

Дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка у больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом: все ли так однозначно?

Т.Л. Лапина¹, А.С. Тертычный¹, С.С. Пирогов², В.В. Соколов²,
И.М. Картавенко¹, Э.Р. Насретдинова¹, А.А. Параскевова¹, О.А. Сторонова¹,
О.С. Ляшенко¹, Е.Ю. Юрьева¹, А.С. Трухманов¹, В.Т. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней и НИО инновационной терапии ГБОУ ВПО
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Dysplasia of stomach epithelium at chronic *H. pylori*-associated gastritis: is everything quite so simple?

T.L. Lapina¹, A.S. Tertychny¹, S.S. Pirogov², V.V. Sokolov², I.M. Kartavenko¹,
E.R. Nasretidinova¹, A.A. Paraskevova¹, O.A. Storonova¹, O.S. Lyashenko¹, Ye.Yu. Yur'yeva¹,
A.S. Trukhmanov¹, V.T. Ivashkin¹

¹Chair of internal diseases propedeutics, Scientific and educational clinical center of innovative therapy,
State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, the Russian Federation

²Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution
«National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: lapinata@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Lapina Tatyana L — MD, senior lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: lapinata@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Пирогов Сергей Сергеевич — ведущий научный сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена, филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Pirogov Sergey S — leading research associate, Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation

Картавенко Илона Михайловна — научный сотрудник НИО Инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Kartavenko Ilona M — research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Насретдинова Эльмира Равильевна — соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Nasretidinova Elmira R — doctoral candidate, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Цель публикации. Разбор клинических наблюдений, которые демонстрируют дифференцированную тактику ведения больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом с гистологическим заключением о дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка.

Основные положения. Выявление дисплазии высокой степени (тяжелой дисплазии) опасно риском наличия раннего, инвазивного рака желудка или быстрым его развитием. В представленном клиническом наблюдении у мужчины 60 лет одновременно с дисплазией высокой степени эпителия слизистой оболочки желудка была обнаружена аденокарцинома с глубокой инвазией в подслизистый слой его стенки. Комплексное эндоскопическое исследование исключило возможность эндоскопического лечения и больному была проведена дистальная субтотальная резекция желудка с анастомозом по Ру и регионарной лимфодиссекцией D2.

При дисплазии низкой степени (слабой) рекомендуется проведение комплексного эндоскопического исследования с целью поиска локальных предраковых изменений слизистой оболочки желудка, а при исключении их наличия — назначения адекватной терапии. Так, в представленном клиническом наблюдении эрадикационная терапия *H. pylori* у больной 45 лет привела к исчезновению изменений, подозрительных в отношении дисплазии эпителия.

Термин «неопределенная дисплазия» применяется для характеристики атипичных изменений, которые могут быть охарактеризованы как предраковые или носить реактивный характер. Это предварительный диагноз, который требует проведения уточняющего эндоскопического исследования с прицельной биопсией и повторным гистологическим заключением.

Заключение. Прогноз и тактика ведения пациента с гистологическим заключением о дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка должны определяться на основании результатов комплексного мультимодального эндоскопического исследования с прицельной биопсией.

Ключевые слова: дисплазия, конфокальная эндомикроскопия, атрофический гастрит, *H. pylori*.

The aim of publication. Analysis of clinical cases demonstrating differentiated management approach at chronic *H. pylori*-associated gastritis with stomach epithelium dysplasia.

Key points. Detection of high grade (severe) dysplasia is associated to high risk of early, invasive stomach cancer or its rapid development. In presented clinical case adenocarcinoma has been found in 60 year-old male patient with deep submucosa invasion simultaneously with high grade dysplasia. According to comprehensive endoscopic investigation endoscopic treatment option was considered impossible and patient underwent distal subtotal stomach resection with Roux-en-Y anastomosis and D2 regional lymph node dissection.

At low grade (mild) dysplasia complex endoscopic investigation is recommended to identify local premalignant lesions of the stomach mucosa, and at ruling them out — to determine adequate therapy. So, in presented clinical case *H. pylori* eradication therapy in 45-year old patient has led to disappearance of changes suspicious to epithelial dysplasia.

The term «indefinite for dysplasia» is applied to atypical changes which can be characterized as of premalignant or reactive nature. It is provisional conclusion which requires specifying endoscopy with guided biopsy and repeated histological conclusion.

Conclusion. Prognosis and management approach in the cases with histological conclusion of stomach epithelium dysplasia should be determined according to comprehensive multimodal endoscopic investigation with guided biopsy.

Key words: dysplasia, confocal endomicroscopy, atrophic gastritis, *H. pylori*.

Практической основой профилактики рака желудка служит адекватная тактика ведения пациентов с чрезвычайно широко распространенным заболеванием — хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Такой подход включает своевременную терапию по устранению *H. pylori*, с одной стороны, и своевременную диагностику предраковых изменений слизистой оболочки (СО) желудка, с другой [1]. Идеологической основой канцерпревенции служит концепция каскада патологических изменений слизистой желудка, принадлежащая Р. Correa (1988): это серия последовательных патологических состояний, которые приводят к развитию

аденокарциномы кишечного типа. Начало этой «цепочки» дает воспаление слизистой оболочки желудка, запускаемое *H. pylori*, т. е. хронический гастрит; в дальнейшем атрофический гастрит и кишечная метаплазия эпителия создают условия для формирования диспластических изменений — практически облигатного предракового состояния [2, 3].

Дисплазия (или интраэпителиальная неоплазия) — термин, который определяет структурные и клеточные изменения эпителия, служащие промежуточной ступенью между отсутствием неоплазии и инвазивной аденокарциномой [3]. Так, в когортном исследовании, которое включало

92250 человек с предраковыми изменениями СО желудка при включении в группу наблюдения, рак желудка был диагностирован соответственно через 1 год, 5 и 10 лет у 0,3, 0,6 и 0,8% пациентов с атрофическим гастритом, у 0,7, 1,2 и 1,8% — с кишечной метаплазией эпителия, у 2,1, 3,1 и 3,9% — со слабой дисплазией эпителия и у 24,9, 29,5 и 32,7% больных с тяжелой (высокой степени) дисплазией [4].

Согласно наиболее современной классификации ВОЗ, используются следующие диагностические категории: 1) отсутствие интраэпителиальной неоплазии/дисплазии, 2) неопределенная интраэпителиальная неоплазия/дисплазия, 3) интраэпителиальная неоплазия/дисплазия низкой степени, 4) интраэпителиальная неоплазия/дисплазия высокой степени, 5) внутрислизистая инвазивная неоплазия/внутрислизистая карцинома [5].

Таким образом, дисплазия эпителия слизистой оболочки желудка — серьезное гистологическое заключение, которое требует немедленных действий со стороны врача любого профиля — терапевта, гастроэнтеролога, хирурга. К сожалению, надо признать, что в практике алгоритм действий при дисплазии эпителия СО желудка врачу зачастую не до конца ясен. Это связано со сложностью самого понятия дисплазии, непостоянством ее диагностикой и с отсутствием организационной цепочки, которая связывала бы терапевта со специализированным эндоскопическим кабинетом или отделением.

Целью настоящей публикации служит разбор клинических наблюдений, которые демонстрируют дифференцированную тактику ведения больных хроническим *H. pylori*-ассоциированным гастритом с гистологическим заключением о дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка.

Клиническое наблюдение № 1. Пациент Х. 60 лет поступил в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» с жалобами на ноющие боли и чувство тяжести в эпигастрии, иногда усиливающиеся после приема пищи. Боль и чувство тяжести в области эпигастрия после еды впервые отметил в ноябре 2012 г. Обратился в поликлинику по месту жительства, где была выполнена стандартная *эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС), при которой в препилорическом отделе желудка выявлены язва размером 1,2×0,6 см, множественные геморрагии. При гистологическом исследовании биоптата из краев язвенного дефекта отмечены «гиперплазия и формирующаяся тубулярная аденома». Быстрый уреазный тест для диагностики *H. pylori* — положительный.

