

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

Бордин Д. С., Машарова А. А., Хомерики С. Г.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Хронический гастрит — группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются наличием воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке желудка, ее прогрессирующей атрофией, функциональной и структурной перестройкой. Гастриты могут иметь разнообразные клинические проявления или протекать бессимптомно [1]. Следовательно, хронический гастрит — понятие, прежде всего, морфологическое. Воспаление при хроническом гастрите ограничено слизистой оболочкой желудка (СОЖ). Итогом хронического воспаления является уменьшение массы функционально активной железистой ткани, то есть развитие атрофического гастрита.

В основу действующей в настоящее время модифицированной сиднейской системы классификации хронического гастрита (Хьюстонский пересмотр 1994 года) положен принцип сочетания в диагнозе этиологических, топографических и гистологических характеристик [2].

Наиболее частой причиной хронического гастрита является инфекция *Helicobacter pylori* (HP), что связано с высокой распространенностью этого микроорганизма в популяции. Так, в ходе проведенного в 2006 году эпидемиологического исследования с использованием дыхательного уреазного теста с меченой C<sup>13</sup> мочевиной было показано, что распространенность HP в Москве составляет 60,7% [3]. Помимо ассоциированного с HP, выделяют аутоиммунный гастрит, острый медикаментозный, идиопатический и особые формы — гранулематозный (в том числе болезнь Крона, саркоидоз, туберкулез), эозинофильный, лимфоцитарный и реактивные гастриты.

Топография хронического гастрита находит отражение в его клинических особенностях, позволяет предвидеть последствия заболевания, а так же тесно взаимосвязана с этиологическим фактором. Известно, что HP локализуется в антральном отделе желудка, где существуют оптимальные условия для его обитания. Хронический антральный гастрит протекает с гиперсекрецией соляной кислоты, обусловленной нарушением HP регуляции кислотообразования через механизм обратной связи. При этом многократно повышается риск развития

дуоденальной язвы. При фундальном гастрите с атрофией слизистой оболочки наблюдается низкая секреция кислоты и повышенный риск возникновения язвы желудка и дистального рака желудка [4].

Углубленный интерес к изучению атрофического гастрита обусловлен интересами клиники, поскольку известна связь атрофии и повышенным риском развития аденокарциномы желудка. Вместе с тем обсуждается возможность обратного развития атрофии при эффективном лечении инфекции HP. При этом наибольшее значение получил ответ на вопрос, какие особенности атрофического гастрита можно связать с перспективой малигнизации, а какие могут свидетельствовать о возможности его обратного развития.

Наиболее часто атрофический гастрит развивается как следствие естественного течения длительно существующего хронического активного гастрита, вызванного HP. Так, в ходе 10-летнего проспективного исследования больных хроническим активным гастритом, ассоциированным с HP, атрофия была выявлена у 6% больных через 2 года, у 22% через 4 года, у 34% через 6 лет и у 43% через 10 лет наблюдения, при этом в группе контроля (H. pylori-негативные пациенты) атрофия не развивалась [5]. Частота атрофического гастрита увеличивается с возрастом. Показано, что более чем у 80% лиц старше 60 лет в биоптате слизистой оболочки желудка обнаруживается атрофический гастрит различной степени выраженности. Атрофический гастрит рассматривается в качестве первой ступени каскада изменений слизистой желудка, приводящей к раку (каскад Корреа) [6]. Риск его развития повышается по мере нарастания тяжести атрофического гастрита, причем эта вероятность прямо пропорциональна степени атрофических изменений, выявляемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка [7], в особенности, при наличии метаплазии [8]. В целом, длительное течение гастрита, вызванного HP, повышает риск рака желудка в 6 раз [9]. Напротив, эрадикация HP улучшает показатели клеточного обновления, отношение апоптоза к пролиферации эпителиоцитов, обеспечивает

Таблица 1. Степень хронического гастрита.

(Полуколичественная оценка инфильтрации собственной пластинки лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофилами)

		СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА ТЕЛА ЖЕЛУДКА			
		Нет воспаления (G0)	Слабое воспаление (G1)	Умеренное воспаление (G2)	Тяжелое воспаление (G3)
АНТРАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	Нет воспаления (G0)	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень II
	Слабое воспаление (G1)	Степень I	Степень II	Степень II	Степень III
	Умеренное воспаление (G2)	Степень II	Степень II	Степень III	Степень IV
	Тяжелое воспаление (G3)	Степень II	Степень III	Степень IV	Степень IV
Риск развития атрофического гастрита		низкий	средний	высокий	очень высокий

Таблица 2. Стадии атрофии.

