, О.Н. Гуськова, С.В. Колбасников, Д.С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. - 2021. - Т. 17, № 4. - С. 76-81.
119. Щелоченков С.В. Роль желчных кислот в канцерогенезе желудка / С.В. Щелоченков // Эффективная фармакотерапия. - 2020. - Т. 16, № 30. - С. 50-55.
120. Эндоскопические и морфологические особенности хронических гастродуоденитов у детей, проживающих в условиях Курской магнитной аномалии / М. М. Гурова, С. П. Гусева, Е. Д. Дутлова, Т. В. Ляляева // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XI Конгресса детских гастроэнтерологов России. – Москва, 2004. - С.184-185.
121. Эпидемиологическое исследование пепсиногена 1 в различных этногеографических популяциях Сибири / О.В. Решетников, С.А. Курилович, С. А. Кротов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2012. – N 12. - С. 3-7.
122. Якутин, В. С. Хронический атрофический гастрит, как предраковое состояние по данным динамической гастроскопии / В. С. Якутин, М. В. Зо-

- зуля, Н. В. Якутина // Кубанский научный медицинский вестник. - 2003. - № 6. - С. 56-59.
123. Янкин, А. В. Скрининг рака желудка / А. В. Янкин // Практическая онкология. - 2010. - Т. 11, № 2. - С. 96-101.
124. A comparative study on changes in intestinal flora, pepsinogen and gastrin in patients with gastric cancer and atrophic gastritis / Y. Wang, X. Liu, L. Wang et al. // J BUON. – 2020. – V.25, N 2. – P. 995-1000.
125. Acupuncture based on meridian diagnosis for chronic atrophic gastritis / W. Zhou, Y.X. Li, Y.X. Zhang et al. // Zhongguo Zhen Jiu. – 2020. – V.40, N 9. – P. 928-32.
126. Anagnostopoulos, G. K. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, Helicobacter pylori-associated gastritis, and gastric atrophy / G. K. Anagnostopoulos, K. Yao, P. Kaye // Endoscopy. - 2007. - V. 3, N 39. - P. 202-207.
127. Annibale B. A current clinical overview of atrophic gastritis / B. Annibale, G. Esposito, E. Lahner // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2020. – V.14, N 2. – P. 93-102.
128. Association between interleukin-1 gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis in a Chinese population / C. Li et al. // Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2007. – V. 22, N 2. - P. 234-239.
129. Association of gastric disease with polymorphisms in the inflammatory related genes IL-1B, IL-1RN, IL-10, TNF and TLR4 / G. Murphy et al. // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. - 2009. – V. 21, N 6. - P. 630-635.
130. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a Prospective, randomized study / J.J.Y. Sung, S.R. Lin, J.Y.L. Ching et al. // Gastroenterology. - 2000. - V. 119. - P. 7-14.

131. Atrophic gastritis and chronic diarrhea due to *Helicobacter pylori* infection in early infancy: A case report / T. Kakiuchi, A. Nakayama, R. Shimoda, M. Matsuo // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98, N 47. – P. e17986.
132. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in outpatients referred for gastroscopy / A. Oksanen, P. Sipponen, R. Karttunen et al. // *Gut*. - 2000. - V. 4, N 46. - P. 460-463.
133. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication / E. J. Kuipers, L. Lundell, E. C. Klinkenberg-Knol [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - V. 334. - P. 1018-1022.
134. Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in Japan: Results of a Large Multicenter Study / M. Asaka, T. Sugiyama, A. Nobuta et al. // *Helicobacter*. - 2001. - V.6, N 4. - P. 294–299.
135. Autoimmune atrophic gastritis in systemic sclerosis / D. Avasthi, J. Thomas, L.K.V. Miriyala, S. Avasthi // *BMJ Case Rep.* – 2021. – V.14, N 8. – P. e242851.
136. Bardhan, K. D. Refl ux revisited: advancing the role of pepsin / K.D. Bardhan, V. Strugala, P.W. Dettmar // *Int. J. Otolaryngol.* - 2012. - N 64. –P. 6901.
137. Brenner, H. *Helicobacter pylori* Infection Among Offspring of Patients With Stomach Cancer / H. Brenner, G. Bode, H. Boeing // *Gastroenterology*. - 2000. - V. 118. - P. 31-35.
138. Broccoli consumption and chronic atrophic gastritis among Japanese males: an epidemiological investigation / K. Sato, N. Kawakami, T. Ohtsu et al. // *Acta Med. Okayama*. - 2004. - V. 58, N 3. - P.127–133.
139. *Campylobacter pylori* a patologia gastroduodenale nel bambino / G. Oderda, M. Forni et al. // *Ped. Med. Chir.* - 1988. – N 10. - P. 19-24.
140. Cao, Q. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies / Q. Cao, Z. H. Ran, S. D. Xiao // *J. Dig. Dis.* - 2007. - V. 8. - P. 15-22.