Пациент был госпитализирован в городскую клиническую больницу, где проведена стандартная тройная эрадикационная терапия, а затем выполнено долечивание ингибитором *протонной*

помпы (ИПП). В декабре 2012 г. проведена контрольная стандартная ЭГДС — на месте язвенного дефекта обнаружен постязвенный рубец. Повторная биопсия не выполнялась.

В дальнейшем несколько месяцев пациент чувствовал себя хорошо, однако в мае 2013 г. боль, чувство тяжести в эпигастрии возобновились, в связи с чем была проведена очередная стандартная ЭГДС, при которой в препилорическом отделе вновь выявлен язвенный дефект размером 0,2×0,3 см. По данным гистологического заключения, в биоптате из краев язвы — «картина атрофического гастрита с неполной кишечной метаплазией, фокусами умеренной и тяжелой дисплазии». Пациент обратился в поликлиническое отделение Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, где ему в связи с найденными изменениями была рекомендована консультация онколога. Так как из районного онкологического диспансера была предоставлена справка с рекомендацией наблюдения в терапевтическом стационаре, больной был госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко для определения тактики дальнейшего ведения.

Из вредных привычек следует отметить курение с 24 до 44 лет по две пачки сигарет каждый день; в течение последних 16 лет не курит. Употребление алкоголя отрицает. Семейный анамнез без особенностей.

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост 173 см, масса тела 94 кг, *индекс массы тела* (ИМТ) 31,4 кг/м². Кожные покровы чистые. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные. АД 130/80 мм рт. ст. Пульс 74 в минуту. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Отеков нет.

Предварительный диагноз сформулирован как «язвенная болезнь желудка в стадии обострения». Основной задачей при госпитализации данного пациента были эндоскопическое исследование с гистологической оценкой состояния «язвенного дефекта» и дифференциальный диагноз с новообразованием желудка.

В общем анализе крови (04.06.2013): Нб 158 г/л, эритроциты $5,26 \times 10^{12}$ /л, гематокрит 46,4%, цветовой показатель 0,9, лейкоциты $6,22 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 66,8%, лимфоциты 23,5%, моноциты 5,3%, эозинофилы 0,9%, базофилы 0,4%, тромбоциты 202×10^9 /л. В биохимическом анализе крови (04.06.2013): железо 16,3 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 68 ЕД/л, *аспартатаминотрансфераза* (АсАТ) 46 ЕД/л, *аланинаминотрансфераза* (АлАТ) 72 ЕД/л, общий белок 72 г/л, альбумин 40 г/л, креатинин 1,2 мг/дл, глюкоза 5,49 ммоль/л, общий билирубин 13,7 мкмоль/л, калий 4,8 ммоль/л, натрий

143 ммоль/л, амилаза 66,6 ЕД/л. В общем анализе мочи без отклонений от нормы. В анализе крови бензидиновая проба отрицательная.

Сывороточные показатели свидетельствовали о неблагоприятном состоянии слизистой оболочки желудка. Уровень пепсиногена I составил 14 мкг/л (N 30–160), пепсиногена II — 5 мкг/л (N 3–15), соотношение пепсиноген I к пепсиногену II — 2,8 (N 3–20), что говорит об атрофии СО тела желудка. Уровень базального гастрин-17 был также снижен до 4 пмоль/л (N <7) — признак атрофии антрального отдела. Сохранились антитела к *H. pylori* — 32 ЕД (<30 — отрицательный результат, ≥30 — положительный), что возможно и после успешно проведенной эрадикационной терапии. Таким образом, серологические маркёры атрофии тела желудка и антрального отдела были характерны для высокого риска наличия или развития рака [6–8].

При УЗИ органов брюшной полости было отмечено увеличение печени за счет правой доли (146 мм), левая доля 66 мм, контуры ровные, паренхима повышенной эхогенности, неоднородная. Эти изменения наряду с умеренным повышением активности аминотрансфераз были расценены нами как признаки неалкогольной жировой болезни. Воротная вена 9 мм. Желчный пузырь 51×29 мм, с перегибом в теле, стенки плотные, просвет неоднородный. Поджелудочная железа имела размеры 24×16×22 мм, контуры неровные, паренхима гиперэхогенная. Вирсунгов проток не расширен. В паренхиме левой почки у нижнего полюса две нечеткие кистозные структуры 16 и 15 мм.

При стандартной ЭГДС (04.06.2013) СО желудка неравномерно гиперемирована, очагово истончена. В антральном отделе слизистая оболочка умеренно отечна, в препилорическом отделе по передней стенке на вершине полиповидной складки визуализирован неглубокий язвенный дефект до 0,3–0,4 см с налетом фибрина, при проведении биопсии ткань фрагментируется и кровоточит. Было сделано заключение об изъязвлении препилорического отдела, требующем морфологической оценки. В биоптатах СО антрального отдела желудка выявлены гиперплазия фовеолярного эпителия, участки кишечной метаплазии и множественные очаги тяжелой (высокой степени) дисплазии (рис 1 а, б). Достоверных признаков инвазивного роста аденокарциномы в присланном материале не обнаружено, но при наличии дисплазии высокой степени полностью исключить этого было нельзя.

В связи с выявленными при гистологическом исследовании участками тяжелой дисплазии пациент был направлен в МНИОИ им. П.А. Герцена для проведения комплексного эндоскопического исследования желудка. По данным осмотра в белом свете с высоким разрешением (WLI-HD),

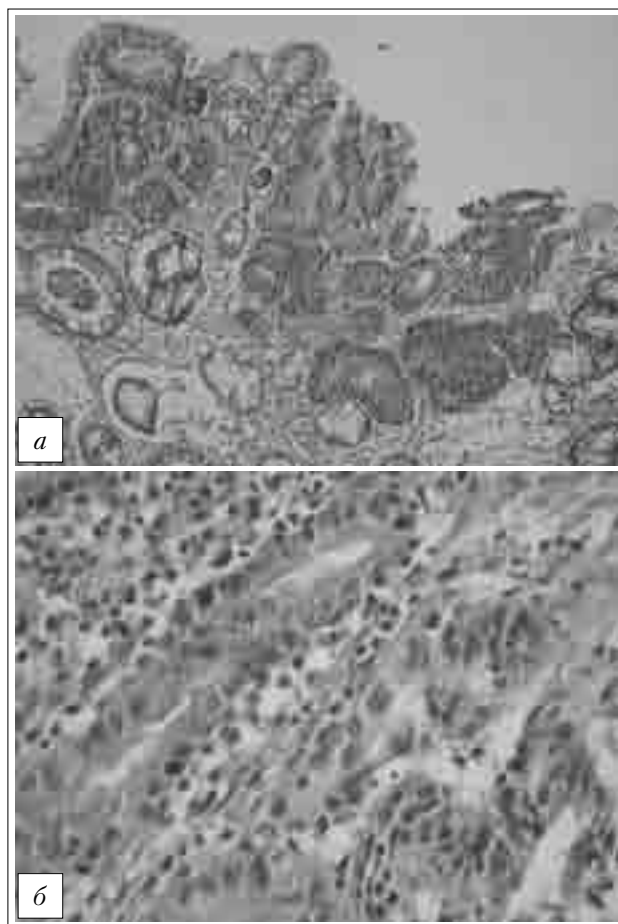


Рис. 1. Клиническое наблюдение № 1
Гистологическое исследование биоптатов из краев изъязвления: а — окраска гематоксилином и эозином, ×100; б — окраска гематоксилином и эозином, ×400

проведенного 20.06.2013 г., в антральном отделе желудка по малой кривизне и передней стенке визуализирована незначительно возвышающаяся опухоль со втяжением и плоским изъязвлением в центре, размером до 3 см (рис. 2 а). При осмотре в узкоспектральном режиме с высоким разрешением (NBI HD) обнаружено, что по краям опухоли имеется нерегулярная архитектура ямок слизистой оболочки, что может характеризовать диспластические изменения эпителия. В центре образования архитектура вообще отсутствует, что чаще всего говорит о наличии аденокарциномы (рис. 2 б). Образование умеренно подтягивается биопсийными щипцами, отмечаются фрагментация ткани и повышенная кровоточивость.