(Полуколичественная оценка утраты функционально активной железистой ткани — замещение соединительной тканью или железами кишечного или другого, несвойственного для данного отдела, типа)

		СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА ТЕЛА ЖЕЛУДКА			
		Нет атрофии (S0)	Слабая атрофия (S1)	Умеренная атрофия (S2)	Тяжелая атрофия (S3)
АНТРАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ	Нет воспаления (G0)	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия III
	Слабое воспаление (G1)	Стадия I	Стадия II	Стадия II	Стадия III
	Умеренное воспаление (G2)	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
	Тяжелое воспаление (G3)	Стадия III	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV
Риск развития рака желудка		низкий	средний	высокий	очень высокий

Таблица 3.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О БОЛЬНЫХ						
	Схема терапии					
	1 — ИПП, амоксициллин, Кларитромицин		2 — ИПП, амоксициллин, кларитромицин ВТД		3 — монотерапия ВТД	
	n	%	n	%	N	%
Всего больных	30	100	30	100	30	100
мужчин	12	40	14	46,7	13	43,3
женщин	18	60	16	53,3	17	56,7
Ср. возраст (м)	44,5±17,4		46,3±12,9		42,4±10,6	
Ср. возраст (ж)	45,3±16,2		46,9±15,8		50,1±12,7	

возможность обратного развития атрофии и торможения прогрессии кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка [10]. При этом по данным Маастрихтского консенсуса — 3 (2005), наилучшие результаты канцеропревенции достигнуты в группе больных, у которых эрадикация *HP* проводилась до появления первых признаков атрофии СОЖ. Это объясняется тем фактом, что эрадикация *HP* предотвращает распространение атрофического гастрита и способствует регрессии атрофии [11].

С учетом высокой клинической значимости процессов атрофии в СОЖ международная группа экспертов-патологоанатомов в 2002 году предложила новую морфологическую классификацию атрофического гастрита [12]. Традиционно основным морфологическим критерием атрофического гастрита является наличие атрофии слизистой оболочки, которая характеризуется уменьшением количества нормальных желез [13]. В ее основе лежит нарушение синхронности фаз клеточного обновления — пролиферации, дифференцировки и апоптоза эпителия желудка. В новой классификации определение атрофии было уточнено. Под атрофией предложено понимать уменьшение количества желез свойственных данной зоне слизистой оболочки желудка. Из этого следует, что наличие в биоптате слизистой оболочки тела желудка кишечной или пилорической метаплазии является критерием атрофии. Кроме того, введено понятие неопределенной (или неподтвержденной) атрофии, которая названа временной категорией. Дело в том, что уменьшение количества желез в гистологическом срезе может возникнуть в результате того, что выраженная воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка раздвигает железы, и в поле зрения их становится меньше [14]. В такой ситуации, при уменьшении воспалительной инфильтрации после лечения, железы могут сблизиться, в поле зрения их становится больше — значит, атрофии нет и не было. Если их по-прежнему мало — можно диагностировать атрофию, а до проведения терапии использовать дефиницию неопределенной атрофии.

В основу более ранних классификаций была положена раздельная оценка атрофических изменений в антральном и фундальном отделах желудка, что затрудняло понимание общего состояния СОЖ. Это послужило предпосылкой для разработки нового интегративного подхода к классификации хронического гастрита с оценкой степени и стадии гастрита [15]. Под степенью гастрита понималась выраженность воспаления (суммарной воспалительной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией — выраженность атрофии. Система определения стадий гастрита получила название *OLGA* — *Operative Link for Gastritis Assessment* [16]. В этой системе применяется оценка гистологической выраженности атрофии и воспаления в антральном отделе (3 биоптата) и в теле желудка (2 биоптата) с последующим

определением интегральных показателей — стадии и степени хронического гастрита.

Под степенью хронического гастрита понимается общая выраженность воспаления: полуколичественно суммарно оценивается лимфо-плазмоцитарная и нейтрофильная инфильтрация в биоптатах слизистой оболочки из антрального отдела и тела желудка. Оценка производится в баллах по известной визуально-аналоговой шкале: 0 — инфильтрация отсутствует, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — тяжелая. Итоговый балл (G0-G3) представляет собой сумму баллов нейтрофильной и моноцитарной инфильтрации (теоретически от 0 до 6), и, будучи проставленным в таблицу отдельно для антрального отдела и тела желудка, указывает на степень хронического гастрита. Степень 0 — означает отсутствие инфильтрации во всех биоптатах, степень 4 — резко выраженную инфильтрацию во всех биоптатах (Табл. 1).