141. Caruso, M.L. Histological identification of *Helicobacter pylori* in early and advanced gastric cancer / M. L. Caruso, L. Fucci // *J. Clin. Gastroenterol.* - 1990. - V. 2. - P.601-602.
142. Gastric cancer prevention: screening and early diagnosis / V. Pasechnikov, S. Chukov, E. Fedorov et al. // *World J Gastroenterol.* - 2014. - V. 38. – P. 13842-13862.
143. Cha J.H. Clinical correlation between serum pepsinogen level and gastric atrophy in gastric neoplasm / J.H. Cha, J.S. Jang // *Korean J Intern Med.* – 2020. – V.35, N 3. – P. 550-558.
144. Chronic atrophic gastritis aggravate chronic periodontitis with *Helicobacter pylori* infection and CD4+Th cytokines infiltration / W. Luo, Y. Li, Z. Luo, B. Xu // *Histol Histopathol.* – 2020. - V.35, N 7. – P. 665-672.
145. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI] / E. Lahner, R.M. Zagari, A. Zullo et al. // *Dig Liver Dis.* – 2019. – V.51, N 12. – P. 1621-1632.
146. Comparison of prevalence of chronic atrophic gastritis in Japan, China, Tanzania, and Dominican Republic / K. Aoki, P. E. Kihale, Z. Wenyuan et al. // *Ann. Epidemiol.* – 2005. - V. 15. - P. 598–606.
147. Comparison of operative link for gastritis assessment, operative link on gastric intestinal metaplasia assessment, and TAIM stagings among men with atrophic gastritis / A.A. Nieminen, J. Kontto, P. Puolakkainen et al. // *World J Gastroenterol.* – 2020. V.26, N 24. – P. 3447-3457.
148. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia / B. Annibale, G. Capurso, E. Lahner et al. // *Gut.* - 2003. - V. 52. - P. 496–501.

149. Correa, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention / P. Correa // *Cancer Res.* - 1992. - V. 52. - P. 6735-6742.
150. Correa, P. A Human model of gastric carcinogenesis / P. Correa // *Cancer Res.* - 1998. - V. 48. - P. 3554-3560.
151. Correa, P. The biological model of gastric carcinogenesis / P. Correa // *JARC Sci. Publ.* - 2004. - V. 157. - P. 301-310.
152. Correa, P. The new era of cancer epidemiology / P. Correa // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* - 1991. - V.1. - P.5-11.
153. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL cell hyperplasia / B. Annibale, M. R. Aprile, G. D'Ambra et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 1997. - V.11. - P.193-199.
154. Current Perspectives in Atrophic Gastritis / E. Lahner, L. Conti, B. Annibale, V.D. Corleto // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2020. – V.22, N 8. – P. 38.
155. Deficiency of micronutrients in patients affected by chronic atrophic autoimmune gastritis: A single-institution observational study / A. Zilli, F. Cavalcoti, C. Ciafardini, S. Massironi // *Dig Liver Dis.* – 2019. – V.51, N 4. – P 505-509.
156. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis / M.V. Lenti, E. Miceli, S. Cococcia et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2019. – V.50, N 2. – P. 167-175.
157. Development of gastric carcinoma from intestinal metaplasia in Cdx2-transgenic mice / H. Mutoh et al. // *Cancer research.* - 2004. - V. 64, N 21. - P. 7740-7747.
158. Diagnostic accuracy of the serum profile of gastric mucosa in relation to histological and morphometric diagnosis of atrophy / G. Nardone et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2005. - V. 22. - P. 1139–1146.

159. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence / Y. Zhang, F. Li, F. Yuan et al. // *Dig Liver Dis.* – 2020. - V.52, N 5. – P. 566-572.
160. Diagnosis of atrophic body gastritis in Chinese patients by measuring serum pepsinogen / K.W.U. Chun et al. // *Chinese J. Dig. Dis.* - 2004. - V. 5. - P. 22-27.
161. Diagnosis of atrophic gastritis from serum sample / P. Sipponen et al. // *Clin. Lab.* - 2002. - V. 48. - P. 505-515.
162. Diagnosis of Atrophic Gastritis from Serum Samples / O. Suovaniemi, M. Harkonen, L. I. Paloheimo, P. Sipponen // *Jordan Med. J.* - 2002. V. 36 (2). - P. 117-121.
163. Di Mario, E. Non-invasive tests in gastric disease / E. Di Mario, L.J. Cavallo // *Dig. Liver. Dis.* - 2008. - V.7, N 40. - P. 523-530.
164. DNA copy number amplification profiling of human neoplasms / S. Mylykangas et al. // *Oncogene.* - 2006. - V. 25, N 55. - P. 7324-7332.
165. Duodenal Histological Findings and Risk of Coeliac Disease in Subjects with Autoimmune Atrophic Gastritis: A Retrospective Evaluation / F. Zingone, I. Marsilio, M. Fassan et al. // *Digestion.* – 2021. – V.102, N 4. – P. 615-621.
166. Eaton, K.A. The role of T cell subsets and cytokines in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* gastritis in mice / K. A. Eaton, M. Mefford, T. Thevenot // *Journal of immunology.* - 2001. - V. 166, N 12. - P. 7456-7461.
167. Effect of moxibustion and acupuncture on gastric mucosal cell apoptosis and expression of NF- κ B, Bcl-2 in chronic atrophic gastritis rats / W. Zhou, Q. Yang, W.N. Shu et al. // *Zhen Ci Yan Jiu.* – 2021. – V.46, N 4. – P. 284-8.
168. Efficacy and safety of massage therapy for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis / K.L. Zhou, S. Dong, S. Guo et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – V.99, N 47. – P. e23347.
169. Endoscopic treatment for gastric carcinoid tumor in a patient with type A gastritis complicated with autoimmune polyendocrine syndrome: a case report /

- T. Mie, T. Ohta, T. Iwamoto et al. // *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. – 2019. – V.116, N 8. – P. 654-659.
170. Epidemiology of chronic atrophic gastritis: populationbased study among 9444 older adults from Germany / M. N. Weck, C. Stegmaier, D. Rothenbacher, H. Brenner // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2007. - V. 26. - P. 879-887.
171. Eradication of *H. pylori* infection significantly slows down the progression of precancerous lesions in high risk population: a 5 year prospective randomized study / B.C.Y. Wong, S.K. Lam, W.M. Wong et al. // *Gastroenterology*. - 2001. - V. 122 (Suppl.1). - P. A588.
172. Ettarh, R. *Colorectal Cancer Biology - From Genes to Tumor* / R. Ettarh. - United States of America, Tulane University, 2012. - 446 p.
173. Evaluating the Accuracy of the Endoscopic ABC Classification System in Diagnosing *Helicobacter pylori*-Infected Gastritis / M. Inui, S. Ohwada, Y. Inui et al. // *Digestion*. – 2020. – V.101, N 3. – P. 298-307.
174. Evaluation of optimal gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori*, gastric atrophy and intestinal metaplasia / M. Dursun, S. Yilmaz, V. Yukselen et al. // *Hepatogastroenterology*. - 2004. – V. 60, N 51. - P. 1732-1735.
175. Faraji EI. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma / E.I. Faraji, B.B. Frank // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2002. – V.31, N 2. 499-516.
176. Fischbach, W. B. *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy / W. Fischbach, A. Chan, B. Wong // *Helicobacter*. - 2005. - V. 10. - P. 34–39.
177. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data / P. Sipponen, M. Kekki, J. Haapakoski et al. // *Int. J. Cancer*. - 1985. - V. 35. - P. 173–177.
178. Gastric carcinoid tumors without autoimmune gastritis in Japan: a relationship with *Helicobacter pylori* infection / Y. Sato, M. Iwafuchi, J. Ueki et al. // *Dig. Dis. Sci.* - 2002. - V.3, N 47. - P.579-855.

179. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading / M. Rugge, P. Correa, M.F. Dixon et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. – V. 16. - P. 1249-1259.
180. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up / P. Correa, W. Haenszel, C. Cuello et al. // *Cancer Res.* - 1990. - V. 50. - P. 4737–4740.
181. Gastrin Staining in Inflamed Stomach Biopsies Labeled as "Antral" Rarely Detects Atrophic Gastritis / A.L.J. Dunn, M.G. Drage, C.L. Whitney-Miller et al. // *Am J Clin Pathol.* – 2020. – V.154, N 6. – P. 761-766.
182. Gastroesophageal reflux symptoms and microscopic esophagitis in a cohort of consecutive patients affected by atrophic body gastritis: a pilot study / M. Carabotti, G. Esposito, E. Lahner et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 2019. – V.54, N 1. – P. 35-40.
183. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis / T. Shibata, T. Tahara, I. Hirata, T. Arisawa // *Hum. Immunol.* - 2009. - V.7, N 70. - P. 547-551.
184. Genta, R.M. Can atrophic gastritis be diagnosed in the presence of *Helicobacter pylori*, infection? / R. M. Genta // *Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000* / eds. R. H. Hunt, G. N. J. Tytgat. - Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers. - 2000. - P. 229-237.
185. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0 / J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani, D. M. Parkin // Lyon: IARC Press, 2001.
186. Grading of Atrophic Gastritis is Useful for Risk Stratification in Endoscopic Screening for Gastric Cancer / K. Kaji, A. Hashiba, C. Uotani et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2019. – V.114, N 1. – P. 71-79.
187. Gutierrez-Gonzalez, L. Biology of intestinal metaplasia in 2008: More than a simple phenotypic alteration / L. Gutierrez-Gonzalez, N. A. Wright // *Dig. Liver Dis.* - 2008. - V. 40. - P. 510-522.

188. *Helicobacter pylori* and the development of atrophic gastritis / S. Takahashi, H. Igarashi, N. Masubuchi [et al.] // *Nippon Rinsho*. - 2003. - V. 12, N 1. - P. 3231-3235.
189. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5 year prospective study of patients with atrophic gastritis / M. Ito, K. Haruma, T. Kamada et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. - V. 16. - P.1449-1456.
190. *Helicobacter pylori* gastritis - a global view / Y. Liu, I. J. Ponsioen, G. J. Waverling [et al.] // *Helicobacter pylori*. - 2000. - V. 1. - P. 213-220.
191. High frequency of gastric cancer precursor lesions in patients with gastric xanthelasma: a prospective case-control study / S. Sayar, G. Ayranci, K. Kürbüz et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2020. - V.32, N 9. – P. 1130-1134.
192. Histological and functional recovery in patients with multifocal atrophic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* infection / V. Savarino, G. S. Me-la, P. Zentilin [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1999. - V. 1, N 31. - P. 4–8.
193. Histological changes of gastric atrophy and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication / Y. Lee, Y. C. Jeon, T. Y. Koo et al. // *Korean J. Gastroenterol.* - 2007. - V. 5, N 50. - P. 299-305.
194. Holcombe, C. *Helicobacter pylori*: the African enigma / C. Holcombe // *Gut*. - 1992. - V. 1, N 33. - P. 429-431.
195. Hypergastrinemia after *Helicobacter pylori* infection is associated with bacterial load and related inflammation of the oxyntic corpus mucosa / C.-H. Chuang et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2004. - V. 19. – P. 988–993.
196. Identification of non-invasive biomarkers for chronic atrophic gastritis from serum exosomal microRNAs / H. Liu, P.W. Li, W.Q. Yang et al. // *BMC Cancer*. – 2019. – V.19, N 1. – P. 129.
197. Improvement in serum pepsinogens and gastrin in longterm monitoring after eradication of *Helicobacter pylori*: comparison with *H. pylori*-negative patients

- / T. Ohkusa, H. Miwa, T. Nomura [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2004. - V. 20 (Suppl.1). - P. 25-32.
198. Incidence in lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers / G. Takuji, A. Yanagisawa, M. Sasako [et al.] // *Gastric Cancer.* - 2000. - V.3. - P. 219-225.
199. Increased Risk of Developing Atrophic Gastritis in Patients Infected with CagA+ *Helicobacter pylori* / N. Sande, M. Niculin, I. Nilsson et al. // *Scand J. Gastroenterol.* - 2001. - V. 9. - P. 928-933.
200. Invasive and non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: a comparative study / V. D. Pasechnikov et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2005. - V. 40. - P. 297-301.
201. Is *H. pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? / H. Brenner, V. Arndt, C. Stegmaier et al. // *Am. J. Epidemiol.* - 2004. - V. 159. - P. 252-258.
202. Is screening for and surveillance of atrophic gastritis advisable? / G. Nardone, A. Rocco, D. Compare [et al.] // *Dig. Dis.* - 2007. - V. 3, N 25. - P. 214-217.
203. Japan Gast Study Group Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial / K. Fukase, M. Kato, S. Kikuchi [et al.] // *Lancet.* - 2008. - V. 372. - P. 392-397.
204. Jaskiewicz, K. Chronic atrophic gastritis in a population at risk for gastric carcinoma / K. Jaskiewicz, H. D. Louwrens // *Anticancer Res.* - 1991. - V. 11. - P. 835-840.
205. Kashiwagi, H. Ulcers and gastritis / H. Kashiwagi // *J. Tradit Chin. Med.* - 2004. - V. 4, N 24. - P. 252-255.
206. Kimura, K. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis / K. Kimura, T. Takemoto // *Endoscopy.* - 1969. - V. 3. - P. 87-97.

207. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / Kentaro Sugano, Jan Tack, Ernst J. Kuipers [et al.] // *Gat* – 2015. – V. 64. – P.1-15.
208. Kotelevets, S. M. Serological criteria for mild, moderate and severe atrophy in atrophic gastritis / S. M. Kotelevets, S. A. Chekh // *Biology and Medicine*. – 2015. – V.7, N 3. – P. 235-239.
209. Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma / P. Lauren // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* - 1965. - V.1, N 64. - P. 31-49.
210. Leung, W. K. Review article: intestinal metaplasia types and the gastric carcinogenesis / W. K. Leung, J. J. Y. Sung // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. – V.16. - P. 1209-1206.
211. Leverin, C. Serum biomarkers for atrophic gastritis and antibodies against *Helicobacter pylori* in the elderly: Implications for vitamin B12, foliac acid and iron status and response to oral vitamin therapy / C. Leverin, S. Jacobsson, G. Lindstedt // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2008. - V. 9, N 43. - P. 1050-1056.
212. Liu Y. Saccharum Granorum ameliorated mitochondrial dysfunction in chronic atrophic gastritis rats using organelle-specific metabolomics and network pharmacology approaches / Y. Liu, X Li, X. Qin // *Food Res Int.* – 2020. – V.13, N 6. – P. e109503.
213. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study / J. Valle, J. Valle, M. Kekki et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1996. - V. 31. - P. 546–550.
214. Long-term effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients / F. Zerib, C. Lenk, B. Sawan et al. // *Eur. Gastroenterol. Hepatol.* - 2000. - V. 12. - P. 719–725.
215. Long-term follow-up study of serum immunoglobulin G and immunoglobulin A antibodies after *Helicobacter pylori* eradication / S. Kato, N. Furuyama, K. Ozawa et al. // *Pediatrics.* - 1999. - V. 104. - P. 22.

216. Long-term gastric cancer risk in male smokers with atrophic corpus gastritis / A.A. Nieminen, J. Kontto, P. Puolakkainen et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 2019. – V.54, N 2. – P. 145-151.
217. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population / K. Miki, M. Fujishiro, S. Kodashima, N. Yahagi // *Dig. Endosc.* - 2009. - V. 21. - P. 78–81.
218. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis / E. J. Kuipers, A. M. Uytterlinde, A. S. Peña [et al.] // *Lancet.* - 1995. - V. 345. - P. 1525–1528.
219. Low circulating levels of gastrin-17 in patients with Barrett's esophagus / P. Sipponen, M. Vauhkonen, T. Helske et al. // *World J. Gastroenterol.* - 2005. - V. 11. - P. 5988–5992.
220. Malfertheiner, P. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV Florence Consensus Report / P. Malfertheiner // *Gut.* - 2012. – N 61. - P. 646–664.
221. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS). Guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) / M. Dinis-Ribeiro, M. Areia, A. C. de Vries et al. // *Endoscopy.* - 2012. – V.1, N 44. - P. 74–94.
222. McCracken, V. J. The *Helicobacter felis* model of adoptive transfer gastritis / V. J. McCracken, S. M. Martin, R. G. Lorenz // *Immunologic research.* - 2005. - V. 33, N 2. - P. 183-194.
223. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells / S. A. McDonald et al. // *Gastroenterology.* - 2008. - V. 134, N 2. - P. 500-510.
224. Medical care of atrophic gastritis patients during COVID-19 pandemic: Results of telemedicine in a referral center / G. Esposito, E. Dilaghi, G. Galli et al. // *Dig Liver Dis.* – 2020. – V.52, N 10. – P. 1087-1089.