При эндосконографическом исследовании данной зоны с частотой 20 МГц (20.06.2013) установлено, что опухоль исходит из слизистой оболочки, в центре (в зоне втяжения и изъязвления) распространяется на подслизистый слой практически на всю его толщину. Также отмечено наличие гиперэхогенных рубцовых изменений подслизистого слоя в зоне опухоли. Увеличенных парагастраль-

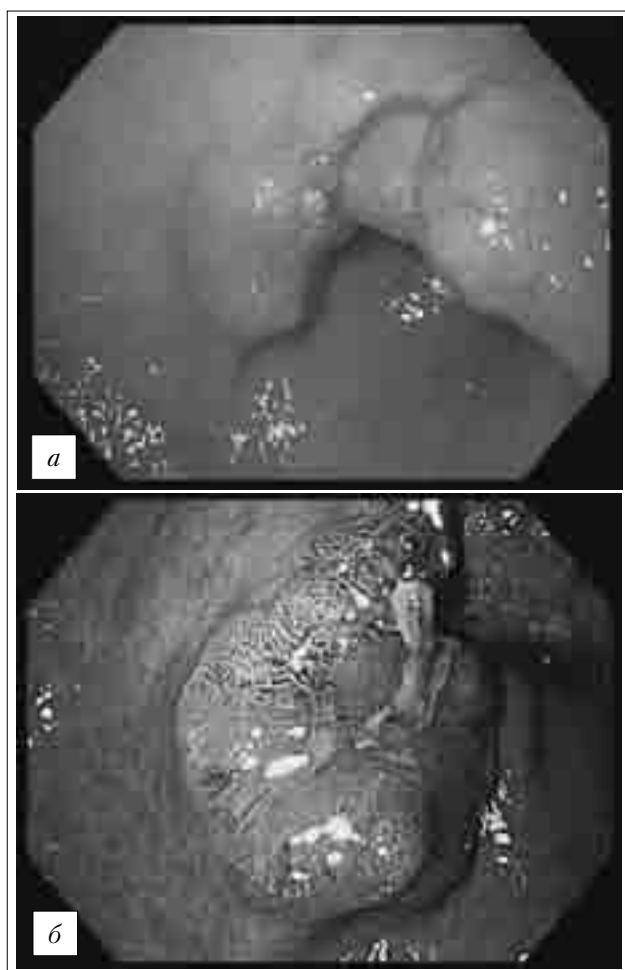


Рис. 2. Клиническое наблюдение № 1
Эндоскопическое исследование. Изъязвленная опухоль в антральном отделе желудка: *a* — эндоскопия высокого разрешения в белом свете (WLI-HD); *б* — узкоспектральная эндоскопия высокого разрешения (NBI HD)

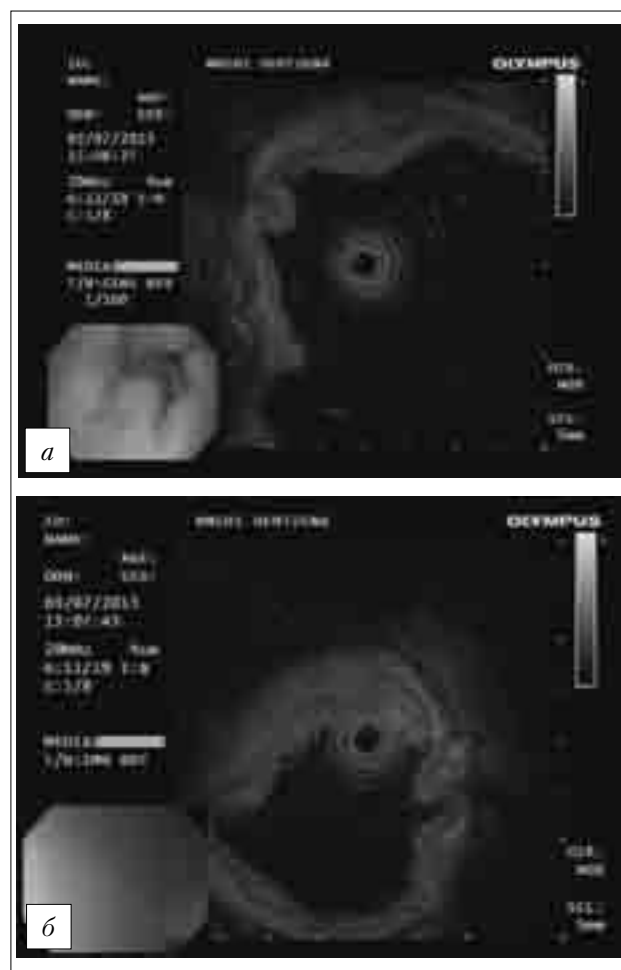


Рис. 3. Клиническое наблюдение № 1
Эндосонографическое исследование с частотой 20 МГц: *a* — опухоль исходит из слизистой оболочки желудка; *б* — инвазия опухоли практически на всю толщину подслизистого слоя (SM_{2-3})

ных лимфатических узлов не выявлено (рис. 3).

Больному была проведена конфокальная эндомикроскопия (22.06.2013), которая позволяет в режиме реального времени рассмотреть и оценить тканевую и клеточную структуру СО желудка с увеличением до 1000 раз. При выполнении данного исследования пациенту внутривенно вводят специальный флуорофор — флуоресцеин натрия, который в течение 1 минуты накапливается в сосудистом русле, в том числе в капиллярах слизистой желудка. В дальнейшем при освещении ее лазером с длиной волны 488 нм (встроенном в эндоскоп или в виде датчика, вводимого в инструментальный канал) регистрируется ответная флуоресценция различных тканевых и клеточных структур слизистой оболочки и на ее основании процессором эндомикроскопической системы формируется изображение, сходное с традиционным гистологическим.

При эндомикроскопическом сканировании опухоли было выявлено, что на отдельных участках

ядра клеток увеличены, форма их изменена, ядерно-цитоплазматическое отношение увеличено, отмечается потеря полярности клеток — это признаки тяжелой дисплазии эпителия. В отдельных зонах сосочки разрушены и визуализируются кластеры плотно лежащих увеличенных деформированных ядер клеток с наличием псевдомногогорядности эпителия — признаки инвазивного роста аденокарциномы (рис. 4). Была выполнена прицельная биопсия.