Под стадией хронического гастрита понимают выраженность нарушения структуры СОЖ с уменьшением объема функционально активной ткани желудочных желез. Полуколичественно суммарно в баллах по визуально-аналоговой шкале оценивается замещение желудочных желез соединительной тканью, а также замещение пилорических желез антрального отдела на железы кишечного типа и замещение главных желез в фундальном отделе на железы пилорического или кишечного типа (атрофия и метаплазия). Итоговый балл (S0-S3), проставленный в таблицу отдельно для антрального отдела и слизистой оболочки тела желудка, указывает на стадию хронического гастрита. Стадия 0 — означает отсутствие гистологической картины атрофии и метаплазии, стадия 4 — является отражением гистологической картины атрофии желудочных желез и кишечной метаплазии во всех биоптатах из антрального отдела и тела желудка (Табл. 2).

Примерное значение предложенной системы очень велико, поскольку она дает в руки врача инструмент для оценки эффективности лечения и прогноза течения заболевания. При этом степень воспалительных изменений отражает риск развития атрофии. Стадия атрофии позволяет оценить риск развития рака желудка, который определяется выраженностью и распространенностью атрофии.

С момента открытия *HP* перед учеными и врачами встала задача лечения болезней, ассоциированных с этим микроорганизмом. Согласно международным и отечественным рекомендациям, эффективность схем эрадикации должна быть не менее 80%. Однако, в последнее время, эффективность традиционно используемых схем терапии значительно снизилась. Это связывают с двумя основными факторами — формированием резистентности *HP* к антибиотикам и недостаточной комплаентностью

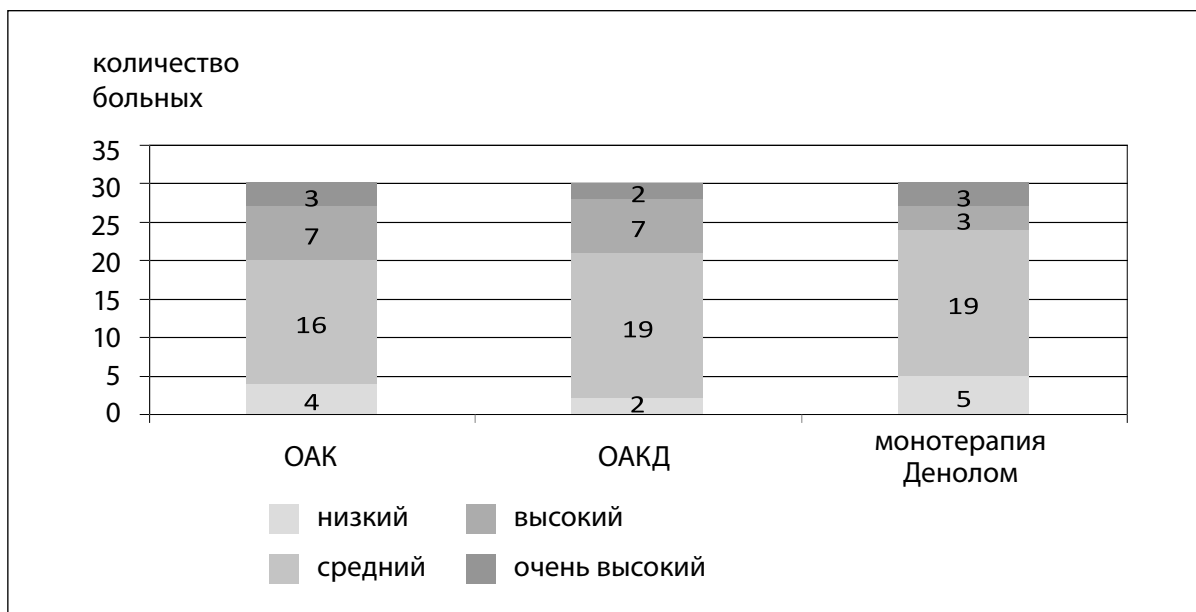


Рис. 1. Риск развития атрофического гастрита (до лечения).

