

И. В. Нагорнов¹, А. А. Бова¹, А. Н. Януль¹, П. В. Криушев¹, И. В. Загашвили²

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ ЧАСТЬ 2. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ. ПРОФИЛАКТИКА. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Кафедра военно-полевой терапии ВМедИ в УО «БГМУ»¹
Консультативно-диагностическая поликлиника ФГКУ «442 ВКГ»
Министерства обороны Российской Федерации²

Во второй части статьи изложены современные подходы к диагностике и лечению хронического гастрита, методы профилактики и принципы диспансерного наблюдения.

Прогрессирование хронического гастрита приводит к дегенеративным изменениям в слизистой оболочке желудка – атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии. Атрофический гастрит является предраковым заболеванием, поэтому выбор правильной тактики ведения пациента с хроническим гастритом может служить мерой профилактики аденокарциномы желудка.

Ключевые слова: хронический гастрит, *Helicobacter pylori*, диспепсия, диагностика, лечение.

I. V. Nagornov, A. A. Bova, A. N. Yanul, P. V. Kriushev, I. V. Zagashvili

CHRONIC GASTRITIS PART 2. DIAGNOSTICS. TREATMENT. PREVENTION. DISPENSARY OBSERVATION

The second part of the article describes modern approaches to the diagnosis and treatment of chronic gastritis, methods of prevention and principles of follow-up.

The progression of chronic gastritis leads to degenerative changes in the gastric mucosa – atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia. Atrophic gastritis is a precancerous disease, therefore, choosing the right management tactics for a patient with chronic gastritis can serve as a preventive measure for gastric adenocarcinoma.

Key words: chronic gastritis, *Helicobacter pylori*, dyspepsia, diagnosis, treatment.

ДИАГНОСТИКА. Диагностика хронического гастрита (ХГ) включает обязательные и дополнительные диагностические мероприятия.

К обязательным диагностическим мероприятиям относятся: измерение роста, массы тела, ИМТ; ОАК, ОАМ, БАК (глюкоза, ХС, билирубин, АсАТ, АлАТ), ЭКГ, ЭГДС с гастробиопсией. Биопсию выполняют из антрального отдела желудка (2 фрагмента – по малой и по большой кривизне в 2 см от пилоруса) – для первичной диагностики *H. pylori*-ассоциированного гастрита пациентам в возрасте до 40 лет, которым ранее не проводилась эрадикация; из тела желудка (2 фрагмента – по малой и большой кривизне в 8 см от кардии) – для оценки результата эрадикационной терапии, а также пациентам, которым ранее проводилась эрадикационная терапия без контроля эффектив-

ности. Биопсия выполняется для стадирования по системе OLGA – всем пациентам старше 40 лет, которым ЭГДС проводится впервые и пациентам, у которых ранее выявлялась атрофия умеренной или тяжелой степени, кишечная метаплазия или дисплазия СОЖ, а также при подозрении на аутоиммунный гастрит и при наследственном анамнезе, отягощенном по РЖ [2, 8].

Если после выполнения обязательных исследований нозологический диагноз остается неясным, проводятся дополнительные диагностические мероприятия, к которым относятся: определение инфекции *H. pylori* методами, отличными от патоморфологического (при необходимости быстрого ответа, сомнительных результатах гистологического исследования): быстрый уреазный тест или дыхательный ¹³С-тест, или определение антигенов бактерии

H. pylori в кале. Выполняется развернутый ОАК, включая MCV, MCH, ретикулоциты (при активном *H. pylori*-гастрите, ассоциированном с анемией). Определяют уровень железа сыворотки крови, ферритин (при активном *H. pylori*-гастрите, ассоциированном с анемией или подозрении на латентный дефицит железа), уровень витамина B₁₂ сыворотки крови, антитела к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастанта (при атрофии в теле желудка в сочетании с признаками макроцитарной анемии). Организуют консультацию врача-гематолога и выполняют стерильную пункцию при подозрении на витамин-B₁₂-дефицитную анемию, УЗИ щитовидной железы при аутоиммунном гастрите. Организуют консультации врача-онколога при наличии дисплазии тяжелой степени и врача-аллерголога-иммунолога при эозинофильном гастрите. Определяют в сыворотке крови антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе при лимфоцитарном гастрите. Выполняют илеоколоноскопию и энтероскопию при гранулематозном гастрите, а также эндоскопию с увеличением или хромоскопию при распространенной кишечной метаплазии, дисплазии, подозрении на ранний рак. При проведении биопсии биоптаты из каждого отдела желудка помещаются в отдельные флаконы и соответствующим образом маркируются. Биопсия для стадиро-

вания по системе OLGA проводится следующим образом: 2 фрагмента из антрального отдела в 2 см от пилоруса по малой и большой кривизне и 1 фрагмент из угла желудка в тот же флакон; 2 фрагмента из тела желудка примерно в 8 см от кардии по большой и малой кривизне, а при наличии очаговых изменений – дополнительные биоптаты из них в отдельные флаконы [2, 8].

«Хронический гастрит» – диагноз морфологический, то есть, он может считаться правомочным после оценки гистробиоптатов. Основными гистологическими признаками заболевания являются инфильтрация собственной пластинки (*lamina propria*) воспалительными клетками и структурные изменения железистого аппарата СОЖ. Воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами и гранулоцитами, расположенными диффузно или в виде скоплений в собственной пластинке СОЖ, иногда – внутри желез [11]. Диагностическими критериями степени тяжести ХГ является наличие гистологических признаков при оценке гистробиоптатов, таких как: активность, воспаление, атрофия, кишечная метаплазия и определяются по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в соответствии с Сиднейско-Хьюстонской усовершенствованной системой классификации ХГ (рис. 1).