Таким образом, эндоскопическая, эндомикроскопическая и эндосонографическая картина соответствовала раку антрального отдела желудка типа ПА + С (тяжелой дисплазии эпителия с фокусами высокодифференцированной аденокарциномы) с глубокой подслизистой опухолевой инвазией (SM_{2-3}) на фоне рубцовых изменений стенки антрального отдела желудка, смешанного рефлюкс-гастрита с распространенной кишечной метаплазией эпителия. По результатам прицельной биопсии выявленное образование расценено

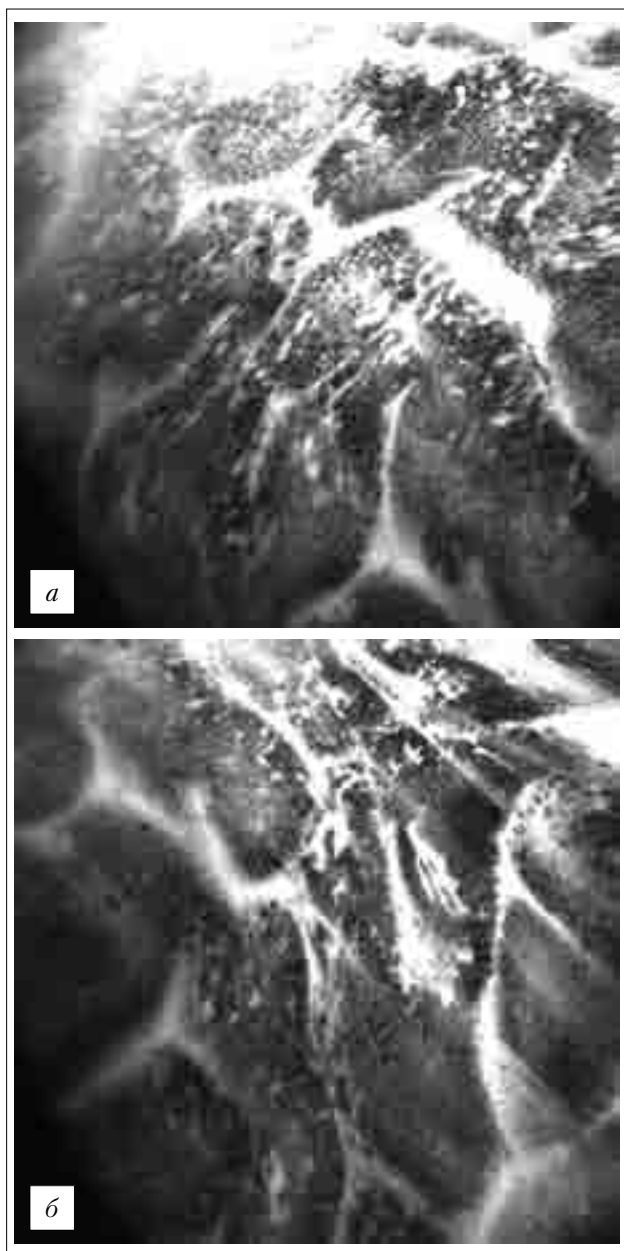


Рис. 4. Клиническое наблюдение № 1
Конфокальная лазерная эндомикроскопия $\times 1000$:
а — тяжелая дисплазия эпителия; б) фокус высокодифференцированной аденокарциномы

морфологами МНИОИ им. П.А. Герцена как аденома с умеренной, тяжелой дисплазией эпителия и фокусами высокодифференцированной аденокарциномы.

С учетом глубокой подслизистой инвазии опухоли, наличия рубцовых изменений стенки желудка в данной зоне от эндоскопического лечения решено отказаться. 25.07.2013 г. больному выполнена дистальная субтотальная резекция желудка с анастомозом по Ру (формирование инвагинационного эзофаго-энтероанастомоза с отключенной по Ру петель тощей кишки) и регионарной лимфодиссекцией D2 (удаление как парагастральных,

так и регионарных лимфатических коллекторов второго этапа метастазирования (N2), расположенных по ходу артериальных ветвей чревного ствола). Выпота, диссеминации, метастазов в печени и парааортальных лимфатических узлах обнаружено не было. По данным исследования удаленного препарата, опухоль была представлена умереннодифференцированной тубулярной аденокарциномой с очаговой инвазией в подслизистый слой стенки желудка на фоне выраженной кишечной метаплазии эпителия. В проксимальном и дистальном краях резекции опухолевого роста не выявлено, парагастральные лимфатические узлы также не поражены. Заключительный диагноз: рак антрального отдела желудка, IA стадия, pT 1pN0M0. Дополнительного лечения при такой стадии опухолевого процесса не требуется, больной выписан под наблюдение районного онколога. К настоящему времени чувствует себя удовлетворительно.

Это клиническое наблюдение еще раз подчеркивает тот угрожающий характер, который имеет диагноз дисплазии эпителия в морфологическом заключении по итогам исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Выжидательная тактика в такой ситуации не допустима. Следует направить пациента на специализированное эндоскопическое обследование с применением новейших методик, которые позволят оценить наличие или отсутствие дисплазии и аденокарциномы, решить вопрос о выборе эндоскопической или хирургической (как в представленном клиническом наблюдении) тактики лечения.

Клиническое наблюдение № 2. Пациентка Х. 45 лет поступила в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на горечь во рту и отрыжку воздухом. В течение 15 лет периодически беспокоили ноющие боли в эпигастрии и правом подреберье. К врачу не обращалась, не лечилась. В марте 2008 г. была выполнена операция по поводу миомы матки — надрывагалищная ампутация матки без придатков, иссечение эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной клетчатки. В послеоперационный период проводилось лечение пероральными препаратами железа и *нестероидными противовоспалительными средствами* (НПВС) в течение 2 нед.

В августе 2008 г. пациентка отметила появление постоянной ноющей боли в эпигастрии. При стандартной ЭГДС, выполненной амбулаторно 10.09.2008 г., впервые выявлены две язвы 0,5 и 1,0 см на передней и задней стенках тела желудка. По данным биопсии из краев язв, диагностирован хронический атрофический высокоактивный фундальный гастрит с тонкокишечной метаплазией эпителия пилорических желез и очаговой дисплазией эпителия слабой степени.

Вероятнее всего, оперативное вмешательство на органах малого таза и последующий прием НПВС и препаратов железа послужили провоцирующими факторами возникновения двух язв в желудке. В крови был определен высокий титр антител (IgG) к *H. pylori*.

Амбулаторно была проведена стандартная тройная эрадикационная терапия. Боль в эпигастрии практически исчезла, но уже в октябре 2008 г. вновь возобновилась, усиливалась после еды. Во время очередной стандартной ЭГДС выявлены язва средней трети желудка 0,3 см, постязвенный рубец на месте второй, ранее определявшейся, язвы, гастрит с очаговой атрофией и наличием очагов кишечной метаплазии. Проводилось лечение ингибитором протонной помпы. При контрольной ЭГДС язва тела желудка зарубцевалась. При гистологическом исследовании взятого из рубца биопсийного материала (три фрагмента слизистой оболочки желудка) — явления умеренно-выраженного хронического атрофического гастрита с минимальными признаками активности, отмечается разрастание волокнистой соединительной ткани между железами, наличие кишечной метаплазии эпителия.

