

Этиологические и патогенетические характеристики хронического атрофического гастрита

М.А. Овсепян, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, proped2022@gmail.com

Д.Н. Андреев , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

А.А. Самсонов, <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>, aleksey.samsonov@gmail.com

Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

На сегодняшний день отмечается неуклонный рост распространенности хронического атрофического гастрита (ХАГ). Этиология ХАГ сложна и связана со множеством факторов, которые могут действовать синергетически. Несмотря на значительный прогресс в понимании ХАГ, до сих пор не разработано специфических стратегий лечения данного заболевания, что побуждает ученых по всему миру уделять внимание изучению его патофизиологии и разработке эффективных подходов к диагностике и лечению с позиций канцеропревенции. Активно ведется поиск новых диагностических биомаркеров для раннего выявления атрофии, в т. ч. с использованием протеомного и метаболомного анализа. Учитывая сложность патогенеза атрофических изменений слизистой оболочки желудка и трудности в лечении этого заболевания, необходимо рассматривать персонализированные подходы к терапии таких пациентов. Основными целями терапии ХАГ является купирование диспепсических жалоб при их наличии и предотвращение рисков развития рака желудка. В соответствии с последними консенсусными документами с целью снижения прогрессирования повреждений слизистой оболочки при ХАГ рекомендуется коррекция образа жизни, своевременная диагностика инфекции *H. pylori* и проведение эрадикационной терапии, а также применение цитопротективных препаратов. Ребамипид обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, способствует улучшению кровоснабжения и восстановлению эпителиального барьера слизистой, что позволяет рекомендовать данный препарат как средство для лечения ХАГ. Потенциально ребамипид может предотвращать развитие ХАГ, улучшая состояние слизистой оболочки при хроническом гастрите любой этиологии, в связи с чем циклическая и постоянная терапия ребамипидом в настоящее время рассматривается как эффективная стратегия в лечении ХАГ и предотвращении развития рака желудка.

Ключевые слова: патогенетические механизмы, *Helicobacter pylori*, канцеропревенция, цитопротективная терапия, ребамипид

Для цитирования: Овсепян МА, Андреев ДН, Самсонов АА. Этиологические и патогенетические характеристики хронического атрофического гастрита. *Медицинский совет*. 2025;19(5):77–88. <https://doi.org/10.21518/ms2025-148>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Etiological and pathogenetic characteristics of chronic atrophic gastritis

Mariia A. Ovsepiyan, <https://orcid.org/0000-0003-4511-6704>, proped2022@gmail.com

Dmitry N. Andreev , <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Aleksey A. Samsonov, <https://orcid.org/0000-0001-5617-7110>, aleksey.samsonov@gmail.com

The Russian University of Medicine (RusUniMed): 20, Bldg.1, Delegatskaya St., Moscow, 1127473, Russia

Abstract

Nowadays, there is a steady increase in the prevalence of chronic atrophic gastritis (CAG). The CAG etiology is complex and associated with many factors, which can act synergistically. Despite significant advances in the understanding of CAG, no specific treatment strategies for this disease have been developed. It drives scientists around the world to attach special attention to studying its pathophysiology and developing effective approaches to diagnosis and treatment in terms of cancer prevention. Today active work is underway to find new diagnostic biomarkers for early detection of atrophy, including the use of proteomic and metabolomic analysis. Due to the complexities of the pathogenesis of atrophic changes of gastric mucosa and the difficulties in treating this disease, it is necessary to consider personalized approaches to the treatment of such patients. The main objectives of the CAG therapy are to relieve dyspeptic symptoms, if any, and to prevent the risks of developing gastric cancer. The latest consensus documents contain recommendations on lifestyle modification, timely diagnosis and subsequent eradication of *H. pylori* infection, as well as the use of cytoprotective drugs to reduce the mucosal damage progression in CAG. Rebamipide neutralizes lipid peroxidation, increases mucosal blood flow and accelerates epithelial barrier restitution, which allows to recommend this drug for the treatment of CAG. Rebamipide can potentially prevent CAG by improving the mucous membrane state in chronic gastritis of any etiology, for which reason the cyclic and continuous therapy with rebamipide is currently considered as an effective strategy for the treatment of CAG and the prevention of gastric cancer.

Keywords: pathogenetic mechanisms, *Helicobacter pylori*, cancer prevention, cytoprotective therapy, rebamipide

For citation: Ovsepiyan MA, Andreev DN, Samsonov AA. Etiological and pathogenetic characteristics of chronic atrophic gastritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):77–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-148>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризующееся атрофией слизистой оболочки желудка с необратимой утратой желез желудка и замещением их соединительной тканью или метаплазированным эпителием [1]. ХАГ является одним из предраковых заболеваний желудка. Наиболее частыми симптомами ХАГ является тошнота, потеря аппетита, рвота, боли в верхней части живота и потеря веса [2].

Рак желудка (РЖ) по-прежнему занимает пятое место по распространенности среди онкологических заболеваний и является четвертой по частоте причиной смертности от рака во всем мире. По оценкам, к 2040 г. глобальное бремя от РЖ увеличится на 62% [3]. Развитие РЖ включает в себя несколько последовательных этапов, что объединяется в понятие «каскад Корреа» [4]. Своевременная и эффективная диагностика ХАГ имеет большое значение для профилактики РЖ. В статье рассматриваются аспекты этиологии, патогенеза, современные подходы к диагностике и лечению ХАГ с позиций последних консенсусных документов.

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Этиология ХАГ сложна и связана с множеством факторов, которые могут действовать синергетически. Основными причинами развития ХАГ являются инфекция *Helicobacter pylori* либо аутоиммунная агрессия. Вместе с тем в различных исследованиях показано, что факторами риска развития ХАГ рассматриваются рефлюкс желчи, воздействие нитрозосоединений, повышенное употребление соли, чрезмерное употребление алкоголя, хронический стресс.

Инфекция *Helicobacter pylori*

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является наиболее известным и доказанным фактором риска развития ХАГ. Недавнее кластерно-рандомизированное контролируемое исследование показало, что массовый скрининг на *H. pylori* и его эрадикация могут снизить заболеваемость раком желудка, тем самым предоставляя дополнительные доказательства роли *H. pylori* в патогенезе ХАГ и РЖ [5].

Развитие ХАГ на фоне *H. pylori* опосредуется факторами вирулентности VacA и CagA [6]. Патологическая роль CagA заключается в регулировании множества сигнальных путей в клетках хозяина [7]. Исследования показали, что CagA усиливает деградацию белка p53 – супрессора

опухолей, регулирующего клеточный цикл, что в свою очередь обращает вспять апоптоз, регулируемый этим транскрипционным фактором [8]. Наряду с этим, инактивация супрессора опухолей p53 вызывает хромосомную и геномную нестабильность, а также двухпочечные разрывы ДНК, что, вероятно, способствует накоплению мутаций в клетках слизистой оболочки желудка [9].

VacA – второй по частоте изучения фактор вирулентности *H. pylori*, который может вызывать множество патологических процессов, в т. ч. вакуолизацию, высвобождение цитохрома C из митохондрий и запуск воспалительных реакций, а также подавляет активацию и пролиферацию иммунных клеток [10]. Таким образом, инфекция *H. pylori*, несомненно, играет важную роль в развитии ХАГ и канцерогенезе желудка.

Рефлюкс желчи

Имеются немногочисленные данные о том, что рефлюкс желчи может рассматриваться одним из факторов патогенеза гастрита и независимым фактором риска развития РЖ [11]. Так, в работе M. Dixon [12] были предоставлены гистологические доказательства, указывающие на тесную связь между рефлюксом желчи и кишечной метаплазией. Желчный рефлюкс характеризуется обратным током содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, что приводит к повреждению его слизистой оболочки, вследствие повышения клеточной проницаемости, повреждения межклеточных соединений, что создает условия для персистирующего воспаления. Недавние исследования также показали, что рефлюкс желчи может изменять количество и состав микробиоты желудка вследствие воздействия щелочного рефлюктата. Согласно анализу 16S rRNA, у пациентов с желчным рефлюксом обнаруживаются патогенные бактерии *Comamonas*, *Halomonas* и *Shewanella*, которые могут способствовать обострению ХАГ [13].