225. Mesquita, P. Metaplasia – a transdifferentiation process that facilitates cancer development: the model of gastric intestinal metaplasia / P. Mesquita, A. Raquel, L. Nuno // *Crit. Rev. Oncog.* - 2006. - V. 12. - P. 3–26.
226. Miwa, H. Helicobacter pylori and gastric cancer: the Asian enigma / H. Miwa, H. F. Go, N. Sato // *Am. J. Gastroenterol.* - 2002. – V. 5, N 97. - P. 1106-1112.
227. Mixed gastric- and intestinal-type metaplasia is formed by cells with dual intestinal and gastric differentiation / T. Niwa, Y. Ikehara, H. Nakanishi et al. // *J. Histochem. Cytochem.* - 2005. - V. 53, N 1. - P. 75-85.
228. Morphometric evaluation of gastric antral atrophy: improvement after cure H. pylori infection / B. Ruiz, J. Garay, P. Correa et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2002. - V. 80, N 16. - P. 1449-1456.
229. Multiple Pseudopolyps Presenting as Reddish Nodules Are a Characteristic Endoscopic Finding in Patients with Early-stage Autoimmune Gastritis / T. Kotera, K. Oe, R. Kushima, K. Haruma // *Intern Med.* – 2020. - V.59, N 23. – P. 2995-3000.
230. Nagayo, T. Histogenesis and precursors of human gastric cancer Research and practice / T. Nagayo // Berlin: Heidelberg, 1989.
231. Nodular Gastritis as a Precursor Lesion of Atrophic and Metaplastic Gastritis / Y.J. Kim, S.Y. Lee, H. Yang et al. // *Korean J Gastroenterol.* – 2019. – V.73, N 6. – P. 332-340.
232. Non-Endoscopic Diagnosis of Atrophic Gastritis with a Blood Test. Correlation between Gastric Histology and Serum Levels of Gastrin-17 and Pepsinogen I. A Multicenter Study / H. Vaananen, M. Vauhkonen, T. Helsce et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2003. - V. 15. - P. 885-891.
233. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics approach to evaluate preventive and therapeutic effects of *Gastrodia elata* Blume on chronic atrophic gastritis / C. Chen, Y.H. Fu, M.H. Li et al. // *J Pharm Biomed Anal.* – 2019. – V.164. – P. 231-240.

234. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario [et al.] // *Dig. Liver Dis.* - 2008. - V. 8, N 40. - P. 650-658.
235. Open access endoscopy in an epidemiological situation of high prevalence of *Helicobacter pylori* infection: applicability of the guidelines of the European Society for Primary Care Gastroenterology / H. Kolk, H-I. Maarros, I. Kull et al. // *Fam. Pract.* - 2002. - V.19. - P. 231–235.
236. Pathogenesis of the transformation from gastritis to malignancy / P. Sipponen, H. Hyvarinen, K. Seppala, M. J. Blaser // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2002.
237. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma / H. M. El-Zimaity, H. Ota, D. Y. Graham et al. // *Cancer.* - 2002. - V. 4, N 94. - P. 1428-1436.
238. Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes / V. D. Pasechnikov, S. Z. Chukov, S. M. Kotelevets et al. // *World J. Gastroenterol.* - 2004. - V. 10. - P. 3146–3150.
239. Predictive factors for improvement of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *helicobacter pylori* eradication: a three-year follow-up study in Korea / J. M. Kang, N. Kim, C. M. Shin et al. // *Helicobacter.* - 2012. - V. 2, N 17. - P. 86-95.
240. Prevalence of Atrophic Gastritis in Kazakhstan and the Accuracy of Pepsinogen Tests to Detect Gastric Mucosal Atrophy / L. Mezmale, S. Isajevs, I. Bogdanova et al. // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2019. – V.20, N 12. – P. 3825-3829.
241. Previous *Helicobacter pylori* infection-induced atrophic gastritis: A distinct disease entity in an understudied population without a history of eradication / H. Kishikawa, K. Ojio, K. Nakamura et al. // *Helicobacter.* – 2020. – V.25, N 1. – P. 12669.
242. Profile of *Helicobacter pylori* cytotoxin derived from two areas of Japan with different prevalence of atrophic gastritis / S. Ito, H. Murakita, M. Hirai et al. // *Gat.* – 1996. – V. 39. – P. 800-806.

243. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer / H. Ohata, S. Kitauchi, N. Yoshimura et al. // *Int. J. Cancer.* - 2004. - V. 1, N 109. - P. 138-143.
244. Qin, C. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by pepsinogen, gastrin 17 and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies / C. Qin, H. R. Zhi, D. X. Shu // *Chin. J. of Dig. Dis.* - 2007. - V. 8. - P. 15–22.
245. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers / L. Agreus, E. J. Kuipers, L. Kupcinskis et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2012. - V. 47. - P. 136-147.
246. Relation between *Helicobacter pylori*, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia / M. N. Tanko, A. N. Manasseh, G .O. Echejoh [et al.] // *Niger. J. Clin. Pract.* - 2008. – V.3, N 11. - P. 270-274.
247. Relation of *Helicobacter pylori* infection and lifestyle to the risk of chronic atrophic gastritis: a cross-sectional study in Japan / K. Shibata, M. Moriyama, T. Fukushima et al. // *J. Epidemiol.* - 2002. - V. 12, N 2. - P. 105–111.
248. Relationship between atrophic gastritis, serum ghrelin and body mass index / A. Panarese, A. Romiti, P.A. Iacovazzi et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – V.32, N 10. – P. 1335-1340.
249. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia / I. M. Samloff, K. Varis, T. Ihamaki et al. // *Gastroenterology.* - 1982. - V. 83. - P. 204-209.
250. Relationship between histopathologic gastritis and mucosal microvascularity: observations with magnifying endoscopy / S. Nakagawa, M. Kato, Y. Shimizu et al. // *Gastrointest. Endosc.* - 2003. – V. 58. - P. 71.
251. Relationship between serologically diagnosed chronic atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, and environmental factors in Japanese men / Y. Kuwahara, S. Kono, H. Eguchi [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2000. - V. 5, N 35. - P. 476-481.

252. Richter, C. Mechanism of activation of the gastric aspartic proteinases: pepsinogen, progastricsin and prochymosin / C. Richter, T. Tanaka, R. Y. Yada // *Biochem. J.* - 1998. - V. 335 (Pt3). - P. 481-490.
253. Role of *Helicobacter pylori* and autoimmunity in serological atrophic corpus gastritis in a Dutch primary care community / A. Korstanje et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2006. - V.18. - P. 911-916.
254. Role of *Helicobacter pylori* serology in atrophic body gastritis after eradication treatment / E. Lahner, C. Bordi, E. Di Giulio et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. - V. 3, N 16. - P. 507-514.
255. Rugge, M. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading / M. Rugge, P. Correa, M. F. Dixon et al. // *Aliment. Pharmacol. Therapeut.* - 2002. - V. 16, N 7. - P. 1249.
256. Samloff, M. I. A study of the relationship between serum group pepsinogen levels and gastric acid secretion / M.I. Samloff // *Gastroenterol.* - 1975. - V. 69. - P. 1196–1200.
257. Screening markers for chronic atrophic gastritis in Chiapas, Mexico / C. Ley et al. // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* - 2001. - V. 10. - P. 107–112.
258. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer / J. Bornschein, M. Selgrad, T. Wex [et al.] // *BMC Gastr.* - 2012. - V. 12. - P. 10.
259. Serological biopsy in first_degree relatives of patients with gastric cancer affected by *Helicobacter pylori* infection / F. Di Mario, A. M. Moussa, P. Caruana et al. // *Scand J. Gastroenterol.* - 2003. - V.12, N 38. - P. 1223-1227.
260. Serological markers for gastric atrophy in asymptomatic patients infected with *Helicobacter pylori* / C. Ricci [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2004. - V. 99. - P. 1910-1915.
261. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach / K. Iijima, Y. Abe, R. Kikuchi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* - 2009. - V. 15. - P. 853–859.

262. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study / P. Sipponen, P. Ranta, T. Helske [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2002. - V. 37. - P. 785–791.
263. Serum pepsinogens as markers of response to therapy for *Helicobacter pylori* gastritis / F.M. Hunter, P. Correa, E. Fontham [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* - 1993. - V. 38. - P. 2081–2086.
264. Single nucleotide polymorphisms of whole genes and atrophic gastritis susceptibility: a systematic review and meta-analysis / L.R. Yan, Z. Lv, J.J. Jing et al. // *Gene.* – 2021. – V.782. – P. e145543.
265. Sipponen, P. Atrophic gastritis as premalignant condition / P. Sipponen // *Ann. Med.* - 1989. - V. 21. - P. 287-290.
266. Sipponen, P. Gastritis and gastric cancer — western countries / P. Sipponen, B. J. Marshall // *Gastroenterol. Clin. North Am.* - 2000. - V. 29. - P. 579-592.
267. Sipponen, P. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers / P. Sipponen, Y. Graham // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2007. - V. 42. - P.2-10.
268. Sipponen, P. Update on the pathologic approach to the diagnosis of gastritis, gastric atrophy and *Helicobacter pylori* and its sequelae / P. Sipponen // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2001. - V. 3, N 32. - P. 196-202.
269. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis / A. Kokkola, T. U. Kosunen, P. Puolakkainen [et al.] // *APMIS.* - 2003. - V. 111. - P. 619-624.
270. Stemmermann, G.N. Intestinal metaplasia of the stomach. A status report / G.N. Stemmermann // *Cancer.* - 1994. - V. 74. - P. 556-564.
271. Suovaniemi, O. Determination of *Helicobacter pylori* Related Disease / O. Suovaniemi // *Innovations in Pharmaceutical Technology.* - 2002. - P. 65-68.
272. Ten year prospective follow up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis particularly assessed by endoscopic findings / N. Sakaki, H. Kozava, N. Egava [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. - V. 16. - P. 198-203.

273. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective / S. Massironi, A. Zilli, A. Elvevi, P. Invernizzi // *Autoimmun Rev.* – 2019. – V.18, N 3. – P. 215-222.
274. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on natural course of atrophic gastritis with dysplasia / A. Kokkola, P. Sipponen, H. Rautelin et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. - V. 16. - P. 515-520.
275. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages / P. Allavena, A. Sica, G. Solinas [et al.] // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - 2008. - V. 1, N 66. - P. 1-9.
276. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis / B. Annibale, E. Di Giulio, P. Caruana [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2002. - V. 16. - P. 1723-1731.
277. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions / J. L. Whiting, A. Sigurdsson, D. C. Rowlands [et al.] // *Gut.* - 2002. - V. 50. - P. 378–381.
278. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology / M. Leja, L. Kupcinskas, K. Funke [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2009. – V. 54. – P. 2377-2384.
279. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer / Y. Oishi, Y. Kiyohara, M. Kubo [et al.] // *Amer. J. Epidemiol.* - 2006. - V. 163. - P. 629-637.
280. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer / M. Cassaro, M. Rugge, O. Gutierrez [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2000. - V. 95. - P. 1431- 1438.
281. Trinh VQ. Gastric neuroendocrine tumours from long-term proton pump inhibitor users are indolent tumours with good prognosis / V.Q. Trinh, C. Shi, C. Ma // *Histopathology.* – 2020. – V.77, N 6. – P. 865-876.
282. Tu, H. Temporal changes in serum biomarkers and risk for progression of gastric precancerous lesions: a longitudinal study / H. Tu, L. Sun, X. Dong // *Int. J. Cancer.* - 2015. - V. 136, N 2. - P. 425-434.

283. Urinary metabolomics research for Huangqi Jianzhong Tang against chronic atrophic gastritis rats based on (1) H NMR and UPLC-Q/TOF MS / Y. Liu, Z. Jin, X. Qin, Q. Zheng // *J Pharm Pharmacol.* – 2020. – V.72, N 5. – P. 748-760.
284. Urine metabolomics of rats with chronic atrophic gastritis / G.X. Zu, Q.Q. Sun, J. Chen et al. // *PLoS One.* – 2020. – V.15, N 11. – P. 6203.
285. Use of endoscopic assessment of gastric atrophy for gastric cancer risk stratification to reduce the need for gastric mapping / D.T. Quach, T. Hiyama, H.M. Le et al. // *Scand J Gastroenterol.* – 2020. – V.55, N 4. – P. 402-407.
286. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma / M. Dinis-Ribeiro, A. da Costa-Pereira, C. Lopes [et al.] // *Neoplasia.* - 2004. - V. 6. - P. 449–456.
287. Vannella, L. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis / L. Vannella // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2010. – N 31. - P. 1042–1050.
288. Wang R. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES) / R. Wang , X.Z. Chen // *Sci Rep.* – 2020. – V.10, N 1. – P. 4523.
289. Webb, P. M. The epidemiology of low serum pepsinogen. A levels and an international association with gastric cancer rates / P. M. Webb, K. J. Hengels, H. Moller // *Gastroenterology.* - 1994. - V. 107. - P. 1335-1344.
290. Weck, M. N. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world / M. N. Weck, H. Brenner // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* - 2006. - V. 15. - P. 1083-1094.
291. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients / G. M. Naylor, T. Gotoda, M. Dixon [et al.] // *Gut.* - 2006. - V. 11, N 55. - P. 1545-1552.
292. Xu W. Network pharmacology research of Astragali Radix in treating chronic atrophic gastritis rats based on mitochondrial metabolomics / W. Xu, X.

Qin, Y. Liu // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. – 2020. – V.11, N 5. – P. 122-9.

293. Zhu JY. Diagnosis and follow-up of chronic atrophic gastritis / J.Y. Zhu, H.H. Zhai, P. Li // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2020. – V.59, N 1. – P. 71-74.