До 2011 г. пациентка чувствовала себя хорошо и к врачу не обращалась. С апреля 2011 г. вновь появилась боль в эпигастрии и правом подреберье. Заключение стандартной ЭГДС (19.05.2011): очаговый гиперпластический гастрит с эрозиями в средней трети тела желудка, требующий морфологической оценки. По данным гистологического исследования установлено: фундальные железы обычного строения, покровно-ямочный эпителий с явлениями умеренной гиперплазии, на уровне валиков в собственной пластинке слизистой оболочки незначительный лимфоплазмочитарный инфильтрат — картина слабо выраженного неактивного поверхностного гастрита с умеренной гиперплазией покровно-ямочного эпителия. Проводилась терапия омепразолом. При контрольной ЭГДС (02.06.2011) эрозии средней трети тела желудка эпителизировались. До начала 2014 г. чувствовала себя хорошо. В феврале 2014 г. самочувствие ухудшилось, появились боли ноющего характера в эпигастриальной области после еды, иногда в правом подреберье. Амбулаторно в течение 10 дней принимала ранитидин 150 мг 2 раза в сутки с положительным эффектом, но при отмене препарата боль возобновилась. 12.05.2014 г. госпитализирована в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост 170 см, масса тела 64 кг, ИМТ 22 кг/м². Вредные привычки отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез: мать пациентки, 68 лет, страдает желчнокаменной болезнью. Кожные покровы чистые, умеренно

влажные. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД 110/70 мм рт. ст. Пульс 70 ударов в минуту. Живот болезненный в эпигастриальной области. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Таким образом, к нам поступила женщина средних лет с язвами тела желудка в анамнезе, спровоцированными, вероятно, обширным оперативным вмешательством на органах малого таза и последующим приемом НПВС и препаратов железа. С 2008 г. при неоднократном проведении ЭГДС эндоскопическая картина (впервые выявленные язвы тела желудка, эрозивный гастрит, гиперплазия слизистой оболочки, «приподнятый участок слизистой» антрального отдела) вызывала опасения и требовала проведения морфологического исследования биоптатов. В связи с применением ИПП контрольное обследование на *H. pylori* после эрадикационной терапии было малоинформативным или невозможным в 2008 и 2011 гг. В результате основными задачами при госпитализации были эндоскопическое исследование и гистологическая оценка слизистой оболочки желудка и установление эффективности эрадикации *H. pylori*, проведенной в 2008 г.

В ходе обследования получены следующие данные. В общем анализе крови: Hb 131 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,87, лейкоциты $4,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 47,2%, лимфоциты 38,5%, моноциты 9,1%, эозинофилы 2,5%, базофилы 0,7%, тромбоциты 247×10^9 /л, СОЭ 17 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АсАТ 23 ЕД/л, АлАТ 16 ЕД/л, щелочная фосфатаза 101 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидаза 9,0 ЕД/л, амилаза 39,0 ед/л, глюкоза 5,7 ммоль/л, общий белок 73,0 г/л, альбумин 43,0 г/л, креатинин 0,8 мг/дл, общий билирубин 14,2 мг/дл, прямой билирубин 3,8 мг/дл, натрий 147 мэкв/л, калий 4,8 мэкв/л, железо 19,9 ммоль/л. В общем анализе мочи без отклонений от нормы. В анализе кала бензидиновая проба отрицательная.

При УЗИ органов брюшной полости: левая доля печени 55/103 мм, правая доля 108/140 мм, контуры ровные, паренхима средней эхогенности, порталы тракты подчеркнуты, воротная вена 8,7 мм. Желчный пузырь 91×30 мм, с перегибами и перетяжками в верхней трети, стенки уплотнены, не утолщены, желчь с небольшим количеством осадка и взвеси, холедох не расширен. В желудке и двенадцатиперстной кишке натощак наличие содержимого, отмечается дуоденогастральный рефлюкс. Поджелудочная железа 27×14×27 мм, контуры ровные, паренхима средней эхогенности, достаточно однородная, вирсунгов проток не расширен. Селезенка 95×32 мм, контуры ровные, паренхима однородная, у нижнего полюса добавочная долька 13 мм, селезеночная вена 4,2 мм.

Результаты стандартной ЭГДС (12.05.2014): пищевод проходим, просвет не изменен, слизистая гиперемирована, незначительно отечна в дистальном отделе. Кардия плотно не смыкается, видна небольшая грыжевая полость. Желудок содержит умеренное количество секрета с примесью желчи. Складки слизистой рельефные, невысокие, расположены продольно. В антральном отделе слизистая неравномерно гиперемирована, рыхлая. Угол желудка не изменен. Ближе к привратнику, по малой кривизне приподнятый участок слизистой оболочки неправильной формы 0,7×1,2 см, плотный, не смещаемый, слизистая визуально идентична окружающей. Привратник свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована, слизистая оболочка диффузно умеренно гиперемирована, рыхлая, складки формируют типичный просвет. Выполнена биопсия. Быстрый уреазный тест с биоптатом антрального отдела положительный.

При гистологическом исследовании биоптатов из подозрительного участка антрального отдела выявлены признаки эрозивного хронического гастрита высокой степени активности с фовеолярной гиперплазией, очаговой дисплазией покровно-ямочного эпителия низкой степени, очаговой кишечной метаплазией (рис. 5 а, б).

Так как при гистологическом исследовании выявлена дисплазия эпителия СО антрального отдела желудка, больная была направлена на комплексное эндоскопическое исследование в МНИОИ им. П.А. Герцена. Согласно полученным данным, в теле желудка видны утолщенные складки, при исследовании в белом свете и в режиме узкоспектральной эндоскопии с оптическим увеличением в 150 раз (NBI-ZOOM) имеет место выраженная гиперплазия слизистой, которая носит мозаичный характер, с типами архитектоники ямок I и II по классификации Kimura–Takemoto, на фоне воспаления слизистой определяется очаговая кишечная метаплазия в теле и антральном отделе желудка (рис. 6 а, б, в). Сделано заключение о том, что эндоскопическая картина в желудке соответствует хроническому активному гастриту с выраженной реактивной гиперплазией слизистой оболочки, очаговой атрофией в антральном отделе — вероятнее всего геликобактерной природы.

При конфокальной лазерной эндомикроскопии выявлены наличие утолщенных плотно лежащих валиков слизистой оболочки, выраженная лимфоплазмоцитарная, в частности макрофагальная, инфильтрация, на отдельных участках между эпителиоцитами выстилки визуализируются темные бокаловидные клетки (рис. 7 а, б).

В итоге, по данным комплексного эндоскопического исследования, сделано заключение о хроническом гастрите в фазе стихающего обострения — с реактивной гиперплазией, очаговой атрофией

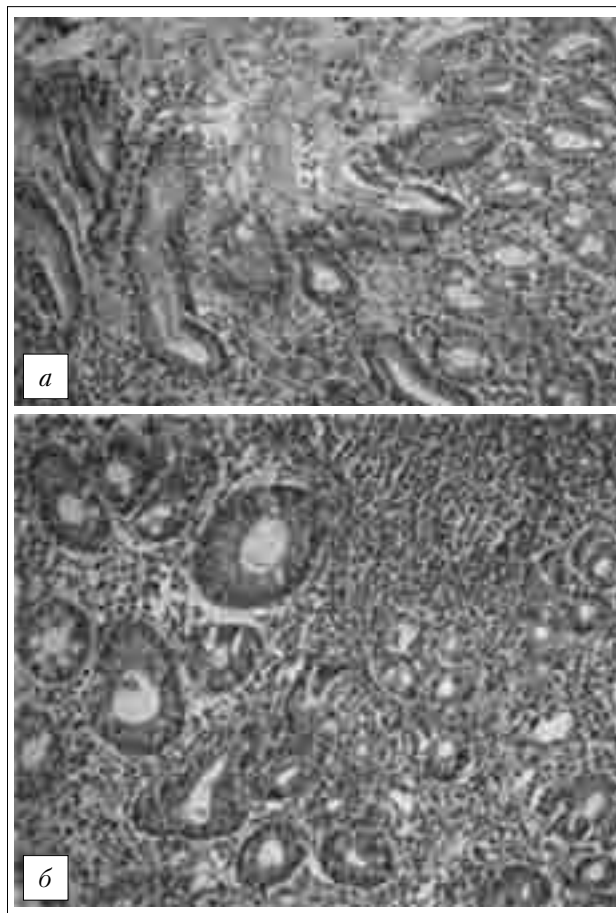


Рис. 5. Клиническое наблюдение № 2
Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка: а — хронический гастрит с умеренной активностью и фокусом кишечной метаплазии, окраска гематоксилином и эозином, ×100; б — лимфоидный фолликул как признак геликобактерного гастрита, гиперхромия ядер клеток, феномен псевдомногорядности, близкое расположение желез по типу «спина к спине» как признаки дисплазии эпителия, окраска гематоксилином и эозином, ×100

слизистой оболочки, единичными очагами кишечной метаплазии эпителия и зонами контаминации *H. pylori*.