Воздействие нитрозосоединений

Нитрозосоединения представляют собой высокотоксичные органические азотсодержащие соединения, обладающие канцерогенным эффектом, которые образуются в результате технологической обработки продуктов питания. Доказано, что воздействие нитрозосоединений является важным фактором, способствующим развитию РЖ. Распространенные нитрозосоединения, в т. ч. нитрозамины и нитрозамиды, оказывают мутагенное, генотоксическое и канцерогенное воздействие как на животных, так и на людей. Человек подвергается воздействию данных веществ при употреблении в пищу переработанного мяса и курении сигарет, которые способствуют эндогенному образованию нитрозосоединений [14]. Наряду с этим,

широко известно, что нитрозамины образуются под действием бактериальных нитритредуктаз и при повышенном рН в желудке. Основные механизмы, с помощью которых воздействие нитрозосоединений способствует развитию рака, включают в себя множество мишеней и сигнальных путей, в т. ч. мутации генов и провоспалительные сигнальные пути. Недавние исследования показали, что 1-метил-3-нитро-1-нитрозогуанидин и N-метил-N-нитрозомочевина могут способствовать модификации N6-метиладенозина, что может приводить к ХАГ и ускорять развитие РЖ [15].

Чрезмерное употребление соли

Согласно ретроспективному исследованию J. Song [16], питание с повышенным содержанием соли тесно связано с инфекцией *H. pylori*, прогрессированием ХАГ и развитием РЖ. Значительные успехи были достигнуты в изучении механизмов, лежащих в основе индукции ХАГ при высоком потреблении соли. Так, в работе A. Vences-Mejía [17] было показано, что диета с высоким содержанием соли вызывает пролиферацию злокачественных клеток и перекисное окисление липидов. В другом исследовании [18] продемонстрирована взаимосвязь между высоким употреблением соли и повышением уровня экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и индуцибельной синтазы оксида азота. Кроме того, ряд данных свидетельствует о значительном повышении уровня провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IFN- γ , у мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием соли [19].

Другие этиологические факторы

Употребление алкоголя является важным независимым фактором риска развития атрофического гастрита и язвенной болезни желудка. Клиническое исследование подтвердило, что степень атрофии желудка тесно связана с приемом алкоголя и частотой его употребления [20]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что алкоголь может вызывать повреждения желудка по нескольким механизмам, в основном за счет активации окислительного стресса и локальной воспалительной реакции. Так, L. Yu [21] обнаружили, что чрезмерное употребление этанола нарушает микроциркуляцию слизистой оболочки желудка и замедляет деление клеток, что приводит к активации сигнального пути NF- κ B и, как следствие, к воспалению и раку. Наряду с этим, некоторые авторы предполагают, что хронический стресс, обуславливая повышенную секрецию соляной кислоты, может рассматриваться одним из факторов прогрессирования гастрита [22].

Причиной развития аутоиммунного атрофического гастрита является аутоиммунная агрессия, что характеризуется повреждением слизистой оболочки тела и дна желудка вследствие образования антител к париетальным клеткам [23]. Хорошо известно, что антитела к париетальным клеткам демонстрируют комплемент-зависимую цитотоксическую активность *in vitro*. Однако патогенез аутоиммунного атрофического гастрита до сих пор вызывает споры. Накопленные данные свидетельствуют о том, что

в развитии аутоиммунного атрофического гастрита участвуют провоспалительные цитокины, в т. ч. TGF- β , TNF- α и IL-6 (рис. 1) [24, 25].

Кроме того, было обнаружено, что сочетание инфекции *H. pylori* с хроническим аутоиммунным гастритом повышает риск развития аденокарциномы желудка, что диктует необходимость проведения эрадикационной терапии у таких пациентов [23].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

Эпигенетические изменения

Эпигенетические изменения являются важным механизмом, связанным с развитием почти всех типов рака. При этом наиболее типичным эпигенетическим изменением является метилирование ДНК, которое происходит примерно в 60–70% промоторов генов человека. При развитии рака в основном наблюдаются два типа аномальных паттернов метилирования: гиперметилирование ДНК (региональное гиперметилирование), которое происходит в CpG-островках промоторов генов, и глобальное гипометилирование ДНК, где метилирование снижается по всему геному [26].

С момента первого сообщения о том, что ген E-кадгерина (CDH1) был гиперметилирован в слизистой оболочке желудка у людей, инфицированных *H. pylori*, метилирование ДНК, вызванное инфекцией *H. pylori*, было зарегистрировано в промоторной области различных генов-супрессоров опухолей, таких как p16, MLH1, LOX и RUNX3. РЖ индуцируется подавлением экспрессии соответствующих генов [25].

Наряду с этим, инфекция *H. pylori* способствует процессу развития РЖ через гипометилирование ДНК по всему геному [27]. Хроническое воспаление, вызванное *H. pylori*, приводит к аномальному метилированию ДНК в слизистой оболочке желудка и накоплению эпигенетических изменений, которые формируют «эпигенетическое поле для канцерогенеза» и играют ключевую роль в развитии рака желудка (рис. 2) [28].

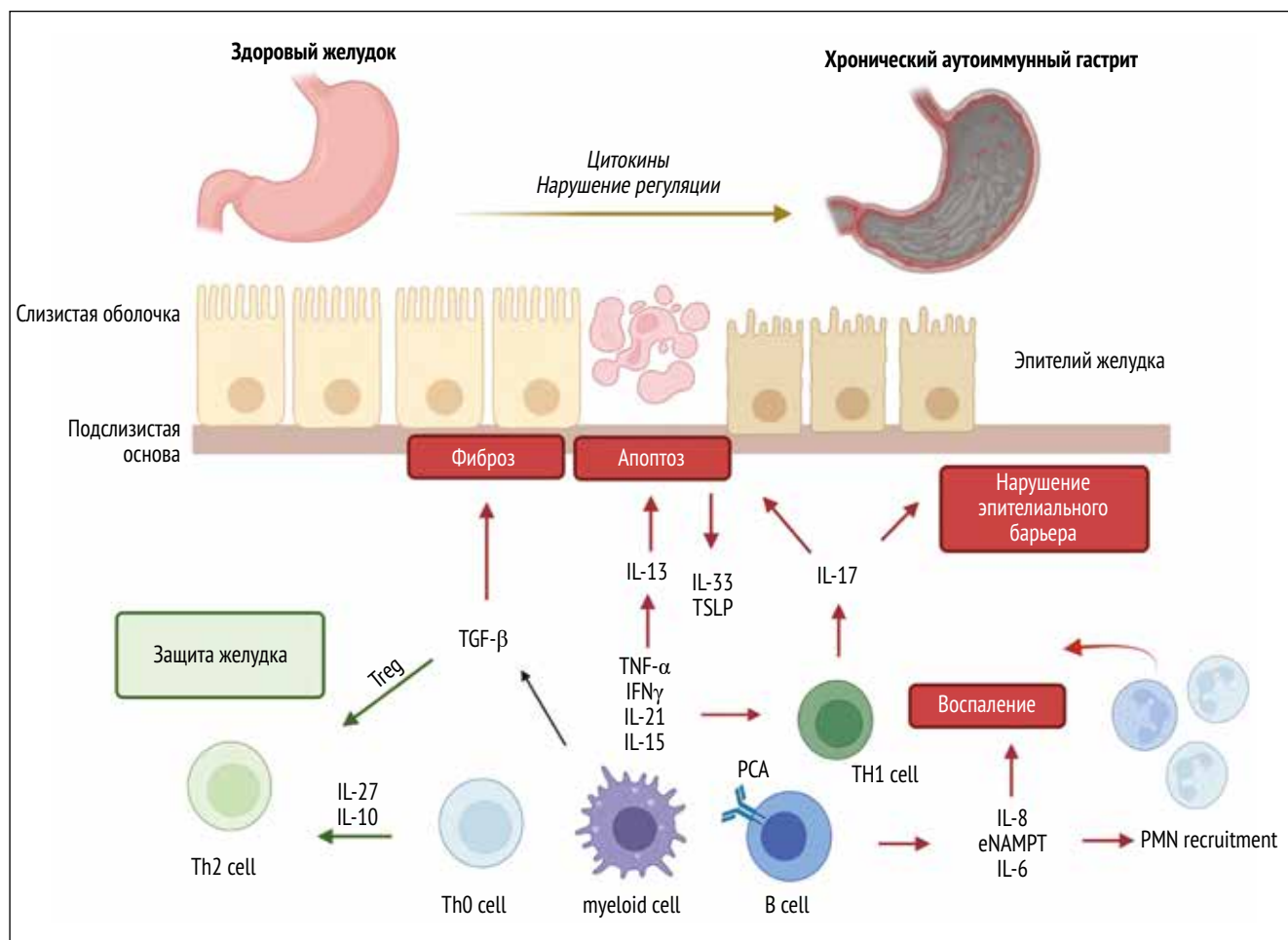
Запрограммированная гибель клеток в патогенезе хронического атрофического гастрита

Запрограммированная гибель клеток представляет собой упорядоченный процесс, регулируемый генами, отвечающими за стабильность внутренней среды, включая апоптоз, аутофагию, ферроптоз, пироптоз и некроптоз. Хорошо известно, что запрограммированная гибель клеток играет различную роль в патогенезе ХАГ (рис. 3).