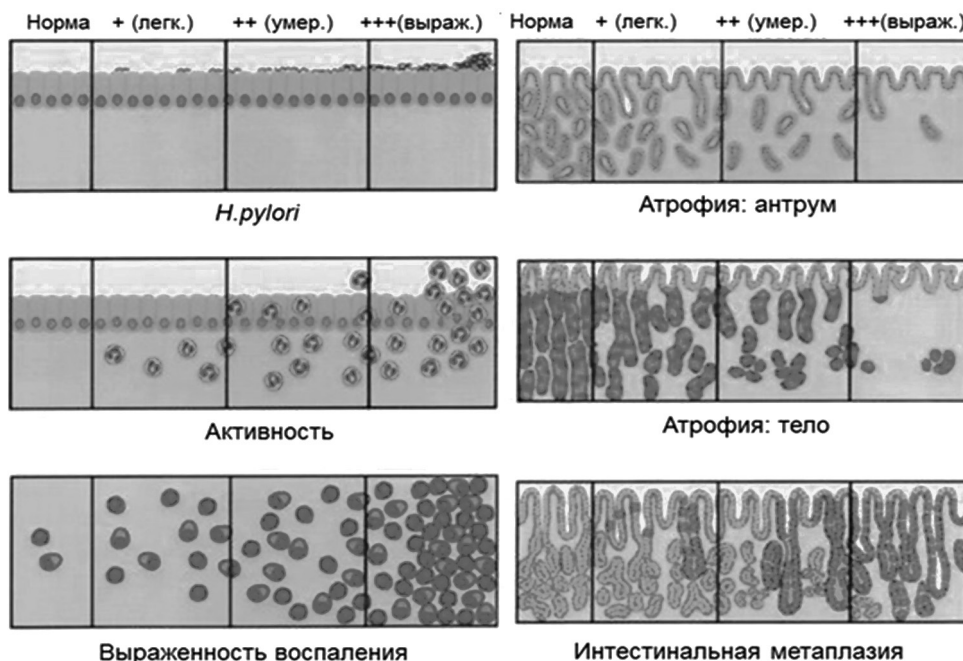


Рис. 1. ВАШ морфологических изменений СОЖ при ХГ

При этом биоптаты из каждого отдела желудка описываются отдельно: норма – 0 (отсутствие признака), слабый +1, умеренный +2, выраженный +3. Активность оценивается по полиморфноядерной, в основном нейтрофильной, инфильтрации; выраженность хронического воспаления – по мононуклеарной, преимущественно лимфоцитарной, инфильтрации; атрофия – по уменьшению числа специализированных glanduloцитов; кишечная метаплазия – по наличию интестинальных клеток; контаминация бактерией *H. pylori* – по количеству микробных тел (при увеличении $\times 360$: 1+ – до 20 микробных тел в поле зрения; 2+ – до 50; 3+ – более 50 микробных тел в поле зрения). Для аутоиммунного гастрита характерно наличие гистологических признаков атрофии в теле желудка в сочетании с наличием антител к париетальным клеткам и/или к внутреннему фактору Кастла.

Дисплазия градируется на дисплазию низкой степени (low degree) и высокой степени (high degree, тяжелая дисплазия, cancer in situ). Для определения наличия и степени тяжести дисплазии эпителия используют следующие критерии: эпителиоциты с увеличенными гиперхромными ядрами, снижение (исчезновение) бокаловидных клеток и муцина, наличие амфилофильности (базофильности) цитоплазмы, эти признаки вовлекают поверхностный эпителий. При этом отсутствуют признаки реактивного (регенерирующего) эпителия (созревание эпителия по направлению к поверхности – в клетках увеличивается количество цитоплазмы, ядра уменьшаются и локализуются базальнее, имеется ассоциация с прилежащим активным воспалением, митотическая активность ограничена шейками желез) [2].

В качестве альтернативы системе OLGA (OLGIM) предлагается показатель, называемый corpus-predominant gastritis index (CGI) – индекс преобладания изменений в теле желудка. Гистологический индекс CGI может быть потенциально полезен при идентификации *H. pylori*-инфицированных пациентов с высоким риском канцерогенеза желудка. Индекс CGI был разработан на основе того, что ХГ с преобладанием иммуновоспалительных изменений в слизистой оболочке тела желудка, несет более высокий риск развития РЖ при длительной персистенции инфекции *H. pylori*. CGI можно

комбинировать с системами OLGA (OLGIM) для дифференциации пациентов с высоким риском или использовать отдельно в качестве раннего маркера до предраковых изменений при выявлении в анамнезе у родственников первой степени родства РЖ, инфицированного *H. pylori*. Индекс CGI коррелирует со spasmodic polypeptide-expressing metaplasia (SPEM) – «метаплазия с экспрессией спазмолитического полипептида» [5].

Авторы полагают, что предиктивная ценность CGI выше и проявляется раньше, чем III – IV стадия OLGA (OLGIM). Возраст, при котором прогнозный уровень CGI является значимым и стабильным – после 40 лет, что на 10 лет раньше, чем при атрофии и кишечной метаплазии СОЖ. Такое заключение сопоставимо с выводами Киотского глобального согласительного документа (2015), что диагностику и скрининг *H. pylori*-индуцированного гастрита целесообразно проводить в возрасте, когда новое инфицирование уже становится менее вероятным (>12 лет), но до момента развития атрофического гастрита и кишечной метаплазии [7]. Пороговое значение для прогнозирования CGI, равно 1. Поэтому, с целью выбора группы риска для ранней эрадикации инфекции *H. pylori* является превышение порогового значения – 1 и может быть альтернативным вариантом.

Индекс рассчитывается следующим образом: $CGI = T_{COJ} (\text{активность (Neu)} + \text{выраженность (Lym)}) / A_{COJ} (\text{активность (Neu)} + \text{выраженность (Lym)})$, определяемых по Сиднейской модифицированной системе в теле желудка, к тем же параметрам в антральном отделе.