Гистологическим исследованием биоптата СО нижней трети тела желудка подтверждены очаговая гиперплазия покровного эпителия и желез, кишечная метаплазия, воспалительная инфильтрация. При цитологическом исследовании биоптата из этой области выявлена пролиферация покровно-ямочного эпителия, лимфоидная инфильтрация, признаков клеточной атипии не найдено.

H. pylori с помощью цитологического метода не был обнаружен, что однако не давало оснований для сомнения в его наличии у данной пациентки. Нам удалось доказать, что попытка эрадикационной терапии в 2008 г., к сожалению, не привела к уничтожению инфекции. Об

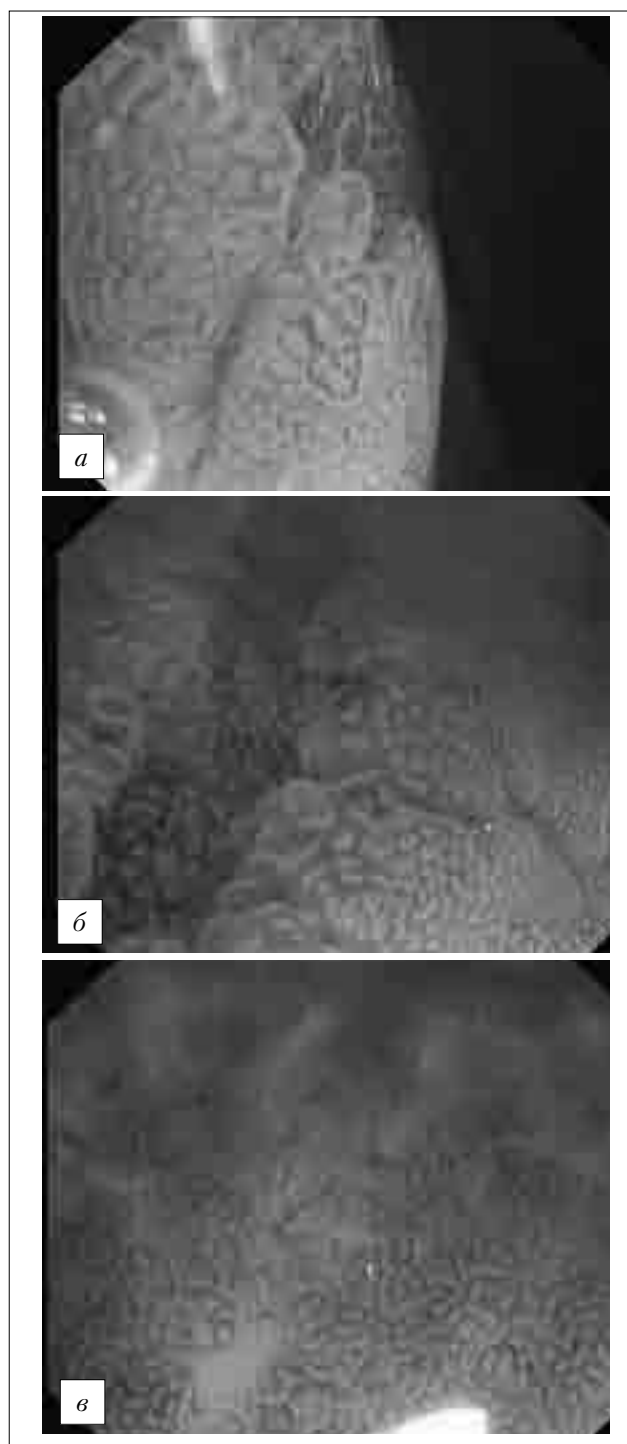


Рис. 6. Клиническое наблюдение № 2
Узкоспектральная (NBI) эндоскопия с оптическим увеличением в 150 раз: *а* — выраженная гиперплазия слизистой оболочки мозаичного характера в нижней трети тела желудка, II тип архитектоники ямок по классификации Kimura–Takemoto — признак контаминации *H. pylori*; *б* — I тип архитектоники ямок по классификации Kimura–Takemoto — признак контаминации *H. pylori*, по краям villous тип архитектоники ямок — очаговая кишечная метаплазия в нижней трети тела желудка; *в* — атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка — зоны с отсутствием капиллярного и ямочного рисунка

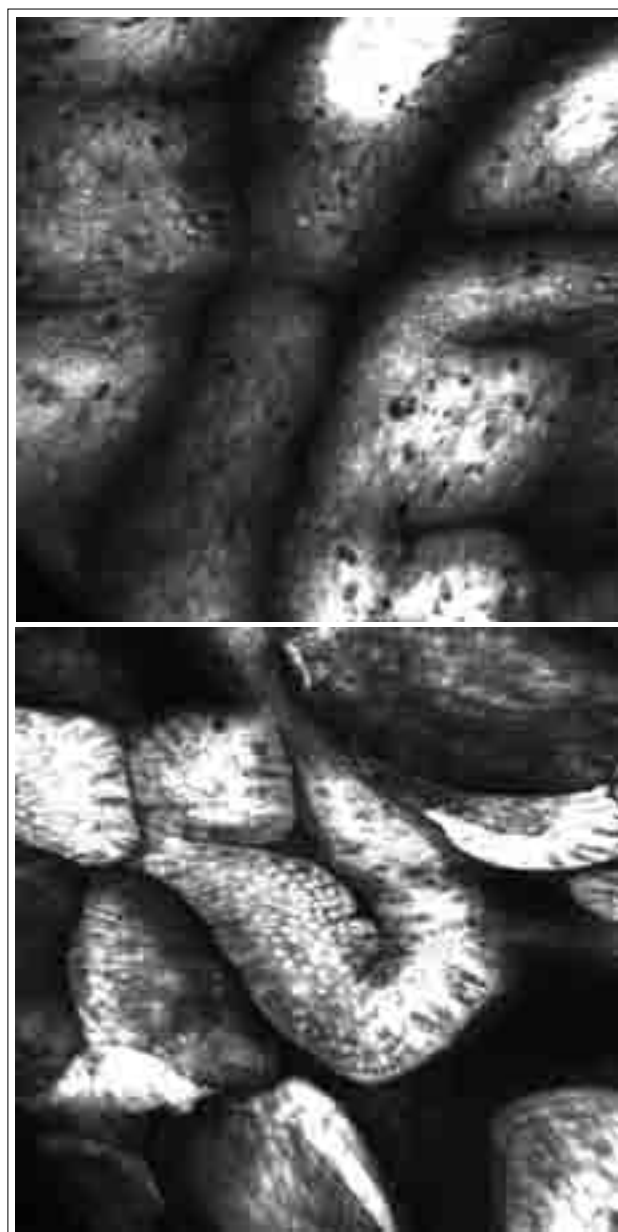


Рис. 7. Клиническое наблюдение № 2
Конфокальная лазерная эндомикроскопия, $\times 1000$: *а* — реактивная гиперплазия, воспаление слизистой оболочки в нижней трети тела желудка (утолщенные плотно лежащие валики слизистой оболочки, выраженная лимфоплазмоцитарная, в частности макрофагальная, инфильтрация); *б* — фокусы кишечной метаплазии эпителия (темные бокаловидные клетки между удлинёнными эпителиоцитами кишечного типа)