Апоптоз

Апоптоз является формой запрограммированной гибели клеток, которая играет важную роль в контроле клеточной пролиферации и гомеостаза тканей. Морфологические характеристики апоптоза включают конденсацию хроматина, уменьшение размеров клетки

● **Рисунок 1.** Роль цитокинов в развитии аутоиммунного гастрита
 ● **Figure 1.** The role of cytokines as key drivers of autoimmune gastritis



Несколько провоспалительных и противовоспалительных цитокинов вырабатываются активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, усиливая иммунный ответ и способствуя апоптозу париетальных клеток, нарушению эпителиального барьера и фиброзу. Красный цвет – повреждающие цитокины; зеленый цвет – защитные цитокины; желтый цвет – функция продолжает изучаться. IFN-γ – гамма-интерферон; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; IL-21 – интерлейкин-21; IL-15 – интерлейкин-15; TGF-β – трансформирующий рост фактор β; IL-27 – интерлейкин-27; IL-10 – интерлейкин-10; IL-13 – интерлейкин-13; IL-33 – интерлейкин-33; TSLP – стромальный лимфопоэтин тимуса; IL-17 – интерлейкин-17; IL-8 – интерлейкин-8; eNAMPT – внеклеточная никотинамидфосфорибозилтрансфераза; IL-6 – интерлейкин-6; PMN – полиморфноядерные нейтрофилы [25]

и фрагментацию ядра [29]. Известно, что патогенез ХАГ тесно связан с апоптозом. Результаты иммуногистохимического исследования образцов, полученных при резекции желудка, показали, что ХАГ и кишечная метаплазия связаны с увеличением количества апоптотических клеток [30]. Все больше свидетельств о том, что *H. pylori* вызывает апоптоз клеток желудочного эпителия. Согласно данным, полученным с помощью электронной микроскопии, фактор вирулентности *H. pylori*, VacA, вызывает апоптоз в эпителиальных клетках желудка [31]. Однако влияние *H. pylori* на апоптоз не является односторонним, что позволяет предположить, что дисбаланс между пролиферацией и апоптозом способствует развитию ХАГ и РЖ. В исследовании Н. Мимого было показано, что *H. pylori* активирует антиапоптотические пути, подавляющие самообновление эпителия желудка, что приводит к усилению колонизации *H. pylori* [32]. Таким образом, апоптоз тесно связан с ХАГ, и лекарственные препараты с антиапоптотической активностью могут рассматриваться эффективной стратегией терапии, что требует проведения дальнейших исследований.

Аутофагия

Аутофагия – это процесс, при котором образуются аутофагосомы с целью удаления и расщепления патогенов, поврежденных органелл и денатурированных белков [33]. За последние несколько лет была тщательно исследована взаимосвязь между нарушением регуляции аутофагии и различными заболеваниями человека. Научные исследования подтвердили, что набор генов, связанных с аутофагией, тесно связан с онкологическими, воспалительными, нейродегенеративными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [33]. Процесс аутофагии включает четыре основных этапа: инициацию аутофагии, образование пузырьков, формирование аутофагосом и гидролиз [33]. В ряде работ N. Yamaguchi [34, 35] было показано, что несколько ключевых генов, связанных с аутофагией, в т. ч. ATG7, ATG16L1 и ATG12, участвуют в развитии ХАГ и потенциально могут служить биомаркерами этого заболевания, что является доказательством взаимосвязи аутофагии с патогенезом ХАГ. При этом аутофагия играет двойственную роль в развитии ХАГ. С одной стороны, ингибирование аутофагии усугубляет апоптоз

эпителиальных клеток желудка, инфицированных *H. pylori*, что приводит к развитию РЖ [36]. В связи с этим имеются данные, что некоторые антиоксидантные препараты могут усиливать аутофагию и подавлять апоптоз, предотвращая повреждение желудка, вызванное инфекцией *H. pylori* [37]. С другой стороны, неконтролируемая аутофагия приводит к аномальной пролиферации клеток, которая играет ключевую роль в развитии ХАГ. Было обнаружено, что VacA вызывает аутофагию и гибель клеток эпителия желудка [38]. Таким образом, удаление аутофагосом может рассматриваться эффективной стратегией, позволяющей снизить колонизацию инфекции *H. pylori* [33].

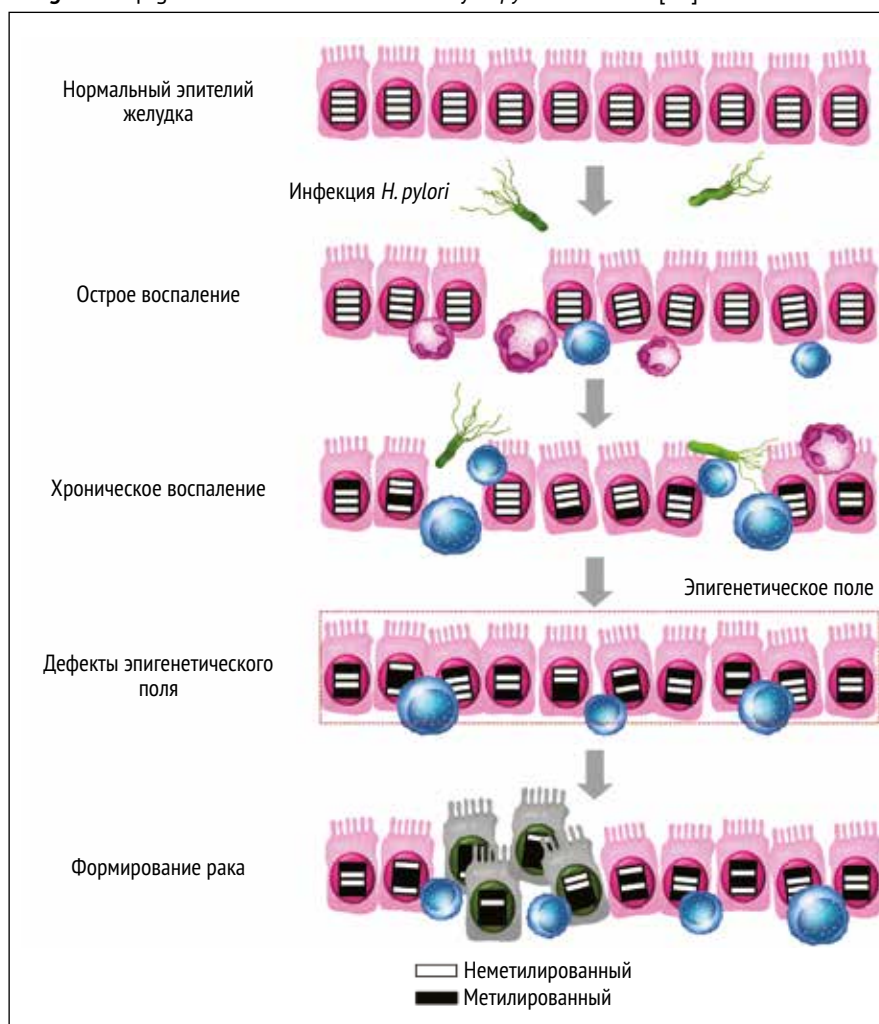
Пироптоз

Пироптоз – это новая форма запрограммированной гибели клеток, которая характеризуется активацией белков семейства каспаз, в частности белка газдерина D, который в активированном состоянии приводит к разрушению клеточных мембран [39]. Недавнее исследование показало, что пироптоз участвует в патогенезе гастрита и прогрессировании РЖ [40]. Кроме того, пироптоз также связан с инфекцией *H. pylori*. Факторы вирулентности *H. pylori*, в т. ч. CagA, VacA, FlaA и UreB, регулируют работу инфламасом и высвобождение провоспалительных цитокинов [41]. Также было установлено, что белок CagA *H. pylori* активирует инфламасому NOD-подобного рецепторного белка 3, а подавление ее активности может обратить вспять влияние *H. pylori* на миграцию клеток [42].