Диагностика инфекции *H. pylori*

Для диагностики ХГ имеет принципиальное значение выявление его этиологического фактора – бактерию *H. pylori*. На практике выбор конкретного метода в большинстве случаев определяется клиническими особенностями пациента и доступностью тех или иных тестов. Все методы диагностики инфекции *H. pylori* в зависимости от необходимости проведения эндоскопического исследования и забора биопсийного материала подразделяются на инвазивные и неинвазивные (табл. 1).

Таблица 1. Инвазивные и неинвазивные методы диагностики инфекции *H. pylori*

Инвазивные методы (необходимо проведение ЭГДС)	Неинвазивные методы (не связаны с проведением ЭГДС)
1. Быстрый уреазный тест (БУТ)	1. Дыхательный тест с ^{13}C -мочевинной
2. Бактериологический метод	2. Аммонийный дыхательный тест
3. Гистологический метод	3. Выявление антигена <i>H. pylori</i> в кале
4. Цитологический метод	4. Выявление антител к <i>H. pylori</i> в крови
5. Молекулярно-генетические методы: полимеразная цепная реакция (ПЦР)	

Европейская группа по изучению инфекции *H. pylori* рекомендует использовать неинвазивные (не требующие проведения эндоскопии) методы диагностики: дыхательный тест с мочевиной, меченной ^{13}C ; определение антигена инфекции *H. pylori* в кале [6]. Оба эти метода обладают высокой чувствительностью и специфичностью, очень удобны для пациентов, могут быть успешно применены как для первичной диагностики, так и для контроля успешности эрадикации инфекции *H. pylori*.

Дыхательный тест с ^{13}C -мочевинной (чувствительность – 88–95 %, специфичность – 95–100 %) основан на исследовании состава выдыхаемого воздуха после приема меченой изотопом углерода мочевины в растворе лимонной кислоты (является важным компонентом протокола). Используемый для исследования раствор мочевины на 99 % обогащен изотопом углерода ^{13}C . При наличии в желудке обследуемого бактерии *H. pylori* мочевина подвергается гидролизу с выделением меченого ^{13}C углекислого газа, который поступает в кровь и выводится из организма через легкие. При отсутствии бактерии *H. pylori* этого не происходит. Изотопный состав углерода в выдыхаемом воздухе определяется спектрометром (анализатором) до и после приема обогащенной ^{13}C -мочевины с определением отношения $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$.

В том случае, когда требуется морфологическая диагностика ХГ, предпочтение следует отдать инвазивным методам диагностики инфекции *H. pylori*, к которым относятся БУТ, гистологическое исследование и ПЦР биоптатов СОЖ.

Гистологический метод (чувствительность – 90–93,4 %, специфичность – 90–95,8 %) – инвазивный метод прямого выявления бактерии *H. pylori*, позволяющий провести морфологическую оценку СОЖ. Выявление бактерии *H. pylori* проводится в окрашенных (по Вартин-Старри, Граму, Гимзе, Генту, гематоксилином и эозином) биопсийных срезах. Метод широко доступен, обеспечивает возможность ретроспективного анализа. Основные недостатки: необходимость наличия гистологической лаборатории, продолжительное время проведения.

Для проведения БУТ (CLO-тест (Campylobacter-like organism test)) используется биоптат СОЖ, полученный во время выполнения ЭГДС. Оценку уреазной активности гастробиоптата проводит врач-эндоскопист. В диагностические среды, содержащие мочевины и индикатор, помещают гастробиоптат, полученный при эндоскопии. При накоплении в среде аммония из-за разложения уреазой бактерии мочевины меняется pH среды с изменением цвета индикатора. БУТ достаточно прост в выполнении и позволяет быстро получить ответ (в зависимости от модификации теста результат оценивается в течение нескольких минут и до 24 часов максимально). Далее гастробиоптат используют для морфологического исследования. Положительного ответа БУТ достаточно для того, чтобы решить вопрос о назначении эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*.

Первичная диагностика хеликобактериоза с помощью указанных выше тестов может давать ложноотрицательные результаты при низкой плотности контаминации СОЖ бактерией, что часто имеет место на фоне приема ИПП, антибактериальных ЛС и препаратов висмута, а также при выраженном атрофическом гастрите. Исключением является метод выявления антител (Ig A, M, G) к бактерии *H. pylori* в крови, который может быть критерием наличия инфекции на фоне приема любых антибактериальных ЛС или ИПП, поскольку титр антител в крови сохраняется длительно. По этой же причине серологический метод не следует использовать для оценки эффективности эрадикации.

Молекулярно-генетические методы: выполняют ПЦР биоптатов СОЖ для выявления инфекции *H. pylori* и для верификации штаммов

данной бактерии (т. е. генотипирование), в том числе молекулярно-генетических особенностей, определяющих степень их вирулентности и чувствительности к кларитромицину [4].

Принципиальное значение для практики имеет проведение диагностики инфекции *H. pylori* до лечения – первичная диагностика, и после проведения противохеликобактерной терапии – контроль эффективности выбранной схемы лечения.

Эзофагогастродуоденоскопия. Обычная эндоскопия в «белом свете» без гистологии не подходит для диагностики атрофии и кишечной метаплазии. В настоящее время все шире предлагается применение эндоскопии с увеличением (*zoom-эндоскопия*) и хромоскопией, узкоспектральной (*NBI*) эндоскопии (с увеличением или без него) (рис. 2), новейшим достижением является конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭ) и эндоцитоскопия (ЭЦ), которые улучшают диагностику предраковых желудочных состояний/поражений. Сейчас такие методы эндоскопии в Японии являются рутинными. С использованием КЛЭ и ЭЦ появилась возможность оценки СОЖ на микроструктурном уровне – тканевом и клеточном. Адекватная оценка состояния СОЖ каждым из этих методов требует соответствующего обучения и открывает лучшие возможности для проведения прицельной биопсии.