этом свидетельствуют положительный быстрый уреазный тест (май 2014 г.), а также сам факт выявления активного воспалительного процесса в СО желудка при гистологическом исследовании и признаки воспаления при узкоспектральной эндоскопии с оптическим увеличением и конфокальной лазерной эндомикроскопии. Именно персистенция *H. pylori* поддерживала воспаление в слизистой желудка. Реакцией на это хроническое воспаление

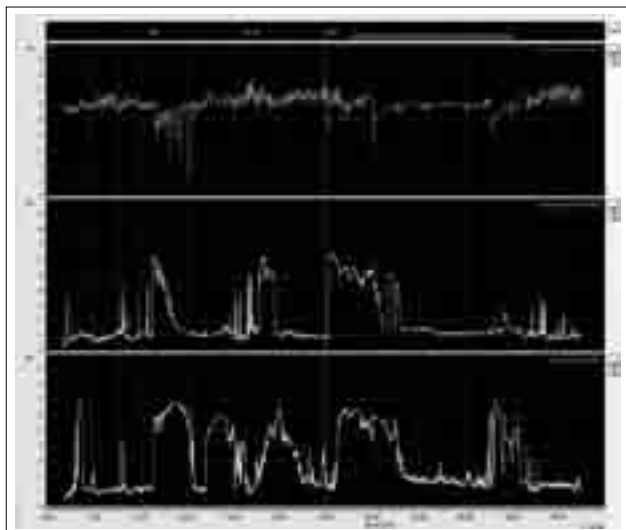


Рис. 8. Клиническое наблюдение № 2
24-часовое мониторирование pH в пищеводе
и желудке

стала гиперплазия эпителия, которая в течение ряда лет обнаруживалась при проведении ЭГДС.

В представленном клиническом наблюдении выявленная дисплазия имела неопределенный характер. Термин «неопределенная дисплазия» применяется для обозначения атипичных изменений, которые сразу однозначно сложно дифференцировать — они могут носить реактивный характер или быть вызваны «истинной» дисплазией. В настоящем клиническом наблюдении «неопределенная дисплазия» в реальности была низкой степени (слабой) и носила реактивный характер.

Таким образом, принципиальное значение для тактики ведения пациентки стало назначение эрадикационного курса против инфекции *H. pylori*. В качестве второй линии была выбрана последовательная терапия, усиленная висмутом трикалия дицитратом. На протяжении 5 дней проведено лечение эзомепразолом (Эманера®) 20 мг в сочетании с амоксициллином 1000 мг 2 раза в сутки, далее в течение 5 дней эзомепразолом 20 мг в сочетании с кларитромицином (Фромилид®) 500 мг и метронидазолом 500 мг 2 раза в сутки. В течение 10-дневного курса эрадикации висмут трикалия дицитрат назначали в дозе 240 мг 2 раза в сутки, лечение им было продолжено и по окончании последовательной терапии еще три недели.

Подбор лекарственных препаратов для многокомпонентной схемы эрадикационной терапии имеет принципиальное значение для ее эффективности и безопасности. Например, такой ИПП, как эзомепразол, представленный на отечественном фармацевтическом рынке препаратом Эманера®, отличается высокой активностью в составе эрадикационных схем. По итогам мета-анализа 35 исследований, включавших 5998 больных, с помощью схем на основе эзомепразола удалось добиться эрадикации *H. pylori* в 82,3% случаев по срав-

нению со схемами на основе более ранних ИПП, например омепразола (77,6%). Отношение шансов для режимов антигеликобактерной терапии на основе эзомепразола составило 1,32 (доверительный интервал 1,01–1,73), а число больных, которых необходимо лечить (NNT) — 21 [9].

Эзомепразол, созданный благодаря технологии стереоселективного синтеза как моноизомер (левый оптический изомер), обладает большей биодоступностью по сравнению с омепразолом. Это реализуется как надежный антисекреторный эффект, который не зависит от генетических особенностей пациента, что обеспечивает высокий процент эрадикации инфекции *H. pylori*.

Курс висмута трикалия дицитрата после окончания эрадикационной терапии продлен согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых [1, 10] для реализации цитопротективного эффекта солей висмута, в том числе для защиты клеток в генеративной зоне слизистой оболочки желудка [11].

Пациентка была приглашена в Клинику в сентябре 2014 г. Для определения прогноза, а также риска развития у этой больной хронического гастрита как предракового заболевания следовало, в первую очередь, выполнить контрольное обследование для оценки успешности эрадикационной терапии, проведенной в июне 2014 г. Кроме того, была необходима ЭГДС со взятием биоптатов минимум из пяти точек с последующей оценкой прогноза по системе OLGA [12]. Результат ¹³C-уреазного дыхательного теста составил 1,3‰, что свидетельствовало об эффективности проведенного антигеликобактерного курса.

Сывороточные показатели полностью совпали с данными углубленного эндоскопического и гистологического исследования, позволяя при этом оценить функциональное состояние слизистой оболочки желудка. Пепсиноген I составил 92 мкг/л (N 30–160), пепсиноген II — 4 мкг/л (N 3–15), соотношение пепсиногена I к пепсиногену II — 23 (N 3–20); гастрин-17 (базальный) — 4 пмоль/л (N <7), гастрин-17 (стимулированный) — 17 пмоль/л (N 3–30), антитела к *H. pylori* — 58 ЕД (<30 — отрицательный результат, >30 — положительный). Таким образом, у больной отмечены достаточно высокие показатели уровня пепсиногена I и соотношения пепсиногена I к пепсиногену II, что свидетельствует об отсутствии атрофии тела желудка (конкретно имела минимально выраженная кишечная метаплазия, что может служить лишь признаком его минимальной атрофии) и указывает на сохранение пепсиногенпродуцирующей функции. Низкий показатель базального гастрин-17 — это признак атрофии антрального отдела желудка, которая сформировалась в результате длительного течения хронического геликобактерного гастрита. Однако

стимулированный гастрин-17 находился в пределах нормальных значений, что следует трактовать как сохранение функции гастринпродуцирующих клеток этого отдела несмотря на атрофию. Все вместе эти данные скорее указывают на сохраненную или даже повышенную кислотопродуцирующую функцию желудка.

Для объективной оценки кислотопродуцирующей функции проведено 24-часовое мониторирование pH в пищеводе и желудке (рис. 8) — зарегистрированы немногочисленные физиологические кратковременные кислые гастроэзофагеальные рефлюксы ($\text{pH} < 4$) в течение дня, связанные с приемом пищи, бессимптомные. В ночное время зафиксированы кратковременные один кислый и единичные слабокислые рефлюксы, бессимптомные. Индекс Demeester в норме. По данным 24-часовой pH-метрии желудка (тело и кардиальный отдел), определяется гиперацидность. В теле желудка отмечаются признаки дуоденогастрального щелочного рефлюкса в дневные и в ночные часы.

При стандартной ЭГДС от 29.09.2014 г. сделано заключение о катаральном рефлюкс-эзофагите, кардиальной грыже, антральном гастрите с атрофией и наличием участка с умеренно измененным рельефом слизистой оболочки. Забор биопсийного материала для гистологического исследования был выполнен по протоколу для оценки прогноза течения хронического гастрита в рамках системы OLGA. Биоптаты взяты из 5 точек — по большой и малой кривизне из антрального отдела, из угла желудка, по большой и малой кривизне тела желудка [12].

В антральном отделе картина хронического гастрита слабо выраженной (1-й степени) активности с минимальными признаками атрофии (стадия 0–1). В одном из биоптатов — фокусы кишечной метаплазии, занимающие до 10% площади взятого образца. В области угла желудка изменения аналогичные. В теле желудка картина очагового слабо выраженного (1-й степени) атрофического гастрита с распространенной кишечной метаплазией — до 20% площади (стадия I). Гистологические данные подтверждают успешную эрадикацию пилорического геликобактера — активность гастрита оценивается как нулевая, а лимфоплазмоцитарная инфильтрация как минимальная.