Ферроптоз

Ферроптоз – это особая форма железозависимой гибели клеток, характеризующаяся окислительно-восстановительным дисбалансом [33]. Исследователи подтверждают, что ген YWHAЕ, связанный с ферроптозом, участвует в развитии ХАГ и РЖ [43]. Кроме того, недавнее исследование показало, что наличие инфекции *H. pylori* повышает чувствительность клеток к ферроптозу [44]. Наряду с этим, показано, что в тканях желудка с аденокарциномой повышена экспрессия белка гепсидина, регулирующего уровень железа и его клеточный экспорт [45]. Кроме того, активная выработка гепсидина отмечается во время заражения *H. pylori*, но приходит в норму после эрадикационной терапии. Это позволяет предположить, что гепсидин может стать будущей мишенью для лечения ХАГ через подавление ферроптоза [33].

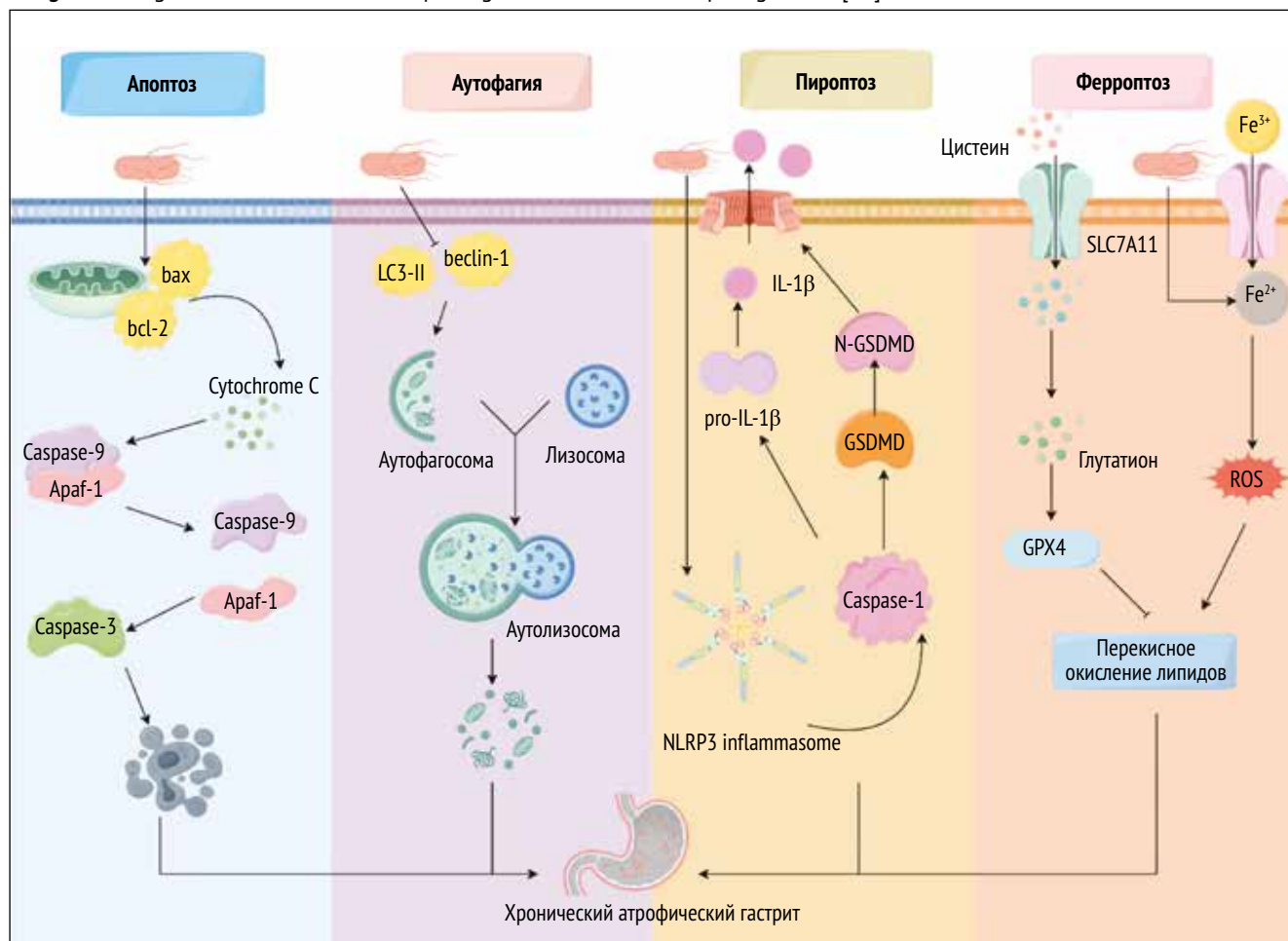
● **Рисунок 2.** Дефект эпигенетического поля, обусловленный инфекцией *H. pylori* [28]
● **Figure 2.** Epigenetic field defects caused by *H. pylori* infection [28]



Микробиота

Согласно недавнему метаанализу [46] в микробиоте желудка преобладают филы *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Fusobacteria*. По мере прогрессирования атрофического гастрита и кишечной метаплазии при инфекции *H. pylori* снижается секреция желудочной кислоты, что изменяет состав микробного сообщества желудка и характеризуется снижением микробного разнообразия, изменением структуры микробного сообщества, состава, взаимодействия бактерий и т. д. [47]. В микробном сообществе желудка разнообразие уменьшается и увеличивается по мере прогрессирования инфекции *H. pylori*, атрофического гастрита и кишечной метаплазии без инфекции *H. pylori*. По данным метаанализа Y. Guo, успешная эрадикация *H. pylori* способствует нормализации состава микробиоты желудка [48], однако данные о том, восстанавливается ли она до уровня, аналогичного уровню неинфицированных людей, остаются противоречивыми [48]. Наряду с этим, поперечное одноцентровое исследование пациентов с ХАГ выявило более высокую колонизацию стрептококками, что связано с повышенным риском развития РЖ [49]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что *Streptococcus anginosus* может вызывать

● **Рисунок 3.** Запрограммированная гибель клеток в патогенезе хронического атрофического гастрита [25]
 ● **Figure 3.** Programmed cell death in the pathogenesis of chronic atrophic gastritis [25]



острые воспалительные реакции, атрофию париетальных клеток и метаплазию [50]. В целом, согласно имеющимся на данный момент результатам исследований, в слизистой оболочке желудка пациентов с раком желудка преимущественно наблюдались восемь таксонов бактерий, в т. ч. *Veillonella*, *Dialister*, *Granulicatella*, *Herbaspirillum*, *Comamonas*, *Chryseobacterium*, *Shewanella* и *Helicobacter*, которые являются универсальными биомаркерами для надежного различения РЖ и гастрита с площадью под ROC-кривой 0,85. Таким образом, оценка изменений функций метагенома, потенциальные взаимодействия между *H. pylori* и микробным сообществом в желудке являются перспективным направлением в изучении механизмов канцерогенеза и требуют проведения дальнейших исследований (рис. 4) [46].

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Согласно последним зарубежным консенсусным документам и отечественным клиническим рекомендациям, диагностика ХАГ включает в себя обязательное проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией с последующим патолого-анатомическим исследованием, а также определение сывороточных маркеров

● **Рисунок 4.** Взаимосвязь между атрофическим гастритом, микробиотой желудка и раком желудка
 ● **Figure 4.** The relationship between atrophic gastritis, gastric microbiota and gastric cancer



атрофии (пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17) и антител к *Helicobacter pylori* (IgG) с целью подтверждения диагноза, оценки степени риска развития РЖ и определения порядка эндоскопического наблюдения. С целью диагностики аутоиммунного гастрита рекомендуется проведение анализа крови на антитела к париетальным клеткам и антитела к фактору Касла [1, 51, 52]. Наряду с этим, обсуждаются некоторые новые потенциальные биомаркеры, которые могут рассматриваться перспективными подходами для ранней диагностики ХАГ (рис. 5) [25].