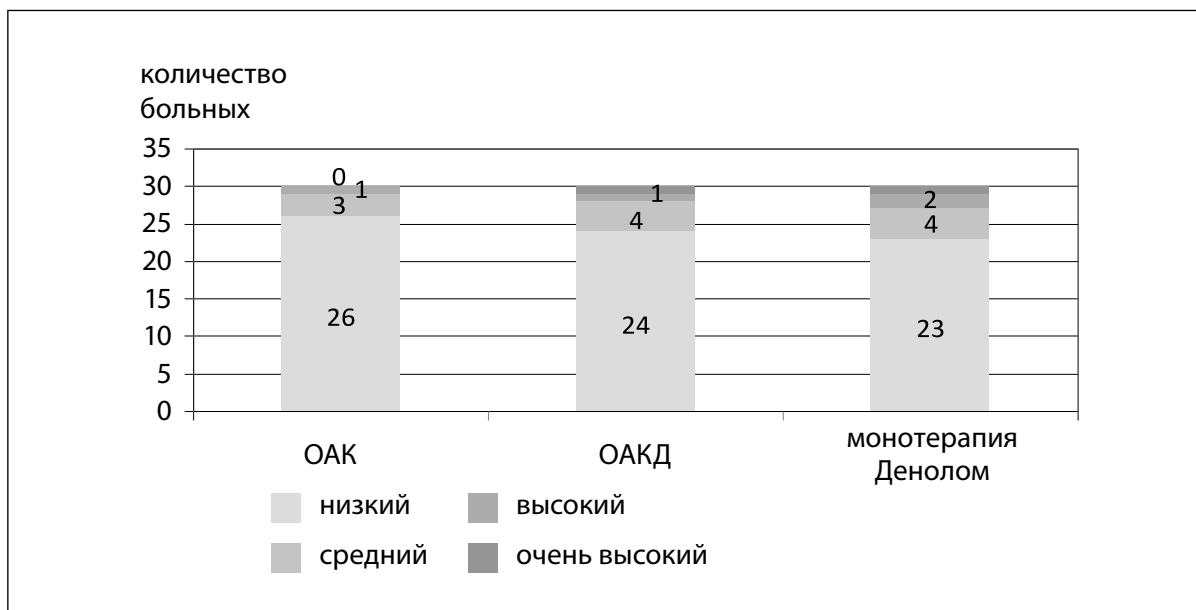


Рис. 2. Риск развития рака желудка (до лечения).

больных (несоблюдение дозировок, режима и длительности приема препаратов) [17]. В настоящее время существует несколько схем эрадикации *HP*. Наиболее известна комбинация ингибитора протонной помпы (ИПП) и двух антибиотиков — кларитромицина, амоксициллина или метронидазола (тройная терапия). К амоксициллину резистентность *HP* практически не развивается. Напротив, снижение чувствительности *HP* к метронидазолу и кларитромицину стало глобальной проблемой, лежащей в основе роста неэффективности лечения [18]. Использование кларитромицина допускается в тех регионах, где первичная резистентность к нему не превышает 15–20%, метронидазола — 40%. При этом резистентность к кларитромицину колеблется от 10,6 до 25% в Северной Америке,

и от 1,7 до 23,4% в Европе [19,20]. У детей в Японии резистентность к кларитромицину составляет 36,1%, к амоксициллину — 0%, к метронидазолу — 14,8% [21]. При этом первичная резистентность *HP* к кларитромицину в Японии с 1996 по 2004 выросла примерно на 30%, но затем рост прекратился [22]. В Китае, напротив, резистентность к метронидазолу выше (42,1%), чем к кларитромицину (18%) [23].

По данным Российской группы по изучению *HP*, в России еще в 1998 году резистентность *HP* к метронидазолу составляла 30%, к 2000 г. она достигла 56,6%, в 2005 г составляла 54,8%. Поэтому тройная терапия с метронидазолом не упоминается в последних отечественных рекомендациях [1] и не должна применяться. Доля штаммов *HP* резистентных к кларитромицину в России так же возрастает. Если

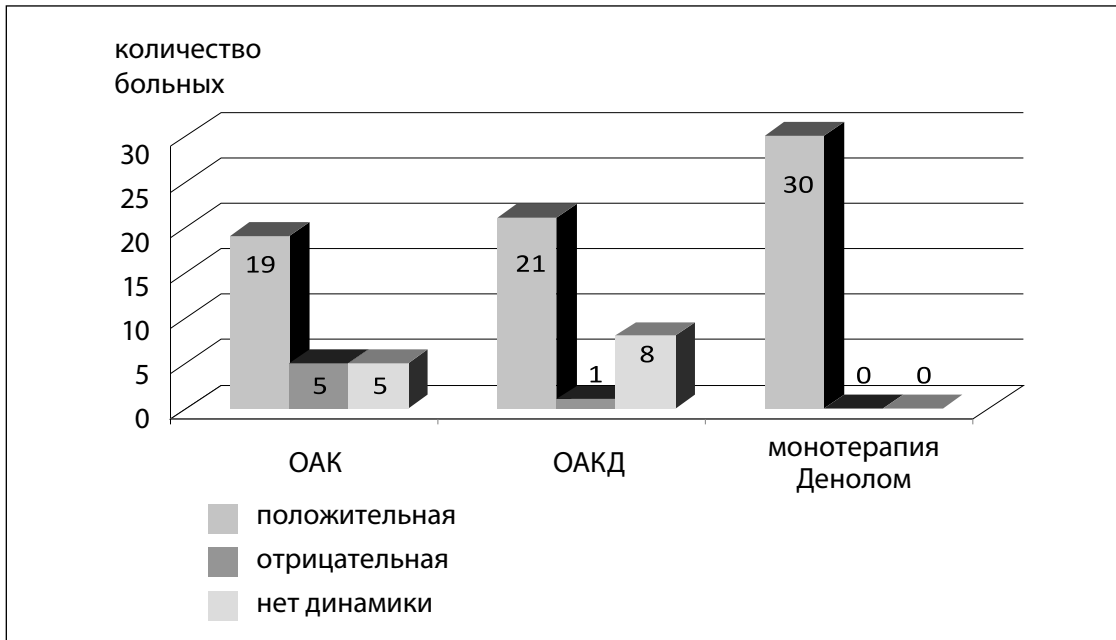


Рис. 3. Динамика степени воспаления СО желудка.