В результате проведенных исследований продемонстрированы хронический постгеликобактерный неактивный гастрит антрального отдела желудка с фокусами кишечной метаплазии эпителия слизистой оболочки (до 10%) и выраженной гиперплазией фовеолярного слоя, хронический атрофический гастрит тела желудка с участками кишечной метаплазии (до 20%). Был сформулирован клинический диагноз: хронический гастрит с минимально выраженной атрофией и кишечной метаплазией эпителия слизистой оболочки тела

желудка и умеренно выраженной атрофией и кишечной метаплазией антрального отдела. С прогностической точки зрения по OLGA-системе выявлена 2-я стадия гастрита, т. е. риск развития у больной рака желудка кишечного типа выше, чем в популяции, на 10–15%. Рекомендован эндоскопический контроль с проведением биопсии через 1 год. В случае сохранения той же стадии гастрита дальнейшее эндоскопическое наблюдение через 3 года.

Таким образом, гистологическое заключение о дисплазии эпителия СО желудка требует дифференцированной тактики ведения пациентов, однако выжидательной эта тактика не может быть никогда. Так, в первом представленном клиническом наблюдении, когда при дисплазии высокой степени одновременно была выявлена преинвазивная аденокарцинома, комплексное эндоскопическое исследование исключило возможность эндоскопического лечения и была проведена дистальная субтотальная резекция желудка с анастомозом по Ру и регионарной лимфодиссекцией D2. Дисплазия высокой степени чревата риском синхронного наличия или развития раннего или инвазивного рака желудка [13].

Согласно рекомендациям *Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии* (ESGE), пациенты с дисплазией низкой степени при отсутствии эндоскопически определяемых локальных изменений СО желудка нуждаются в наблюдении в течение года после получения такого гистологического заключения. В случае обнаружения эндоскопически определяемого поражения следует выполнить внутрипросветную эндоскопическую резекцию слизистой оболочки, в том числе с диссекцией в подслизистом слое, в частности для более полного гистологического исследования удаленного единым блоком образования [8]. В одной из отечественных работ авторы наблюдали за 190 пациентами после эндоскопической резекции СО желудка по поводу дисплазии эпителия низкой степени, проводя на протяжении 2 лет эндоскопические осмотры и повторные биопсии каждые 6 месяцев. Ими было рекомендовано прекращение наблюдения при отсутствии за этот период рецидива заболевания [14]. Вместе с тем имеются данные о достаточно частом выявлении синхронных и метахронных очагов дисплазии эпителия слизистой желудка. Так, при наблюдении (в среднем в течение 37,3 мес) за 357 пациентами после эндоскопической резекции СО желудка по поводу дисплазии эпителия синхронные ее очаги были выявлены в 20,8%, а метахронные — в 20,1%, причем синхронный инвазивный рак был обнаружен в 8,7%, а метахронный — в 5,4% случаев [15].

Заключение

Принципиальное значение в тактике ведения больного после эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка, в том числе с диссекцией в подслизистом слое, по поводу тяжелой дисплазии эпителия или ранней аденокарциномы имеет проведение эрадикации инфекции *H. pylori* [1, 8]. Успешная эрадикационная терапия снижает частоту метакронной неоплазии [16]. Встречаются сообщения о регрессии дисплазии низкой степени и атрофии спустя 2 года после устранения

H. pylori [17]. Эти сообщения, скорее всего, связаны с неопределенной дисплазией, отражающей реактивные изменения СО желудка, т. е. слабую дисплазию, которая может регрессировать после антигеликобактерной терапии.

Прогноз у пациента, как было продемонстрировано в клиническом наблюдении № 2, может определяться по уровню серологических маркеров состояния слизистой оболочки желудка (Гастропанель®) и, безусловно, по результатам ее комплексного мультимодального исследования с прицельным забором биопсийного материала.

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Зайцев С.В., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Маев И.В., Осипенко М.Ф., Сайфутдинов Р.Г., Сарсенбаева А.С. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (Материалы и резолюция Совета экспертов, 9 декабря 2013 г.) Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2014; 25(2):102-4.
- Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Drapkina O.M., Abdulkhakov R.A., Alekseyeva O.P., Alekseyenko S.A., Zaytsev S.V., Korochanskaya N.V., Kurilovich S.A., Mayev I.V., Osipenko M.F., Sayfutdinov R.G., Sarsenbayeva A.S. Practical actions on prevention of stomach cancer in the Russian Federation: algorithm of chronic *H. pylori*-associated gastritis management (abstracts and resolution of experts panel, December, 9, 2013) Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol. 2014; 25(2):102-4.
- Correa P.A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48:3554-60.
- Correa P., Blanca Piazuelo M. The gastric precancerous cascade. J Clin Exp Pathol 2013; 3:147. doi:10.4172/2161-0681.1000147.
- De Vries A.C., van Grieken N.C., Loman C.W., Casparie M.K., de Vries E., et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008; 134:945-52.
- Lauwers G.Y., Carneiro F., Graham D.Y., et al. Gastric carcinoma. In: Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D., eds. WHO classification of tumours of the digestive system. 4: edn. Lyon: IARC Press, 2010:48-58.
- Sipponen P., Ranta P., Helske T., Kaariainen I., Maki T., Linnala A., Suovaniemi O., Alanko A., Harkonen M. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. Scand J Gastroenterol 2002; 37:785-91.
- Iijima K., Abe Y., Kikuchi R., Koike T., Ohara S., Sipponen P., Shimosegawa T. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. World J Gastroenterol 2009; 15(7):853-9.
- Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C., et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012; 44(1):74-94.
- McNicholl A.G., Linares P. M., Nyssen O.P. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36(5):414-25.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):87-9.
- Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., et al., Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Guidelines of the Russian gastroenterological association. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):87-9.
- Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., Бунова С.С., Шиманская А.Г. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации *H. pylori* и пролонгированном приеме препарата Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 24 (6):21-8.
- Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Rybkina L.B., Bunova S.S., Shimanskaya A.G. Cytoprotective effect of bismuth tripotassium dicitrate on gastric mucosa at *H.pylori* eradication and prolonged drug intake. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 24(6):21-8.
- Rugge M., Meggio A., Pennelli G., et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. Gut 2007; 56(5):631-6.
- Rugge M., Farinati F., Baffa R., et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric epithelial dysplasia. Gastroenterology 1994; 107:1288-96.
- Гучетль А.Я., Гучетль Т.А., Корочанская Н.В. Тактика ведения больных с диспластическими изменениями слизистой оболочки желудка низкой степени. Фундаментальные исследования 2014; 4-3:505-8.
- Guchetl A.Ya., Guchetl T.A., Korochanskaya N.V. Management of patients with low grade stomach mucosa dysplasia. Fundamentalnye issledovaniya 2014; 4-3:505-8.
- Baek D.H., Kim G.H., Park do Y., Lee B.E., Jeon H.K., Lim W., Song G.A. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization. BMC Gastroenterol 2015;15(1):17. doi:10.1186/s12876-015-0249-7.
- Shin D.W., Yun Y.H., Choi I.J., et al. Cost-effectiveness of eradication of *Helicobacter pylori* in gastric cancer survivors after endoscopic resection of early gastric cancer. Helicobacter 2009; 14:536-44.
- Mansour-Ghanaei F., Joukar F., Mojtahedi K., Sokhanvar H., Askari K., Shafaeizadeh A. Does treatment of *Helicobacter pylori* infection reduce gastric precancerous lesions? Asian Pac J Cancer Prev2015; 16(4):1571-4.