Эзофагогастродуоденоскопия и гистологическое исследование в диагностике хронического атрофического гастрита

Учитывая, что симптомы ХАГ, как правило, слабо выражены, решающее значение имеет ранняя диагностика, которая основывается на ЭГДС с биопсией и последующим патолого-анатомическим исследованием. Говоря об эндоскопическом исследовании, эксперты междисциплинарного консенсуса RE.GA.IN подчеркивают, что предпочтение следует отдавать эндоскопии высокого разрешения, что позволяет подходить к диагностике ХАГ более точно [51]. С целью определения стадии гастрита необходимо выполнить биопсию из антрального отдела (один биоптат из малой кривизны и один биоптат из большой кривизны) и тела желудка (один биоптат из малой кривизны и один биоптат из большой кривизны). Кроме того, биопсия выполняется из любых подозрительных в отношении опухолевого роста участков слизистой оболочки [51]. Согласно современным рекомендациям для оценки риска развития рака желудка необходимо использование серологических методов, а также эндоскопии с улучшенным изображением и морфологическое стадирование в соответствии с системами OLGA и/или OLGIM [51, 52].

Серологическое исследование в диагностике хронического атрофического гастрита

С целью серологической диагностики используется панель (GastroPanel®), которая содержит 4 биомаркера сыворотки крови (пепсиноген I, пепсиноген II, гастрин-17 и антитела к *H. pylori*), предназначенная для получения информации о структуре и функциях слизистой оболочки желудка. Помимо этого, методика позволяет определить локализацию поражения – антральный отдел или тело желудка. Это многообещающий неинвазивный и полезный метод диагностики хронического атрофического гастрита, позволяющий диагностировать и выявлять различные степени атрофии. Результаты теста исследования интерпретируются с помощью специального программного обеспечения, оптимизированного на основании классификации гастритов по обновленной Сиднейской системе, с интерпретацией результатов по пяти диагностическим категориям, отражающим морфологию желудка: 1) нормальная слизистая оболочка желудка, 2) хронический неатрофический гастрит, 3) антральный хронический атрофический гастрит, 4) хронический атрофический гастрит в теле желудка и 5) хронический атрофический гастрит в антральном отделе и теле желудка (атрофический пангастрит) [53]. Определение уровня пепсиногена I, пепсиногена II в сыворотке крови и их отношения используется в качестве скринингового метода для выявления хронического атрофического гастрита и рака желудка [1, 51, 52].

Сывороточные пепсиногены (пепсиноген I и пепсиноген II) – это проферменты пепсина, эндопротеиназы, присутствующие в желудочном соке. Пепсиноген I секретируется исключительно главными клетками и клетками фундальных желез и тела желудка, а пепсиноген II секретируется всеми желудочными железами и проксимальными железами слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (железами Бруннера). Только 1% пепсиногенов, выделяемых в просвет желудка, обнаруживается в сыворотке крови. Низкий уровень ПГ I или низкое соотношение ПГ I и ПГ II обычно указывают на наличие ХАГ. Кроме того, уровень пепсиногена может помочь различить ХАГ и аутоиммунный атрофический гастрит [1, 51, 52].

Гастрин-17 выделяется G-клетками в пилорической части антрального отдела желудка и в меньшей степени G-клетками в двенадцатиперстной кишке. Основная функция гастрин-17 – стимулировать секрецию желудочной кислоты париетальными клетками тела желудка, а также усиливать моторику антрального отдела желудка. Таким образом, уровни пепсиногенов в сыворотке крови с определением гастрин-17 и антител класса к *H. pylori* или без них могут использоваться для оценки морфологии, функционального

● **Рисунок 5.** Клиническая картина, этиология и диагностика хронического атрофического гастрита [25]

● **Figure 5.** Clinical picture, etiology and diagnosis of chronic atrophic gastritis [25]



(секреторного) состояния слизистой оболочки желудка и прогнозирования развития РЖ [1, 51, 52].

Необходимо отметить, что гистологическая классификация и серологическая стратификация играют одинаково важную роль в прогнозировании предраковых состояний, а их классификация, в т. ч. по системам OLGA и OLGIM, в сочетании с уровнями пепсиногенов в сыворотке крови может предоставить важную информацию для оценки риска развития желудочной атрофии и кишечной метаплазии. Таким образом, с целью более точной диагностики ХАГ и прогнозирования риска развития рака желудка в клинической практике необходимо сочетать оценку стадии ХАГ, в т. ч. по системам OLGA и OLGIM, с показателями уровня пепсиногенов в сыворотке [1, 51, 52].

Новые биомаркеры ранней диагностики хронического атрофического гастрита

В последние годы было открыто множество новых неинвазивных методов диагностики ХАГ. Согласно результатам метаанализа на основе ядерного магнитного резонанса такие метаболиты, как аргинин, сукцинат, 3-гидроксibuтират, валин и α -кетоглутарат, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, могут служить индикаторами риска развития ХАГ и биомаркерами для его ранней диагностики [54]. Наряду с этим, многочисленные исследования также показывают, что микробиом полости рта и желудка, а также хромогранин А могут быть биомаркерами для выявления ХАГ, что требует дальнейшего изучения [54].

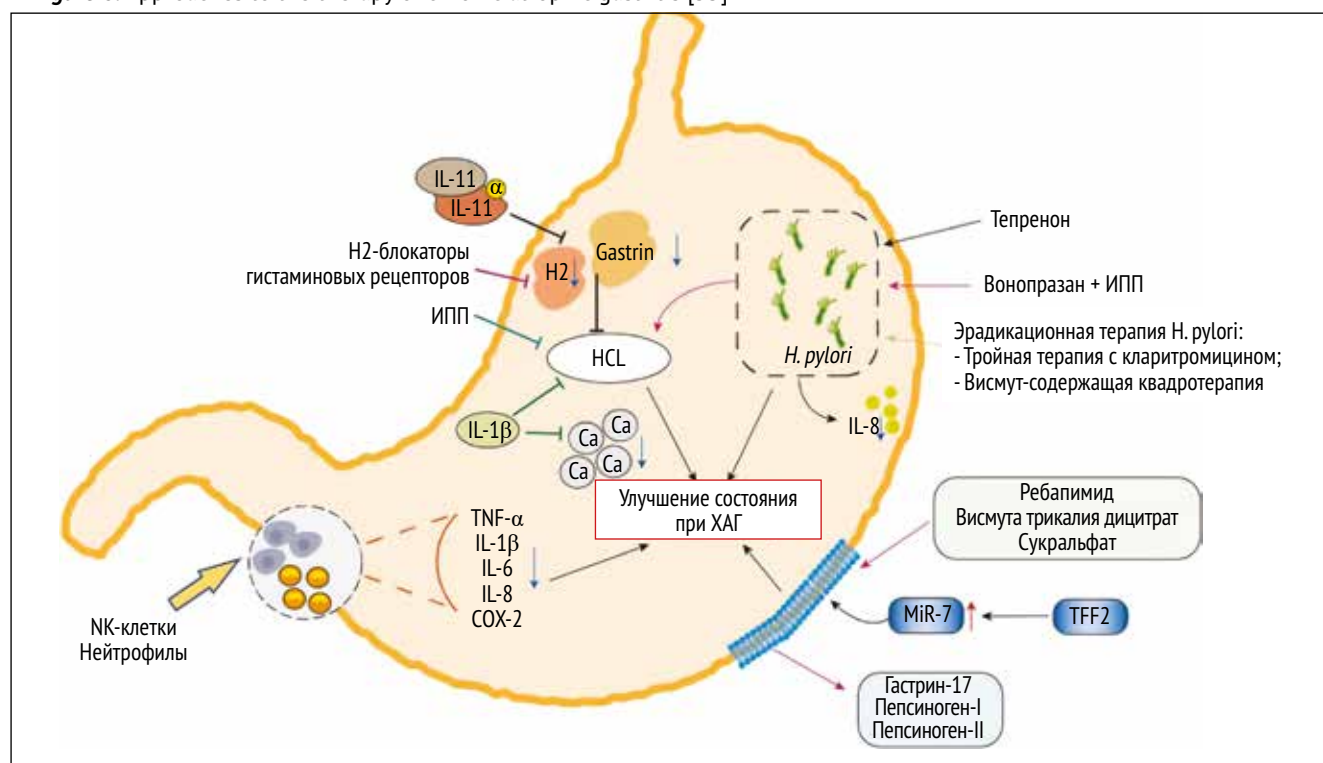
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Основными целями терапии ХАГ является купирование диспепсических жалоб при их наличии и предотвращение рисков развития РЖ (рис. 6).