Все более широко используется эндоскопическая оценка распространенности атрофии СОЖ по Kimura-Takemoto, либо по модифицированной шкале EGA (endoscopic gastric atrophy), а также эндоскопическая оценка выраженности кишечной метаплазии по шкале EGGIM (endoscopic gradation of gastrointestinal metaplasia). Использование режима NBI с близким фокусом позволяет осуществить достоверную эндоскопическую оценку стадии атрофических изменений (EGA) без гистологической верификации в соответствии с классификацией Kimura-Takemoto, согласно которой ключевое место в диагностике отводится определению эндоскопической атрофической границы, подразделяющейся на закрытый и открытый типы. Для эндоскопической оценки метаплазии (EGGIM) осуществляется прицельный увеличительный осмотр в узком спектре слизистой оболочки пяти областей (антральный отдел и тело по большой и малой кривизне и угол желудка) [1].

Серологические маркеры атрофического гастрита

В последние годы все большую популярность получает метод иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью «Гастропанели» для оценки содержания в сыворотке крови пепсиногена-I, пепсиногена-II и гастрин-17, в каче-

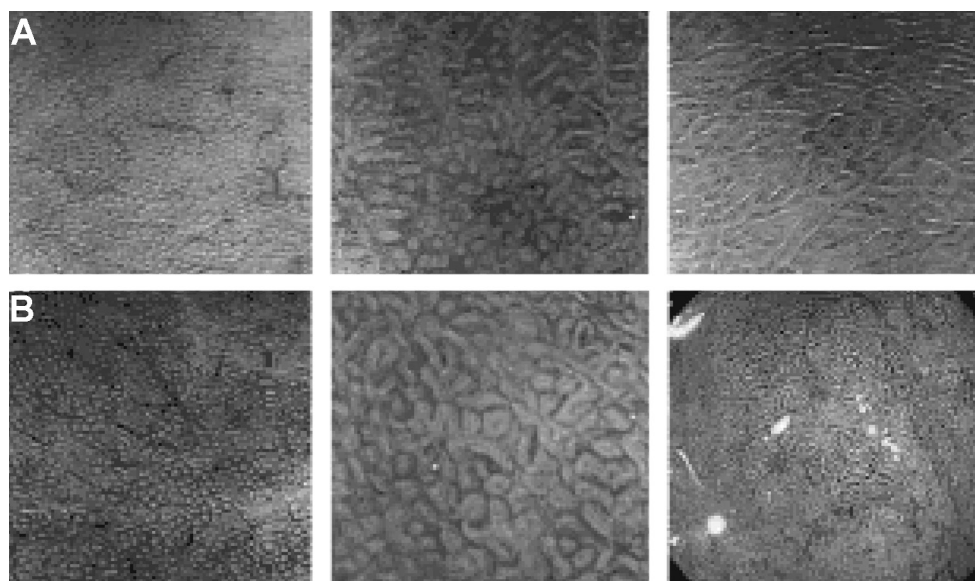


Рис. 2. **Эндоскопия с улучшенным изображением:** А. Узкоспектральная визуализация СОЖ. Круглые одинакового размера ямки с обычно расположенными собирательными венулами (слева). В. эндоскопия *blue laser imaging*

стве маркеров атрофии слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка, а также IgG к бактерии *H. pylori*. Этот малоинвазивный метод позволяет определить фенотип гастрита, а следовательно, риск развития либо гастродуоденальной язвы, либо РЖ. Пепсиноген I и II синтезируются и секретируются главными клетками желудка. После попадания в просвет желудка они превращаются в протеолитический фермент пепсин. Снижение уровня пепсиногена-I коррелирует со снижением количества главных клеток при атрофии слизистой оболочки тела желудка. Измерение уровней пепсиногена-I и пепсиногена-II, а также их соотношения в сыворотке крови используется в качестве скринингового метода для выявления атрофического гастрита и РЖ (табл. 2).

В случаях выявления атрофии в теле желудка выполняется исследование антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла. Антипариетальные антитела направлены против микросомальных компонентов париетальных клеток желудка. Определение антител к париетальным клеткам желудка (IgG) методом ИФА – наиболее чувствительный метод диагностики АИГ в отличие от антител к внутреннему фактору Кастла, но последний анализ более специфичен. Тест на

антитела к париетальным клеткам положителен у 95 % пациентов с пернициозной анемией, кроме того, они могут присутствовать у 25–30 % пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

При определении антител к внутреннему фактору Кастла следует не допускать введения витамина B_{12} в течение 48 часов перед взятием образца крови. Антитела к внутреннему фактору могут присутствовать у 3–6 % людей с гипертиреозом или инсулинозависимым диабетом.

Для аутоиммунного гастрита характерно повышение уровня гастрин-17, поэтому необходимо проведение дифференциальной диагностики с гастриномой (синдром Золлингера-Эллисона) [9, 10].

ЛЕЧЕНИЕ. Цели лечения ХГ: при *H. pylori*-ассоциированном гастрите – достижение эрадикации инфекции *H. pylori*, уменьшение воспалительных изменений и остановка прогрессирования атрофии СОЖ пациента; при нехеликобактерных гастритах – уменьшение воспалительных изменений СОЖ пациента; купирование анемии. Показания для госпитализации пациента с ХГ: тяжелые проявления и (или) необходимость уточнения диагноза при особых формах гастрита; витамин- B_{12} -дефицитная анемия средней или тяжелой степени, обусловленная аутоиммунным гастритом.