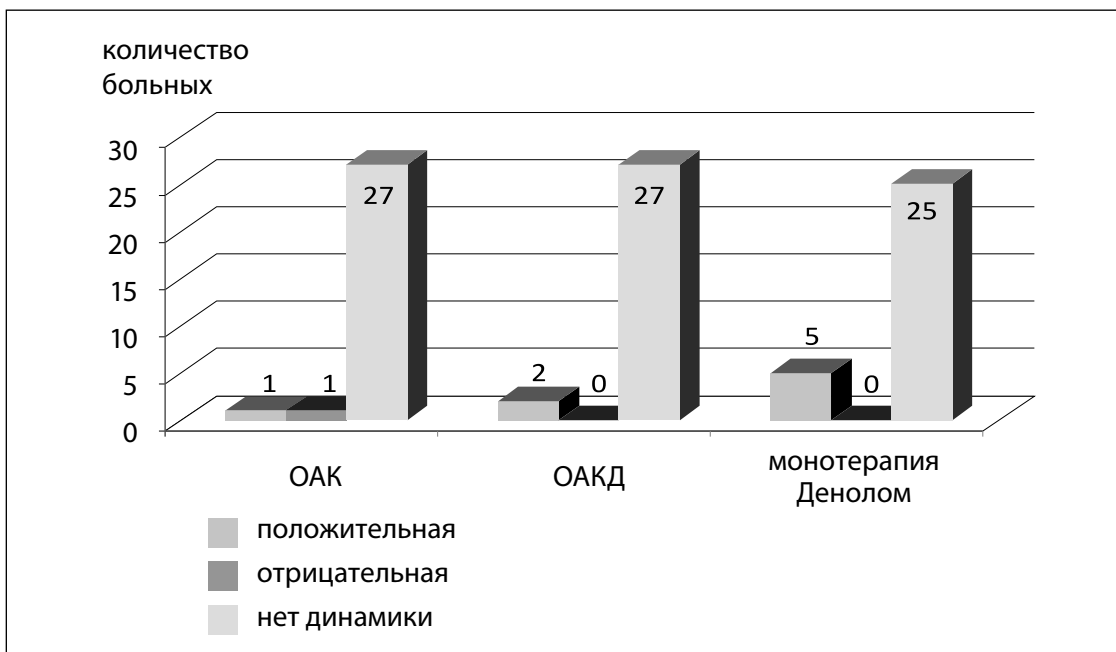


Рис. 4. Динамика степени атрофии СО желудка.

в 1999 г. их было 7,6%, то уже в 2000 г. их доля достигла пограничного уровня, составив 16,6%, в 2005 г. увеличилась до 19,3% [24]. В Санкт-Петербурге установлено, что доля первичной кларитромицин-резистентности у больных язвенной болезнью составляет 40% (95% ДИ; 32,1–47,9%) [25]. В регионах с резистентностью к кларитромицину выше 20%, его использование в тройной терапии целесообразно только после определения чувствительности *HP* к кларитромицину бактериологическим методом или методом ПЦР [1].

Для преодоления проблемы снижения эффективности эрадикационной терапии предложено несколько путей. Один из них — увеличение

продолжительности тройной терапии с 7 до 14 дней. Такая тактика обосновывается данными мета-анализов клинических исследований, которые демонстрируют прирост эффективности терапии на 7–9% [26]. В США рекомендуется 10-дневный курс лечения [27]. Помимо того, что увеличение продолжительности лечения снижает его рентабельность, было показано, что эффективность даже 14-дневной тройной терапии снизилась до 60–70% за счет увеличения резистентности штаммов *HP* к метронидазолу и кларитромицину [28]. Следовательно, мы находимся или приближаемся к ситуации, когда тройная терапия становится неэффективной. Вот почему Маастрихт-3 рекомендует квадротерапию,