Всем пациентам независимо от этиологии ХАГ необходимо обследование на *H. pylori*, и в случае положительного результата требуется проведение эрадикационной терапии с выбором схемы на основании сведений о распространенности резистентных штаммов *H. pylori* к кларитромицину в конкретном регионе мира [52, 56, 57]. Показано, что антихеликобактерная терапия останавливает прогрессирование повреждений слизистой оболочки желудка и способствует улучшению структуры и функции желудка, снижая риск развития РЖ на 50% [51, 52]. Так, крупнейший метаанализ K. Sugano, включивший в себя 32 исследования различного дизайна (более 31 000 пациентов), продемонстрировал, что эрадикация микроорганизма обуславливает значимое снижение риска рака желудка (ОШ 0,46; 95% ДИ: 0,39–0,55) [58]. Согласно последнему метаанализу A. Ford, обобщившему результаты 10 рандомизированных контролируемых исследований, ЭТ-инфекция достоверно снижает частоту рака желудка (ОШ 0,54; 95% ДИ: 0,40–0,72) и смертность от этого злокачественного заболевания (ОШ 0,61; 95% ДИ: 0,40–0,92) [59]. В двух метаанализах, анализировавших риск рака желудка после эрадикации *H. pylori*, было показано, что эрадикация достоверно снижает риск у пациентов с хроническим

● **Рисунок 6.** Подходы к терапии хронического атрофического гастрита [55]

● **Figure 6.** Approaches to the therapy of chronic atrophic gastritis [55]



IL-11 – интерлейкин-11; IL-1β – интерлейкин-1β; NK-клетки – естественные киллеры; TNF-α – фактор некроза опухоли α; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; COX-2 – циклооксигеназа-2; MiR-7 – микроРНК; TFF2 – трефиловый фактор, компонент мукозального иммунитета; ИПП – ингибиторы протонной помпы; ХАГ – хронический атрофический гастрит

● **Таблица.** Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*: результаты мета-анализов

● **Table.** Efficiency of adding rebamipide to *H. pylori* eradication therapy regimens: results of meta-analyses

Автор, год	Популяция (и)	Количество включенных исследований, n	Результат, ОШ и 95% ДИ
T. Nishizawa et al., 2014 [72]	Япония, Южная Корея	6	1,74 (1,19–2,53)
D. Andreev et al., 2019 [73]	Япония, Южная Корея, Россия	11	1,75 (1,31–2,34)
Д. Андреев и др., 2022 [74]	Россия	6	2,16 (1,27–3,68)

атрофическим или неатрофическим гастритом (обобщенный ОР 0,64; 95% ДИ: 0,48–0,85), но не у пациентов с кишечной метаплазией или дисплазией (ОР 0,88; 95% ДИ 0,59–1,31) [60, 61].

Наряду с этим, пациенты с ХАГ, независимо от этиологии, подвержены повышенному риску развития дефицита железа и витамина В12. Показано, что дефицит железа является распространенным явлением и встречается у 50% пациентов с ХАГ и часто проявляется гораздо раньше, чем дефицит витамина В12, что диктует необходимость мониторинга этих состояний [52].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО», пациентам с ХГ, в т. ч. атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно рекомендовать терапию ребамипидом в течение 4–8 нед. [1]. Ребамипид (Ребагит) обеспечивает нейтрализацию перекисного окисления липидов, увеличивает синтез муцинов, способствует улучшению кровоснабжения, а также восстановлению и укреплению эпителиального барьера слизистой за счет активации факторов роста (например, эпидермального фактора роста), что приводит к замедлению прогрессирования атрофии и позволяет рассматривать данный препарат как средство для лечения ХГ [62, 63]. В метаанализе М. Li, обобщившем результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований (1 584 пациента), было показано, что ребамипид сопоставим по клинической эффективности с традиционными препаратами для лечения хронического гастрита (таких как сукральфат, омепразол, фамотидин и др.) с ОР 1,04 (95% ДИ: 0,95–1,14) [64]. При этом комбинация ребамипида с традиционными препаратами оказывала более выраженное влияние на купирование симптоматики хронического гастрита в сравнении с монотерапией (ОР 1,23; 95% ДИ: 1,06–1,41). Субанализ данной работы при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности эпигастральной боли (взвешенная разность средних (ВРС): –0,58; 95% ДИ: –0,77... –0,40), вздутия в верхней части живота (ВРС: –0,91; 95% ДИ: –1,05... –0,77), изжоги (ВРС: –0,37; 95% ДИ: –0,66... –0,08) и отрыжки (ВРС: –0,29; 95% ДИ: –0,63... –0,06) [64]. В двух независимых исследованиях К. Naguma и Т. Kamada с длительным периодом

наблюдения (12 мес.) было показано, что терапия ребамипидом приводит к регрессу морфологических признаков ХГ, выражающихся в лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки желудка [65, 66]. Недавнее пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (53 пациента, перенесших эндоскопическую резекцию по поводу дисплазии желудка или раннего РЖ) показало достоверный регресс степени ХАГ по данным гистологии через год в группе лиц, получавших ребамипид (до $1,870 \pm 0,932$, после $1,430 \pm 0,986$; $p = 0,013$) [67]. Помимо этого, в работе И. Бакулина [68] было показано, что терапия ребамипидом в течение шести месяцев способствовала положительной динамике серологических маркеров атрофии и воспаления у пациентов с аутоиммунным ХАГ, а также снижению воспаления без признаков регресса атрофии у пациентов с постэрадикационным ХАГ и ХАГ смешанного генеза.

Отдельно стоит отметить, что в настоящее время рассматриваются различные методы повышения эффективности схем ЭТ как важного компонента лечения ХАГ, ассоциированного с *H. pylori*, среди которых большое внимание также приковано к ребамипиду (Ребагит) [69–71]. Так, в двух независимых метаанализах, проведенных в популяциях различных стран, было показано, что включение ребамипида в состав эрадикационной терапии достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,74, 95% ДИ: 1,19–2,53; ОШ 1,75, 95% ДИ: 1,31–2,34) [72, 73]. Последний метаанализ, обобщивший 6 контролируемых работ, проведенных в России, показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,16, 95% ДИ: 1,27–3,68) (таблица) [74]. В настоящий момент накапливаются доказательные данные о том, что включение ребамипида в схемы ЭТ в качестве пятого компонента (стандартная тройная терапия + висмута трикалия дицитрат + ребамипид) значительно повышает эффективность терапии, приближая ее к показателям более 95% [75].

Таким образом, потенциально ребамипид может предотвращать развитие ХАГ, улучшая состояние слизистой оболочки при хроническом гастрите любой этиологии, в связи с чем циклическая и постоянная терапия ребамипидом в настоящее время рассматривается как эффективная стратегия в лечении ХАГ и предотвращении развития РЖ [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХАГ представляет собой медленно прогрессирующее заболевание со сложной патофизиологией. Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, обусловленное инфекцией *H. pylori*, на сегодняшний день рассматривается как фактор риска развития РЖ. Добавление ребамипида к терапии ХАГ доказанно повышает эффективность лечения и предотвращает развитие РЖ вследствие уменьшения

воспаления и регенерации атрофированной слизистой оболочки желудка. Будущие исследования должны быть сосредоточены на поиске новых биомаркеров для раннего выявления ХАГ, в т. ч. с использованием современных научных подходов, таких как протеомика и метаболомика, а также дальнейшей разработке таргетных методов лечения для предотвращения перехода ХАГ в РЖ.