Таблица 2. Интерпретация результатов «Гастропанель»

Параметр	Норма	Патология
Пепсиноген-I	30–165 мкг/л	– Менее 30 мкг/л – тяжелая атрофия СО тела желудка, повышен риск развития РЖ, дефицита витамина B_{12} , цинка, кальция и железа – 30–50 мкг/л – атрофия СО тела желудка средней тяжести – Более 165 мкг/л – высокая кислотность, пищевод Барретта, высокий риск развития язвы ДПК
Пепсиноген-II	3–15 мкг/л	– Менее 3 мкг/л – возможно при резекции желудка, гастрозктомии, болезни Аддисона-Бирмера, микседеме. – Более 15 мкг/л – высокий риск развития язвы желудка, синдром Золлингера-Эллисона, острый или хронический гастрит
Соотношение пепсиноген-I/ пепсиноген-II	3–20	Соотношение PGI/PGII линейно уменьшается с увеличением выраженности атрофического гастрита в области тела желудка
Гастрин-17 базальный	1–10 пмоль/л	Менее 1 пмоль/л – атрофический гастрит антрального отдела желудка
Гастрин-17 стимулированный	5–30 пмоль/л	Менее 5 пмоль/л – атрофический гастрит антрального отдела желудка, повышен риск развития РЖ и язвы желудка
Антитела класса IgG к бактерии <i>H. pylori</i>	Менее 30 ИФЕ (ИФЕ – иммуноферментная единица)	Более 30 ИФЕ – положительный

Нефармакологическое лечение включает в себя отказ от алкоголя, курения, применения гастротоксических ЛС (НПВС и др.) и других химических раздражителей.

Фармакологическое лечение хронического хеликобактерного гастрита предполагает проведение эрадикационной терапии, целью которой является полное уничтожение инфекции *H. pylori* в желудке и ДПК. Необходимость лечения хеликобактериоза у таких пациентов связана с профилактикой некардиального РЖ и ГДЯ, так как большинство пациентов с ХГ не предъявляют каких-либо жалоб. Только эрадикация инфекции *H. pylori* позволяет добиться регресса явлений воспаления, а также предотвратить развитие или прогрессирование предраковых изменений СОЖ [1, 2].

При этом оптимальным является проведение терапии до развития атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки, еще на стадии неатрофического (поверхностного) гастрита. Настоятельно рекомендуется эрадикация у близких кровных родственников больных РЖ.

Терапия 1-й линии. Стандартная тройная терапия: ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день, амоксициллином 1000 мг 2 раза в день за 30 мин до еды – 7 или 10 или 14 дней либо эта же схема с двойной дозой ИПП (омепразол или эзомепразол – 40 мг 2 раза в день) – 7 дней. При непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда вместо амоксициллина следует использовать метронидазол 500 мг 2 раза в день во время еды [2].

Для облегчения переносимости фармакологического лечения возможно использовать последовательную терапию: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с амоксициллином 1000 мг 2 раза в день – 5 или 7 дней, далее ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с кларитромицином 500 мг 2 раза в день, в комбинации с тинидазолом или метронидазолом 500 мг 2 раза в день – 5 или 7 дней.

Значительно ограничивает перспективы тройной терапии 1-й линии быстрый рост устойчивости пилорического хеликобактера к кларитромицину [3, 4].

Основными причинами роста числа антибиотикорезистентных штаммов инфекции

H. pylori являются увеличение числа пациентов, получающих неадекватную антихеликобактерную терапию, низкие дозы антибиотиков в схемах эрадикации, короткие курсы лечения, неправильная комбинация препаратов и бесконтрольное самостоятельное использование пациентами антибактериальных ЛС по другим показаниям. Рост резистентности инфекции *H. pylori* к кларитромицину (высокая, если >15 %) ведет к неуклонному снижению эффективности стандартной тройной терапии 1-й линии на основе кларитромицина [4].

Если после проведения тройной антихеликобактерной терапии 1-й линии лечение оказалось неэффективным (положительный тест на инфекцию *H. pylori* через 4-8 недель после эрадикации и не ранее 2 недель после полной отмены любых антибактериальных ЛС и ИПП), в соответствии с Маастрихтскими рекомендациями в качестве схемы 2-й линии назначается квадротерапия на основе препаратов висмута.

Терапия 2-й линии: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с препаратом коллоидного субцитрата висмута 120 мг 4 раза в день за 20–30 минут до еды, тетрациклином 500 мг 4 раза в день до еды, метронидазолом 500 мг 3 раза в день во время еды – 7, 10 или 14 дней [2].

Замена в данной схеме метронидазола на фуразолидон не снижает эффективности лечения. В целом с ростом устойчивости инфекции *H. pylori* к основным антибактериальным ЛС ведущую роль в схемах 1-й и 2-й линии эрадикации начинает играть препарат коллоидного субцитрата висмута, что связано с наличием у него целого ряда уникальных свойств.

Коллоидный субцитрат висмута обладает наиболее выраженными антибактериальными свойствами в отношении инфекции *H. pylori* среди всех препаратов висмута. Данное ЛС легко проникает в желудочные ямки и захватывается эпителиоцитами, что позволяет уничтожать бактерии, находящиеся внутри клеток. Антихеликобактерный эффект имеет комплексный характер и обусловлен целым рядом механизмов: преципитация на мембране бактерии *H. pylori* с последующим нарушением ее проницаемости и гибелью микроорганизма; подавление адгезии бактерии *H. pylori* к эпителиоцитам; подавление подвижности

бактерии *H. pylori*; действие на вегетативные и кокковые формы бактерии *H. pylori*; синергизм в отношении бактерии *H. pylori* с другими антибиотиками (метронидазол, кларитромицин, тетрациклин, фуразолидон). Коллоидный субцитрат висмута оказывает выраженное цитопротективное действие: создает на поверхности СОЖ и ДПК пленку, защищающую эпителиоциты от воздействия кислотно-пептического фактора и потенцирующую процессы репарации в области эрозивно-язвенных дефектов. Ионы висмута обладают способностью непосредственно стимулировать пролиферацию клеток эпителия, стимулируют синтез простагландина E_2 и повышают качество гидрофобного слоя желудочной слизи, вырабатываемой поверхностным эпителием.