включающую ИПП, тетрациклин, метронидазол и препарат висмута, ранее относившуюся к терапии «второй линии», в качестве основной схемы лечения. Эффективность квадротерапии при 14-дневном курсе лечения достигает 95% [29]. Исследуются клинические преимущества добавления висмута к препаратам тройной терапии. Так, оказалось, что добавление висмута трикалия дицитрата (ВТД) к препаратам тройной терапии (омепразол, амоксициллин и кларитромицин) обеспечивает эрадикацию в 80% при 7-дневном лечении и в 93,7% при 14-дневном, причем хороший эффект такая схема давала и при наличии кларитромицин-резистентности — 84,6% при 14-дневном лечении против 36,3% при 7 дневном [23]. Такой эффект висмута объясняется тем, что он снижает вязкость муцина, ограничивает продукцию токсинов *НР*, препятствует колонизации и адгезии *НР* на эпителии желудка, повреждает мембрану бактерии [30]. Висмут обеспечивает преодоление резистентности *НР* к антибиотикам, улучшая тем самым эффективность эрадикации [31,32]. Безопасность использования препаратов висмута была показана как отечественными исследованиями, так и данными мета-анализа, подтвердившего отсутствие значимых побочных эффектов у 4763 больных [33].

Нами был проведен анализ эффективности лечения 90 больных хроническим гастритом, ассоциированным с *НР*. Тридцать больных первой группы получали тройную терапию (ИПП, кларитромицин, амоксициллин); 30 больных второй группы наряду с указанными препаратами получали ВТД (Де-Нол); 30 больных третьей группы была назначена монотерапия ВТД. Ее составили больные с аллергией на антибиотики и отказавшиеся от приема 3-х и 4-х-компонентной схем эрадикации. Продолжительность лечения больных в первой и второй группах составила 10 дней, в третьей группе — 28 дней. Группы больных были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 3). Оценивалась эффективность эрадикации, а так же динамика морфологических изменений СОЖ с использованием классификации, основанной на системе OLGA.

До лечения не было достоверных различий между группами по степени и стадии гастрита. Преобладали больные со слабым воспалением (G1), что соответствует низкому и среднему риску развития атрофии СОЖ (рис. 1); с отсутствием атрофии или слабо выраженными атрофическими изменениями СОЖ, что отражало низкий и средний риск развития рака желудка (рис. 2).

Эффективность эрадикации в первой группе составила 73,3%. Во второй группе добавление к тройной схеме ВТД обеспечило эффективность терапии на уровне 93,3% (повышение абсолютной пользы лечения на 20%). Монотерапия ВТД привела к эрадикации *НР* у трети (33,3%) больных. Положительная динамика воспаления СОЖ наблюдалась у 19 (63,3%) больных, получавших тройную терапию, у 21 (70%) больного на фоне четырехкомпонентной терапии

и у всех 30 (100%) больных, получавших монотерапию ВТД (рис. 3).

Анализ динамики атрофии на фоне лечения (рис. 4) показал, что у подавляющего большинства больных во всех группах морфологическая картина не претерпела существенных изменений. Тем не менее, у 5 (16,6%) больных третьей группы наблюдалось уменьшение степени атрофии СОЖ. С учетом данных о выраженном противовоспалительном эффекте висмута, наиболее вероятной причиной положительной динамики атрофии у этих больных является сближение желез, исходно раздвинутых воспалительной инфильтрацией. Это подтверждает целесообразность использования понятия «неподтвержденной атрофии» до проведения лечения.

Значимых побочных эффектов лечения отмечено не было, за исключением диареи у 2 больных первой группы, не потребовавшей прекращения лечения. У больных, получавших ВТД (2 и 3 группы) диарея не наблюдалась. Следовательно, висмут повышает не только эффективность антибактериальной терапии, но и ее переносимость.

Таким образом, добавление ВТД (четырёхкомпонентная терапия) повышает эффективности эрадикации на 20% по сравнению с тройной терапией (93,3% против 73,3%). Монотерапия Де-Нолом продолжительностью 28 дней обеспечивает эрадикацию *НР* у 33,3% больных и уменьшение степени воспаления СОЖ у всех пациентов хроническим гастритом, ассоциированным с *НР*. На основании полученных данных монотерапия ВТД может быть рекомендована больным хроническим гастритом в ситуациях, когда полноценная антихеликобактерная терапия невозможна.

Особой проблемой, привлекающей внимание исследователей в последние годы, является течение хронического гастрита, ассоциированного с *НР*, после эрадикации. Было показано, что специфическое хроническое воспаление СОЖ не исчезает вместе с элиминацией возбудителя, а риск рецидива клинических симптомов в течение года сохраняется у 40–60% больных [34,35,36].

При обследовании 181 больного М. А. Ливзан и соавт. показали, что через 1 год после эрадикации восстановление структуры СОЖ наблюдалось лишь у 24 (13,2%) пролеченных; частичный регресс воспалительных изменений при гистологическом исследовании гистобиоптатов был выявлен у 106 (58,6%) больных. В то же время, у 51 больного (28,2%) было зафиксировано сохранение выраженности воспалительных изменений [37]. Авторы отметили, что течение постэрадикационного периода хронического гастрита гетерогенно и определяется особенностями межклеточных взаимодействий воспалительного инфильтрата и эпителия СОЖ, сложившимися еще на этапе формирования системы «инфект — хозяин». Они наблюдали рецидивирование клинической симптоматики в течение 12 мес от достижения эрадикации у 54,3% больных. Было показано, что риск рецидива определяется

персистенцией воспалительного инфильтрата, поскольку он принимает участие в регуляции уровня кислотной продукции: непосредственный контакт мононуклеаров с G-клетками способен стимулировать секрецию гастрина [32].