Поступила / Received 12.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2025

Принята в печать / Accepted 03.04.2025

Список литературы / References

1. Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Алексеева ОП, Алексеенко СА, Андреев ДН, Барановский АЮ и др. *Гастрит и дуоденит: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2.
2. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134(4):945–952. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.071>.
3. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(5):338–349. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00747-0>.
4. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735–6740. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1458460>.
5. Pan KF, Li WQ, Zhang L, Liu WD, Ma JL, Zhang Y et al. Gastric cancer prevention by community eradication of *Helicobacter pylori*: a cluster-randomized controlled trial. *Nat Med*. 2024;30(11):3250–3260. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03153-w>.
6. Sharndama HC, Mba IE. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol*. 2022;53(1):33–50. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0>.
7. Kurashima Y, Murata-Kamiya N, Kikuchi K, Higashi H, Azuma T, Kondo S, Hatakeyama M. Deregulation of beta-catenin signal by *Helicobacter pylori* CagA requires the CagA-multimerization sequence. *Int J Cancer*. 2008;122(4):823–831. <https://doi.org/10.1002/ijc.23190>.
8. Buti L, Spooner E, Van der Veen AG, Rappuoli R, Covacci A, Ploegh HL. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A (CagA) subverts the apoptosis-stimulating protein of p53 (ASPP2) tumor suppressor pathway of the host. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(22):9238–9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106200108>.
9. Zamperone A, Cohen D, Stein M, Viard C, Müsch A. Inhibition of polarity-regulating kinase PAR1b contributes to *Helicobacter pylori* inflicted DNA Double Strand Breaks in gastric cells. *Cell Cycle*. 2019;18(3):299–311. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1560121>.
10. Foegeding NJ, Caston RR, McClain MS, Ohi MD, Cover TL. An Overview of *Helicobacter pylori* VacA Toxin Biology. *Toxins*. 2016;8(6):173. <https://doi.org/10.1136/gut.2012.940687>.
11. Zhang LY, Zhang J, Li D, Liu Y, Zhang DL, Liu CF et al. Bile reflux is an independent risk factor for precancerous gastric lesions and gastric cancer: An observational cross-sectional study. *J Dig Dis*. 2021;22(5):282–290. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12986>.
12. Dixon MF, Mapstone NP, Neville PM, Moayyedi P, Axon AT. Bile reflux gastritis and intestinal metaplasia at the cardia. *Gut*. 2002;51(3):351–355. <https://doi.org/10.1136/gut.51.3.351>.
13. Huang G, Wang S, Wang J, Tian L, Yu Y, Zuo X, Li Y. Bile reflux alters the profile of the gastric mucosa microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:940687. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.940687>.
14. Kuhnle GG, Story GW, Reda T, Mani AR, Moore KP, Lunn JC, Bingham SA. Diet-induced endogenous formation of nitroso compounds in the GI tract. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(7):1040–1047. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.011>.
15. Song P, Li X, Chen S, Gong Y, Zhao J, Jiao Y et al. YTHDF1 mediates N-methyl-N-nitrosourea-induced gastric carcinogenesis by controlling HSPH1 translation. *Cell Prolif*. 2024;57(7):e13619. <https://doi.org/10.1111/cpr.13619>.
16. Song JH, Kim YS, Heo NJ, Lim JH, Yang SY, Chung GE, Kim JS. High Salt Intake Is Associated with Atrophic Gastritis with Intestinal Metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(7):1133–1138. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-1024>.
17. Vences-Mejía A, Caballero-Ortega H, Dorado-González V, Gamboa-Domínguez A, Gómez-Ruiz C, Camacho-Carranza R, Espinosa-Aguirre JJ. Cytochrome P450 expression in rat gastric epithelium with intestinal metaplasia induced by high dietary NaCl levels. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005;20(1):57–64. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.10.010>.
18. Toyoda T, Tsukamoto T, Hirano N, Mizoshita T, Kato S, Takasu S et al. Synergistic upregulation of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric mucosa of Mongolian gerbils by a high-salt diet and *Helicobacter pylori* infection. *Histol Histopathol*. 2008;23(5):593–599. <https://doi.org/10.14670/HH-23.593>.
19. Leung WK, Wu KC, Wong CY, Cheng AS, Ching AK, Chan AW et al. Transgenic cyclooxygenase-2 expression and high salt enhanced susceptibility to chemical-induced gastric cancer development in mice. *Carcinogenesis*. 2008;29(8):1648–1654. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn156>.
20. Ozeki K, Hada K, Wakiya Y. Factors Influencing the Degree of Gastric Atrophy in *Helicobacter pylori* Eradication Patients with Drinking Habits. *Microorganisms*. 2024;12(7):1398. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071398>.
21. Yu L, Li R, Liu W, Zhou Y, Li Y, Qin Y et al. Protective Effects of Wheat Peptides against Ethanol-Induced Gastric Mucosal Lesions in Rats: Vasodilation and Anti-Inflammation. *Nutrients*. 2020;12(8):2355. <https://doi.org/10.3390/nu12082355>.
22. Guo S, Gao Q, Jiao Q, Hao W, Gao X, Cao JM. Gastric mucosal damage in water immersion stress: mechanism and prevention with GHRP-6. *World J Gastroenterol*. 2012;18(24):3145–3155. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i24.3145>.
23. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):215–222. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.011>.
24. Cascetta G, Colombo G, Eremita G, Garcia JGN, Lenti MV, Di Sabatino A, Travelli C. Pro- and anti-inflammatory cytokines: the hidden keys to autoimmune gastritis therapy. *Front Pharmacol*. 2024;15:1450558. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1450558>.
25. Kuang W, Xu J, Xu F, Huang W, Majid M, Shi H et al. Current study of pathogenetic mechanisms and therapeutics of chronic atrophic gastritis: a comprehensive review. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1513426. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1513426>.
26. Nephew KP, Huang TH. Epigenetic gene silencing in cancer initiation and progression. *Cancer Lett*. 2003;190(2):125–133. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00511-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00511-6).
27. Tahara T, Arisawa T. DNA methylation as a molecular biomarker in gastric cancer. *Epigenomics*. 2015;7(3):475–486. <https://doi.org/10.2217/epi.15.4>.
28. Choi JM, Kim SG. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on epigenetic changes in gastric cancer-related genes. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res*. 2021;21(4):256–266. <https://doi.org/10.7704/kjhugr.2021.0042>.
29. Chen Q, Kang J, Fu C. The independence of and associations among apoptosis, autophagy, and necrosis. *Signal Transduct Target Ther*. 2018;3:18. <https://doi.org/10.1038/s41392-018-0018-5>.
30. van Grieken NC, Meijer GA, zur Hausen A, Meuwissen SG, Baak JP, Kuipers EJ. Increased apoptosis in gastric mucosa adjacent to intestinal metaplasia. *J Clin Pathol*. 2003;56(5):358–361. <https://doi.org/10.1136/jcp.56.5.358>.
31. Yamaguchi T, Nakajima N, Kuwayama H, Ito Y, Iwasaki A, Arakawa Y. Gastric epithelial cell proliferation and apoptosis in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(Suppl. 1):68–73. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.014s1068.x>.
32. Mimuro H, Suzuki T, Nagai S, Rieder G, Suzuki M, Nagai T et al. *Helicobacter pylori* dampens gut epithelial self-renewal by inhibiting apoptosis, a bacterial strategy to enhance colonization of the stomach. *Cell Host Microbe*. 2007;2(4):250–263. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.09.005>.
33. Shu F, Xiao H, Li QN, Ren XS, Liu ZG, Hu BW et al. Epigenetic and post-translational modifications in autophagy: biological functions and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):32. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01300-8>.
34. Yamaguchi N, Sakaguchi T, Isomoto H, Inamine T, Ueda H, Fukuda D et al. *ATG16L1* and *ATG12* Gene Polymorphisms Are Involved in the Progression