В случае неудачи 2-й линии терапии возможно применение терапии 3-й линии с левофлоксацином.

Терапия 3-й линии: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день в комбинации с левофлоксацином 500 мг 2 раза в день, с амоксицилином 1000 мг 2 раза в день – 10 дней [2].

В Маастрихт VI/Флорентийском консенсусе (2022) по лечению инфекции *H. pylori* выделяют схемы терапии для первой, второй, третьей и четвертой линии. В согласительном документе отмечено, что при недостаточной информации по антибиотикорезистентности в регионе, предпочтение эрадикационной схеме отдается квадротерапии с применением препаратов висмута. Указано, что снизилось значение тройной терапии с кларитромицином, повсеместно отмечается быстрый рост резистентности инфекции *H. pylori* к фторхинолонам. Отмечено, что при безуспешном проведении нескольких, обычно трех, попыток эрадикации финишным протоколом лечения считается тройная терапия с рифабутином [6].

В целом у пациентов с ХГ успешная эрадикация инфекции *H. pylori* позволяет добиться регресса воспалительной инфильтрации и восстановления нормальной морфологической структуры СОЖ. При наличии атрофии и метаплазии устранение инфекционного агента дает возможность остановить дальнейшее прогрессирование данных предраковых изменений, а в ряде случаев достичь и обратного развития атрофии.

Предметом многолетних дискуссий является проблема ведения пациентов инфицирован-

ных *H. pylori*, которым необходимо принимать НПВС, аспирин и/или антикоагулянты. Рекомендации Маастрихт-VI консенсуса гласят: применение аспирина или НПВС увеличивает риск ГДЯ и ее осложнений у пациентов, инфицированных *H. pylori*; тестирование и лечение инфекции *H. pylori* рекомендуется пациентам из группы высокого риска, которые уже длительное время принимают аспирин; тестирование и лечение инфекции *H. pylori* рекомендуется для пациентов, ранее не получавших лечение, которые начинают длительную терапию НПВС; пациентам из группы высокого риска может потребоваться дополнительная терапия ИПП; нет никаких доказательств того, что антикоагулянты (кумарины, прямые пероральные антагонисты и антагонисты витамина К) увеличивают риск кровотечения у пациентов с инфекцией *H. pylori* [6].

Та же причина, которая лежит в основе рекомендаций о необходимости проведения эрадикации инфекции *H. pylori* при ГЭРБ, если планируется длительная антисекреторная терапия, делает вполне обоснованным более активную тактику антихеликобактерного лечения и при функциональной диспепсии и при гастропатии индуцированной НПВС.

В условиях высокой частоты инфекции *H. pylori* вряд ли можно ограничиться лишь назначением ИПП: мощное подавление желудочной секреции у лиц, инфицированных *H. pylori*, оказывает влияние на топографию

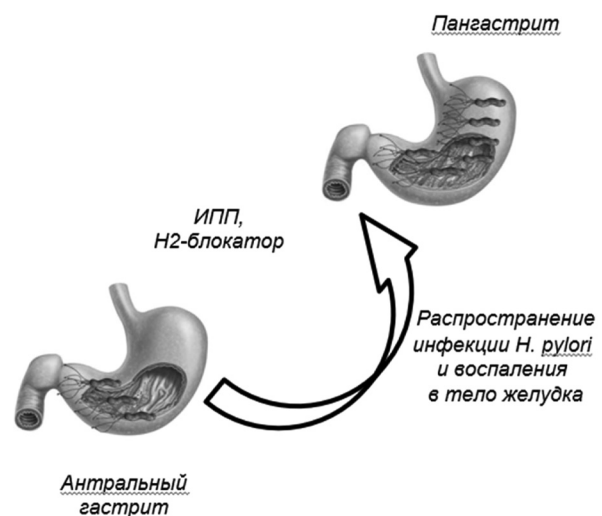


Рис. 3. Изменение локализации инфекции *H. pylori* и распространение воспаления на тело желудка при лечении антисекреторными ЛС

гастрита, предрасполагая к гастриту преимущественно тела желудка, так как из-за изменения интрагастрального рН бактерии «переселяются» именно в проксимальные отделы желудка (рис. 3). Таким образом, ИПП или высокие дозы H_2 -блокаторов могут ускорить утрату специализированных желез, приводя к атрофическому гастриту, то есть, предраковому заболеванию. Эрадикация инфекции *H. pylori* перед длительным антисекреторным лечением будет служить профилактикой таких изменений.

Принципы фармакологической терапии атрофического гастрита

Если лечение гиперацидных состояний на сегодняшний день достигло больших успехов, то в терапии гипоацидного атрофического гастрита и по сей день много «белых пятен». Практикующий врач, каждый раз сталкиваясь с атрофией СОЖ, оказывается перед непростым выбором: назначать или не назначать антацидные и антисекреторные ЛС, проводить ли полноценный курс эрадикации и т. д.

Попробуем разобраться во всех тонкостях лечения атрофического гастрита и наметить алгоритм действия. Необходимо выявить причину атрофического гастрита и, по возможности, устранить ее. Как уже отмечалось, основными причинами атрофии СОЖ являются длительно текущий ХГ, ассоциированный с инфекцией *H. pylori* и аутоиммунный гастрит. Таким образом, при эндоскопическом, гистологическом и лабораторном (пенсиноген I и II) обнаружении атрофических изменений СОЖ необходимо во всех случаях провести диагностику инфекции *H. pylori* и при ее обнаружении назначить эрадикационную терапию. Также всем пациентам определяют лабораторные маркеры аутоиммунной патологии (антипариетальные АТ и АТ к фактору Кастла). К сожалению, единых подходов к терапии аутоиммунного гастрита не разработано. Устранить аутоиммунные механизмы поражения СОЖ на сегодняшний день практически невозможно.