Эти данные согласуются с полученными нами результатами, свидетельствующими, что сама по себе эрадикационная терапия не во всех случаях обеспечивает уменьшение выраженности воспаления СОЖ. В тоже время, монотерапия ВТД, элиминируя инфекцию лишь в трети случаев, оказывает противовоспалительный эффект у всех больных. Поэтому одним из вариантов решения проблемы постхеликобактерного гастрита может быть курсовое лечение препаратами висмута после завершения приема эрадикационной терапии.

В качестве одного из вариантов лечения обострения хронического гастрита ошибочно рассматривается назначение монотерапии ИПП, поскольку при этом довольно быстро купируется клиническая симптоматика, обусловленная гиперпродукцией соляной кислоты. Недопустимость такого подхода связана с тем, что при лечении ИПП повышается рН в теле желудка и создаются условия для распространения *HP* из антрального отдела в тело и развития там активного воспаления [38]. Так, двухнедельный курс омепразола в стандартной дозе без антибиотиков при *HP*-ассоциированном гастрите привел к уменьшению выраженности воспаления в антральном отделе желудка вдвое, но в теле желудка воспаление увеличилось в 4 раза, однако через 8 недель после прекращения приема ИПП все показатели вернулись на исходный уровень [39]. По другим данным, *HP* — ассоциированное воспаление в теле желудка даже после короткого курса ИПП может персистировать более 2 лет [40].

В случае длительного приема ИПП происходит ускорение естественного течения *HP*-ассоциированного гастрита. Это было продемонстрировано при 5-летнем наблюдении 179 больных ГЭРБ. При сопоставлении больных перенесших фундопликацию (первая группа) и непрерывно получавших ИПП (вторая группа), у последних было отмечено развитие атрофии у 18 из 59 больных инфицированных *HP* ( $p < 0,001$ ) и у 2 из 46 неинфицированных *HP* ( $p = 0,62$ ). Напротив, в первой группе

среди инфицированных и неинфицированных *HP*, нарастания активности воспаления и атрофии слизистой фундального отдела не наблюдалось [41]. Следовательно, не сами по себе ИПП вызывают атрофический гастрит, они ускоряют естественное течение *HP*-ассоциированного гастрита, то есть речь идет о лекарственном патоморфозе заболевания.

Поскольку подавление кислотопродукции при наличии *HP*-ассоциированного гастрита может ускорить процесс потери специализированных желез, привести к атрофическому гастриту, и, возможно, раку желудка, отечественные и международные соглашения рекомендуют проведение диагностики и эрадикации *HP* больным, у которых предполагается длительная терапия ИПП [1,11]. Исследования показали, что такая тактика предотвращает развитие атрофии СОЖ. Так, в проспективном исследовании E. Kuipers 231 больных ГЭРБ, исходно инфицированных *HP*, в течение 12 месяцев и более получали омепразол 20 мг в сутки. Перед проведением лечения у 111 больных была проведена эрадикация *HP* (успешная у 90 пациентов), у 120 больных она не проводилась. При успешной эрадикации *HP* через год лечения отмечалось уменьшение выраженности гастрита как в антральном отделе, так и в теле желудка, а так же регресс атрофии в теле желудка. Тогда как во второй группе при персистенции инфекции *HP* выявлено достоверное нарастание активности гастрита тела желудка [42]. Последние исследования свидетельствуют, что эрадикация *HP* предотвращает развитие кишечной метаплазии у больных, длительно получающих ИПП [43].

Таким образом, диагностика хронического гастрита базируется на данных морфологического исследования, которое позволяет не только выявить заболевание, но и дает ключ к оценке его прогноза и эффективности лечения. Включение препаратов висмута в схему терапии хронического гастрита, ассоциированного с *HP*, не только повышает эффективность эрадикации инфекции, но и способствует уменьшению выраженности воспалительного процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;5:113–118.
2. Genta R. M., Dixon M. F./The Sydney system revised. Am. J. Gastroenterol. 1995; 90: 1039–41.
3. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Щербakov П. Л., Хомерики С. Г., Машарова А. А., Бордин Д. С., Касьяненко В. И., Дубцова Е. А. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2010;2:3–7.
4. Ahmed N., Sechi L. A./*Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2005; 4: 1.
5. Sakaki N., Kozawa H., Egawa N., Tu Y., Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16 Suppl 2:198–203
6. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Am. J. Surg. Pathol. 1995;19 Suppl 1: S37–43
7. Takahashi S., Igarashi H., Masubuchi N., et al. *Helicobacter pylori* and the development of atrophic gastritis. Nippon Rinsho 1993;51 (12):3231–3235
8. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. IARC Sci Publ 2004;157:301–310.
9. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts. Gut 2001;49:347–53.