- of Atrophic Gastritis. *J Clin Med*. 2023;12(16):5384. <https://doi.org/10.3390/jcm12165384>.
35. Yamaguchi N, Sakaguchi T, Taira M, Fukuda D, Ohnita K, Hirayama T et al. Autophagy-Related Gene ATG7 Polymorphism Could Potentially Serve as a Biomarker of the Progression of Atrophic Gastritis. *J Clin Med*. 2024;13(2):629. <https://doi.org/10.3390/jcm13020629>.
 36. Xie C, Li N, Wang H, He C, Hu Y, Peng C et al. Inhibition of autophagy aggravates DNA damage response and gastric tumorigenesis via Rad51 ubiquitination in response to *H. pylori* infection. *Gut Microbes*. 2020;11(6):1567–1589. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1774311>.
 37. Yang JC, Chien CT. A new approach for the prevention and treatment of *Helicobacter pylori* infection via upregulation of autophagy and down-regulation of apoptosis. *Autophagy*. 2009;5(3):413–414. <https://doi.org/10.4161/auto.5.3.7826>.
 38. Zhu P, Xue J, Zhang ZJ, Jia YP, Tong YN, Han D et al. *Helicobacter pylori* VacA induces autophagic cell death in gastric epithelial cells via the endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Death Dis*. 2017;8(12):3207. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0011-x>.
 39. Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C, Chen X. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):128. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00507-5>.
 40. Zhou J, Qiu J, Song Y, Liang T, Liu S, Ren C et al. Pyroptosis and degenerative diseases of the elderly. *Cell Death Dis*. 2023;14(2):94. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05634-1>.
 41. Kumar S, Dhiman M. Inflammasome activation and regulation during *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Microb Pathog*. 2018;125:468–474. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.10.012>.
 42. Zhang X, Li C, Chen D, He X, Zhao Y, Bao L et al. *H. pylori* CagA activates the NLRP3 inflammasome to promote gastric cancer cell migration and invasion. *Inflamm Res*. 2022;71(1):141–155. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01522-6>.
 43. Liu D, Peng J, Xie J, Xie Y. Comprehensive analysis of the function of helicobacter-associated ferroptosis gene YWHA in gastric cancer through multi-omics integration, molecular docking, and machine learning. *Apoptosis*. 2024;29(3-4):439–456. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01916-3>.
 44. Zhu W, Liu D, Lu Y, Sun J, Zhu J, Xing Y et al. PHKG2 regulates RSL3-induced ferroptosis in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. *Arch Biochem Biophys*. 2023;740:109560. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109560>.
 45. Zhao Y, Zhao J, Ma H, Han Y, Xu W, Wang J et al. High Hsp70 Levels Promote Abnormal Iron Metabolism and Ferroptosis in Chronic Atrophic Gastritis. *Biomedicines*. 2023;11(9):2338. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092338>.
 46. Liu C, Ng SK, Ding Y, Lin Y, Liu W, Wong SH et al. Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Oncogene*. 2022;41(28):3599–3610. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02377-9>.
 47. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt MD, Eccles R, Lenzi L et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006653. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006653>.
 48. Guo Y, Cao XS, Guo GY, Zhou MG, Yu B. Effect of *Helicobacter Pylori* Eradication on Human Gastric Microbiota: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:899248. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.899248>.
 49. Conti L, Borro M, Milani C, Simmaco M, Esposito G, Canali G et al. Gastric microbiota composition in patients with corpus atrophic gastritis. *Dig Liver Dis*. 2021;53(12):1580–1587. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.05.005>.
 50. Fu K, Cheung AHK, Wong CC, Liu W, Zhou Y, Wang F et al. *Streptococcus anginosus* promotes gastric inflammation, atrophy, and tumorigenesis in mice. *Cell*. 2024;187(4):882–896.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.01.004>.
 51. Ruge M, Genta RM, Malfertheiner P, Dinis-Ribeiro M, El-Serag H, Graham DY et al; RE.GA.IN.; RE.GA.IN. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407–441. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331164>.
 52. Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>.
 53. Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, Sillakivi T, Sipponen P, Härkönen M et al. GastroPanel® Biomarker Assay: The Most Comprehensive Test for *Helicobacter pylori* Infection and Its Clinical Sequelae. A Critical Review. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1091–1104. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13218>.
 54. Cui J, Liu Y, Hu Y, Tong J, Li A, Qu T et al. NMR-based metabolomics and correlation analysis reveal potential biomarkers associated with chronic atrophic gastritis. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;132:77–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.09.044>.
 55. Jia J, Zhao H, Li F, Zheng Q, Wang G, Li D, Liu Y. Research on drug treatment and the novel signaling pathway of chronic atrophic gastritis. *Biomed Pharmacother*. 2024;176:116912. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116912>.
 56. Маев ИВ, Андреев ДН, Самсонов АА, Фоменко АК. *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(15):35–45. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-35-45>.
 - Маев ИВ, Андреев ДН, Самсонов АА, Фоменко АК. *H. pylori*-associated chronic gastritis: status update on the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(15):35–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-15-35-45>.
 57. Андреев ДН, Бордин ДС, Никольская КА, Джафарова АР, Черенкова ВВ. Современные тенденции эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2023;17(8):18–27. <https://doi.org/10.21518/ms2023-134>.
 - Андреев ДН, Бордин ДС, Никольская КА, Джафарова АР, Черенкова ВВ. Current trends in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):18–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-134>.
 58. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019;22(3):435–445. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0876-0>.
 59. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69(12):2113–2121. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320839>.
 60. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):166–175. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0462-7>.
 61. Rokkas T, Rokkas A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):414–423. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0144>.
 62. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Watanabe T, Tominaga K, Sasaki E et al. 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl. 1):S3–S11. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2800-9>.
 63. Андреев ДН, Маев ИВ. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
 - Андреев ДН, Маев ИВ. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(12):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
 64. Li M, Yin T, Lin B. Rebamipide for chronic gastritis: a meta-analysis. *Chinese J Gastroenterol Hepatol*. 2015;24:667–673.
 65. Haruma K, Ito M, Kido S, Manabe N, Kitadai Y, Sumii M et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862–867. <https://doi.org/10.1023/a:1014716822702>.
 66. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Murao T, Matsumoto H et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. <https://doi.org/10.1155/2015/865146>.
 67. Lee JS, Jeon SW, Lee HS, Kwon YH, Nam SY, Bae HI, Seo AN. Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2395–2402. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07038-7>.
 68. Бакулин ИГ, Сушилова АГ, Жарков АВ, Мальков ВА. Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты исследования «ОПЛОТ». *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(46):28–23. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/effektivnost_shestimesyachnoy_terapii_rebamipidom_pri_khronicheskom_atroficheskom_gastrite_rezultaty.html.
 - Bakulin IG, Sushilova AG, Zharkov AV, Malkov VA. Effectiveness of 6-Month Rebamipide Therapy in Chronic Atrophic Gastritis: Results of the OPLOT Study. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(46):28–23. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/effektivnost_shestimesyachnoy_terapii_rebamipidom_pri_khronicheskom_atroficheskom_gastrite_rezultaty.html.
 69. Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии. *Лечащий врач*. 2014;(4):73–79. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/04/15435943>.
 - Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Андреев ДН. Modern approaches to antihelico-bacter therapy optimization. *Lechaschi Vrach*. 2014;(4):73–79. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/04/15435943>.
 70. Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Факторы микро и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013;(8):5–9. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
 - Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Micro- and macroorganism factors affecting the efficacy of anti-*Helicobacter* therapy. *Consilium Medicum*. 2013;(8):5–9. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/93851>.
 71. Маев ИВ, Самсонов АА, Андреев ДН, Кочетов СА, Андреев НГ, Дичева ДТ. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 2010).

- Медицинский совет. 2012;(8):10–19. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>.
- Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, Kochetov SA, Andreev NG, Dicheva DT. Current aspects of diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. *Meditsinskiy Sovet*. 2012;(8):10–19. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/7082>.
72. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, Kanai T, Takahashi M, Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl. 4):20–24. <https://doi.org/10.1111/jgh.12769>.
73. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. <https://doi.org/10.3390/jcm8091498>.
74. Андреев ДН, Маев ИВ, Бордин ДС, Лямина СВ, Дичева ДТ, Фоменко АК, Багдасарян АС. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.
- Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, Lyamina SV, Dicheva DT, Fomenko AK, Bagdasarian AS. Effectiveness of Rebamipide as a part of the Helicobacter pylori eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–338. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201863>.
75. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Кучерявый ЮА, Абдулхаков СР, Алексеева ОП и др. H. pylori-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(3):7–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Kucheryavyy YuA, Abdulkhakov SR, Alekseeva OP et al. H. pylori-Associated Gastritis, Gastritis after H. pylori Eradication and H. pylori-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):7–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов

Написание текста – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов

Редактирование – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Овсепян, Д.Н. Андреев, А.А. Самсонов

Contribution of authors:

Concept of the article – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Aleksey A. Samsonov

Text development – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Aleksey A. Samsonov

Editing – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Aleksey A. Samsonov

Approval of the final version of the article – Mariia A. Ovsepiyan, Dmitry N. Andreev, Aleksey A. Samsonov

Информация об авторах:

Овсепян Мария Александровна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; proped2022@gmail.com

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Самсонов Алексей Андреевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; aleksey.samsonov@gmail.com

Information about the authors:

Mariia A. Ovsepiyan, Teaching Assistant, Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; proped2022@gmail.com

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Aleksey A. Samsonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Internal Diseases Propedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; aleksey.samsonov@gmail.com