Эрадикационная терапия при атрофическом гастрите имеет важную особенность: прежде чем решить вопрос о выборе антисекреторного ЛС, необходимо провести суточную рН-метрию. При рН менее 6, несмотря на пониженную секрецию, назначаются ИПП. И лишь при анацидном состоянии ($pH \geq 6$) ИПП

исключаются из схемы эрадикации и назначаются только антибиотики.

Данные в отношении возможности обратного развития атрофии и кишечной метаплазии после эрадикации инфекции *H. pylori* противоречивы. Считается, что эффективная эрадикация инфекции *H. pylori* даже на этапе атрофии приводит к прерыванию каскада патологических реакций в СОЖ и может рассматриваться, как профилактика развития РЖ.

При аутоиммунном гастрите с мегалобластной анемией, подтвержденной исследованием костного мозга и сниженным уровнем витамина B_{12} (ниже 150 пг/мл) показано назначение цианокобаламина (витамин B_{12}) 500 мкг/сут внутримышечно до нормализации гемоглобина, далее – в той же дозе в течение 2 месяцев 1 раз в неделю, в последующем – длительно (пожизненно) 500 мкг 1 раз в 2–3 месяца; фолиевая кислота 5 мг/сут; при наличии инфекции *H. pylori* – проводится эрадикационная терапия [2].

Принципы фармакологической терапии рефлюкс-гастрита

Причиной рефлюкс-гастрита является заброс (рефлюкс) дуоденального содержимого в желудок. Повреждающее воздействие на СОЖ оказывают желчные кислоты и лизолецитин. При лечении рефлюкс-гастрита используют коллоидный субцитрат висмута, сукральфат. Коллоидный субцитрат висмута назначают по 120 мг 4 раза или 240 мг 2 раза в день до еды. Сукральфат 500–1000 мг 4 раза в день, наиболее эффективно связывает конъюгированные желчные кислоты при рН равном 2. При повышении рН этот эффект снижается, поэтому одновременное назначение сукральфата с антисекреторными ЛС не целесообразно.

При рефлюкс-гастрите могут оказаться эффективными ЛС урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в суточной дозе 13–15 мг/кг/сут в течение 1–1,5 месяцев. Клинический эффект объясняется вытеснением УДХК из энтерогепатической циркуляции более токсичных первичных и вторичных желчных кислот. Для нормализации моторной функции показаны прокинетики (домперидон 10 мг перед едой за 15–30 минут; тримебутин или мебеверин 200 мг 3 раза в день) [1, 2].

Контроль эффективности лечения

Эффективность эрадикационной терапии контролируется результатами гистологического исследования (ЭГДС с биопсией из тела желудка (не менее 2 фрагментов) и антрального отдела желудка (2 фрагмента)) или результатами дыхательного теста с ^{13}C -мочевинной на инфекцию *H. pylori* или определения антигенов инфекции *H. pylori* в стуле через 4–8 недель после окончания эрадикационной терапии и не ранее, чем через 2 недели после прекращения приема любых антибактериальных ЛС или ИПП [2].

ПРОФИЛАКТИКА. Атрофический гастрит тела желудка или пангастрит, индуцированный инфекцией *H. pylori*. Обязательная эрадикация инфекции *H. pylori*, которая предположительно может остановить дальнейшее прогрессирование процесса в сторону углубления атрофии и возникновения неоплазии.

Аутоиммунный атрофический гастрит. Принципиальное значение имеет назначение витамина B_{12} . Если при аутоиммунном гастрите обнаруживается инфекция *H. pylori*, эрадикационная терапия обязательна.

Хронический хеликобактерный гастрит и прием НПВС / аспирин. Для предупреждения нарастания или усугубления коморбидного фона назначают ИПП, препараты висмута. Эрадикация инфекции *H. pylori* целесообразна для предотвращения эрозивных и язвенных изменений СОЖ, и имеет принципиальное значение как наиболее обоснованная мера для профилактики РЖ.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Пациенты с хеликобактерным атрофическим гастритом умеренной или тяжелой степени, гастритом с метаплазией или дисплазией, аутоиммунным атрофическим гастритом и особыми формами гастрита относятся к группе диспансерного наблюдения Д(III) и подлежат диспансерному наблюдению у врача-терапевта участкового (врача общей практики) постоянно.

Объем и частота обследования при диспансерном наблюдении при хроническом хеликобактерном атрофическом гастрите умеренной или тяжелой степени без дисплазии и легкой степени с метаплазией (OLGA II-IV), составляют: медицинский осмотр – 1 раз в год; БАК (железо, ферритин), ЭГДС с биопсией для стадирования по системе OLGA – 1 раз в 3 года;

УЗИ ОБП, R-скопия желудка с бариевой взвесью (по показаниям).

При хроническом хеликобактерном атрофическом гастрите с дисплазией, аутоиммунном атрофическом гастрите проводится: медицинский осмотр, БАК (железо, ферритин) – 1 раз в год; ЭГДС с биопсией для стадирования по системе OLGA: 1 раз в 3 года – при аутоиммунном атрофическом гастрите; 2 раза в год – при легкой (умеренной) дисплазии. В случае выявления тяжелой дисплазии (по результатам исследования биопсийного материала) проводится повторная ЭГДС с последующей консультацией врача-онколога, врач-гематолога (по показаниям). При реинфекции *H. pylori* проводится эрадикационная терапия с последующим контролем эффективности эрадикации. При персистенции инфекции *H. pylori* – консультация врача-гастроэнтеролога.