10. Комаров Ф. И., Осадчук А. М., Осадчук М. А. и соавт. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа. *Клин. Мед.* 2007;85 (10):48–51
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European Helicobacter Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772–781.
12. Ruge M, Correa P, Dixon M. F. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16:1249–1259.
13. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998, с. 77.
14. Аруин Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Новая классификация хронического гастрита. М., 2009–14 С.
15. Ruge M, Genta R. M. / Staging and grading of chronic gastritis. *Human Pathology.* 2005;36:228–233.
16. Ruge M, Correa P, Di Mario F. et al. // *Dig. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 40 (8). — P. 650–658
17. Vakil N. Antimicrobial resistance and eradication strategies for Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol Disord* 2009;9: E78–83.
18. Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M. High prevalence of clarithromycin-resistant Helicobacter pylori strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol.* 2010;48 (10):3703–7.
19. Elitsur Y, Lawrence Z, Rüssmann H, Koletzko S. Primary clarithromycin resistance to Helicobacter pylori and therapy failure in children: the experience in West Virginia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006;42:327–328.
20. Koletzko S, Richey F, Bontems P. et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe. *Gut* 2006;55:1711–1716.
21. Kato S, Fujimura S. Primary antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in children during the past 9 years. *Pediatr Int.* 2010;52 (2):187–90.
22. Horiki N, Omata F, Uemura M. et al. Annual change of primary resistance to clarithromycin among Helicobacter pylori isolates from 1996 through 2008 in Japan. *Helicobacter* 2009;14:86–90.
23. Sun Q, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter.* 2010;15 (3):233–8.
24. Кудрявцева Л. В. Биологически свойства Helicobacter pylori. Альманах клинической медицины 2006; том XIV: 39–46.
25. Барышникова Н. В., Денисова Е. В., Корниенко Е. А. и соавт. Эпидемиологическое исследование резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину у жителей Санкт-Петербурга с язвенной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2009;5:73–76.
26. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert J. P., Gene E., Roque, M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14: 603–609.
27. Chey W. D., Wong B. C. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808–1825.
28. De Francesco V, Margiotta M., Zullo A. et al. Prevalence of primary clarithromycin resistance in Helicobacter pylori strains over a 15 year period in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2007;59: 783–785.
29. Dore M. P., Graham D. Y., Mele R., et al. Colloidal bismuth subcitrate-based twice-a-day quadruple therapy as primary or salvage therapy for Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 857–860.
30. Rodgers C, van Zanten SV. A meta-analysis of the success rate of Helicobacter pylori therapy in Canada. *Can J Gastroenterol* 2007;21 (5):295–300.
31. Bland MV, Ismail S, Heinemann JA, Keenan JI. The action of bismuth against Helicobacter pylori mimics but is not caused by intracellular iron deprivation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48 (6):1983–8.
32. Marko D, Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Bory F. GRESCA (Group for Eradication Studies from Catalonia and Aragón). Comparison of two management strategies for Helicobacter pylori treatment: Clinical study and cost-effectiveness analysis. *Helicobacter* 2005;10 (1):22–32.
33. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M., et al. Adverse events with bismuth salts for Helicobacter pylori eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;48: 7361–7370.
34. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. М.: Медиа-практика-М, 2003.
35. Кононов А. В. Helicobacter pylori и воспаление: иллюзия решенных проблем. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол.* 2003; 3 (прил. 19): 39–45.
36. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut* 2002; 50 (suppl. 4): iv10–12.
37. Ливзан М. А., Кононов А. В., Мозговой С. И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori. *Consilium Medicum* 2008;8:15–20
38. Graham D. Y., Opekun A. R., Yamaoka Y. et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17 (2):193–200
39. Solcia E., Fiocca R., Villani L., et al. Effects of permanent eradication or transient clearance of Helicobacter pylori on histology of gastric mucosa using omeprazole with or without antibiotics. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;215:105–10.
40. Hackelsberger A., Miehke S., Lehn N., et al. Helicobacter pylori eradication vs. Short term acid suppression; long term consequences for gastric body mucosa. *Gastroenterology* 1996;110: A127.
41. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med.* 1996;334:1018–22.
42. Kuipers E. J., Nelis G. F., Klinkenberg-Knol E. C., et al. Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2004;1:12–20.
43. Yang HB, Sheu BS, Wang ST, Cheng HC, Chang WL, Chen WY. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol.* 2009;7:1642–9