Критериями эффективности лечения и диспансерного наблюдения пациента являются: исчезновение инфекции *H. pylori*, уменьшение воспалительных изменений СОЖ, отсутствие прогрессирования атрофии, метаплазии и дисплазии, отсутствие анемии при аутоиммунном атрофическом гастрите [2].

Литература

1. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Федоров Е. Д., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Кононов А. В., Абдулхаков Р. А., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Андреев Д. Н., Баранская Е. К., Дехнич Н. И., Кляритская И. Л., Козлов Р. С., Коган Е. А., Королев М. П., Корочанская Н. В., Курилович С. А., Ливзан М. А., Осипенко М. Ф., Павлов П. В., Пирогов С. С., Сарсенбаева А. С., Симаненков В. И., Тертычный А. С., Ткачев А. В., Успенский Ю. П., Хлынов И. Б., Цуканов В. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.

2. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 54.

3. Силивончик Н. Н., Якубчик Т. Н., Януль А. Н. *Helicobacter pylori*-2022 // Семейный доктор, Минск, 2022 (4): 16–26.

4. Янович О. О. Ассоциация мутаций в гене 23S рРНК *Helicobacter pylori*, связанных с резистентностью к кларитромицину, с активностью воспаления и морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка / О. О. Янович, Л. П. Титов, М. В. Дорошко // Современные

проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. В. А. Горбунова. – Минск: Изд. центр БГУ, 2022; Вып. 14: 109–113.

5. Cheng H. C., Tsai Y. C., Yang H. B. et al. The corpus-predominant gastritis index can be an early and reversible marker to identify the gastric cancer risk of Helicobacter pylori-infected nonulcer dyspepsia. *Helicobacter*. 2017;00: e12385. <https://doi.org/10.1111/hel.12385>

6. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano [et al.] // *Gut*. 2015; 64, (9): 1353–1367.

7. Lenti M. V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B. H., Genta R. M., De Block C., Hershko C., Di Sabatino A. Auto-immune gastritis // *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8. PMID: 32647173.

8. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report // *Gut*. 2022; 71 (9): 1724–1762.

9. Mayo Tsuboi, Ryota Niikura, Yoku Hayakawa, Yoshihiro Hirata, Tetsuo Ushiku, Kazuhiko Koike1 Distinct Features of Autoimmune Gastritis in Patients with Open-Type Chronic Gastritis in Japan // *Biomedicines*. 2020; 8 (10): 419.

10. Pennelli G., Grillo F. Galuppini F., et al. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach // *Pathologica*. 2020; 112: 153-165. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-163>.

11. Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., et al. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging // *Helicobacter*. 2019; 24: e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.1257148>.

References

1. Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L., Fedorov E. D., Sheptulin A. A., Truhmanov A. S., Kononov A. V., Abdulkhakov R. A., Alekseeva O. P., Alekseenko S. A., Andreev D. N., Baranskaya E. K., Dekhlich N. I., Klyaritskaya I. L., Kozlov R. S., Kogan E. A., Korolev M. P., Korochanskaya N. V., Kurilovich S. A., Livzan M. A., Osipenko M. F., Pavlov P. V., Pirogov S. S., Sarsenbaeva A. S., Simanenkov V. I., Tertychnyj A. S., Tkachev A. V., Uspenskij Yu.P., Hlynov I. B., Cukanov V. V. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoy asociacii i asociacii «Endoskopicheskoe obshchestvo RENDO» po diagnostike i lecheniyu gastrita, duodenita. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii,*

gopatologii, koloproktologii. 2021;31(4):70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.

2. *Klinicheskij protokol «Diagnostika i lechenie pacientov s zabolevanijami organov pishchevarenija»: postanovlenie Ministerstva zdravoohraneniya Respubliki Belarus' ot 01.06.2017 № 54.*

3. Silivonchik N. N., Yakubchik T. N., Yanul A. N. Helicobacter pylori-2022 // *Semejnij doktor*, Minsk, 2022 (4): 16–26.

4. Yanovich O. O. Associaciya mutacij v gene 23S rRNK Helicobacter pylori, svyazannyh s rezistentnost'yu k klaritromicinu, s aktivnost'yu vospaleniya i morfologicheskimi izmeneniyami slizistoj obolochki zheludka / O. O. Yanovich, L. P. Titov, M. V. Doroshko // *Sovremennye problemy infekcionnoj patologii cheloveka: sb. nauch. tr. / M-vo zdravoohr. Rесп. Belarus'. RNPC epidemiologii i mikrobiologii; pod red. V. A. Gorbunova. – Minsk: Izd. centr BGU, 2022; Vyp. 14: 109–113.*

5. Cheng H. C., Tsai Y. C., Yang H. B. et al. The corpus-predominant gastritis index can be an early and reversible marker to identify the gastric cancer risk of Helicobacter pylori-infected nonulcer dyspepsia. *Helicobacter*. 2017;00: e12385. <https://doi.org/10.1111/hel.12385>

6. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K. Sugano [et al.] // *Gut*. 2015; 64, (9): 1353–1367.

7. Lenti M. V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B. H., Genta R. M., De Block C., Hershko C., Di Sabatino A. Auto-immune gastritis // *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8. PMID: 32647173.

8. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report // *Gut*. 2022; 71 (9): 1724–1762.

9. Mayo Tsuboi, Ryota Niikura, Yoku Hayakawa, Yoshihiro Hirata, Tetsuo Ushiku, Kazuhiko Koike1 Distinct Features of Autoimmune Gastritis in Patients with Open-Type Chronic Gastritis in Japan // *Biomedicines*. 2020; 8 (10): 419.

10. Pennelli G., Grillo F. Galuppini F., et al. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach // *Pathologica*. 2020; 112: 153-165. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-163>.

11. Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., et al. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging // *Helicobacter*. 2019; 24: e12571. <https://doi.org/10.1111/hel.1257148>.

Поступила 03.04.2024 г.