

Ли Н.А., Белобородова Е.В., Пурлик И.Л., Дмитриева А.И.,
Бурковская В.А., Койнова И.А.

DOI 10.25694/URMJ.2019.11.15

Диагностика *H. Pylori* – ассоциированного хронического атрофического гастрита на современном этапе на примере жителей Томска и Томской области

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск

Li N. A., Beloborodova E. V., Purlik I. L. , Dmitrieva I. A., Burkovskaya V. A., Koynova I. A.

Diagnosis of *Helicobacter pylori* – associate atrophic gastritis at the present stage for example, residents of Tomsk and Tomsk region

Резюме

Цель исследования. Изучить и описать эндоскопическую картину *H. Pylori* – ассоциированного атрофического гастрита и провести анализ специфичности эндоскопических маркеров свидетельствующих о наличии атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии с применением высокотехнологичных методов эндоскопического исследования, в сопоставлении с сывороточным маркером атрофического гастрита пепсиногеном I, клинической картиной и морфологическими характеристиками атрофического гастрита, с определением степени его активности и стадии по системе OLGA. Материалы и методы. В исследование были включены лица мужского и женского пола в возрасте от 40 до 60 лет со сниженным уровнем пепсиногена I и положительными результатами иммуноферментного анализа на выявление антител к *H. Pylori* в диагностическом титре - 80 человек. Результаты. Сформированы группы риска рака желудка на основании показателей уровня пепсиногена I, в результате сопоставления их с результатами морфологии и данными высокотехнологичных методов эндоскопического исследования. Проведено изучение эндоскопической и морфологической картины атрофического гастрита в сопоставлении с клиническими проявлениями заболевания: установлено, что отсутствует какая-либо корреляция между жалобами, результатами объективного обследования, данными эндоскопии и морфологии. Заключение. Результаты работы показали, что высокотехнологичные эндоскопические методы исследования: эндоскопия с высоким разрешением, увеличением, режимом узкого спектра (NBI) и хромоэндоскопия, обладают высокой чувствительностью и специфичностью (100%) в отношении атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки желудка, что было доказано в сопоставлении с результатами морфологического исследования. При этом осмотр в белом свете обладает низкой чувствительностью (10%) для выявления предраковых состояний слизистой оболочки желудка. У пациентов со сниженным пепсиногеном I, во всех случаях атрофия слизистой оболочки желудка была подтверждена морфологически. При этом, в 80% случаев была выявлена 3 стадия атрофического гастрита по OLGA - system, а в 37% (30 человек) случаев диагностирована дисплазия, у 6 из которых – дисплазия тяжелой степени, что свидетельствует о важности реализации скрининговых программ среди населения России. Клиническая картина атрофического гастрита неспецифична и не имеет какой-либо корреляции с данными эндоскопии и морфологии, что обуславливает сложность эффективной канцеропревенции.

Ключевые слова: Атрофический гастрит, ранний рак желудка, *Helicobacter Pylori*, пепсиноген I, цифровая эндоскопия, NBI

Summary

Aim of investigation : To explore and describe the endoscopic picture of HP - associated atrophic gastritis and to analyze the specificity of endoscopic markers indicating the presence of atrophic gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia using high-tech methods of endoscopy in comparison with morphological characteristics of atrophic gastritis defining the degree of activity and stage of atrophic gastritis according to the system OLGA. Materials and methods. 80 people: males and females aged 40 to 60 years with a reduced level of pepsinogen I and a positive titre of antibodies to *H. pylori* in serum - were included into the study

The Results. Risk groups with atrophic gastritis based on indicators of pepsinogen1 were formed. Endoscopic picture of H. Pylori - associated atrophic gastritis in patients with reduced level of pepsinogen I in serum is studied and described. Analysis of the specificity of endoscopic markers indicating the presence of AG, intestinal metaplasia and dysplasia using high-tech methods of endoscopy (endoscopy with high resolution, magnifying endoscopy, chromoendoscopy and narrow band imaging endoscopy (NBI) is made. Analysis of their sensitivity in comparison with the results of morphological studies of biopsy material is made. Conclusion. Thus, these studies show that high-resolution endoscopy in combination with magnification and chromoendoscopy allows accurately identify areas of atrophy, intestinal .Narrow band imaging endoscopy (NBI) provides a detailed picture of the vascular pattern of tissues, pattern changes typical for pathological areas of inflammatory genesis, as well as for precancers and early cancers. All these methods have high sensitivity and specificity in the diagnosis of HP-associated atrophic gastritis in comparison with the results of morphological studies of biopsy materials of stomach mucosa.

Kew words: atrophic gastritis, early cancer stomach , Helicobacter Pylori, pepsinogen I, NBI (narrow band imaging), magnifier endoscopy

Введение

В настоящее время рак желудка является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и занимает четвертое место в мире в структуре заболеваемости и второе место по смертности от онкологических заболеваний. В течение последних 50 лет с ростом диагностических возможностей заболеваемость и смертность от этой патологии снижается, особенно в экономически развитых странах. В России по показателям заболеваемости (оба пола) рак желудка устойчиво занимает 3-е ранговое место (7,3%) после рака кожи с меланомой, трахеи, бронхов, легкого и молочной железы, а по показателям смертности – второе (12,2%) после рака трахеи, бронхов, легкого. Несмотря на рост диагностических возможностей, оснащение медицинских учреждений высокоэффективным диагностическим оборудованием, в России рак желудка почти в 70% случаев выявляется на III – IV стадии заболевания, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз [1]. В структуре онкологической заболеваемости в Томской области в 2013 году рак желудка занял 3-е место после злокачественных новообразований органов дыхания и молочных желез. При этом в 2013 году отмечалась низкая активная выявляемость злокачественных новообразований желудка. Почти у каждого третьего злокачественное новообразование желудка было выявлено в запущенной форме, на III стадии - 38,1 % и на IV стадии - 34,1 % от общего числа (МИС «Канцер-регистр» по Томской области на базе организационно - методического отдела ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»). Следует отметить, что на территории Томска и Томской области за последние 20-30 лет скрининговые программы не проводились. Общепринято мнение, что аденокарцинома желудка развивается в патологически измененной слизистой оболочке желудка. Хронический гастрит всегда рассматривался как обязательное звено в цепи процессов, ведущих к раку желудка [2,3,4]. При этом, эпидемиологические исследования показали, что наибольшему риску развития рака желудка подвержены пациенты с хроническим атрофическим гастритом, основной причиной которого является инфекция Helicobacter pylori (J.R. Warren, B.J.Marshall 1983 г) - канцероген первого порядка (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1994 г). Одним из вариантов реализации пато-

логического процесса в желудке в условиях персистенции H.Pylori является многоступенчатый процесс от нормальной слизистой, через хронический неатрофический гастрит, атрофический гастрит, кишечную метаплазию и дисплазию до рака желудка [5]. Длительное течение атрофического гастрита ассоциированного с H.Pylori. – повышает риск развития рака желудка в 6 раз[6].

По данным ряда исследований [17,18,19,20] хронический атрофический гастрит протекает без клинических проявлений, что определяет трудности в его диагностике. В настоящее время в России нет единой стратегии в реализации скрининговых программ для выявления пациентов с атрофическим гастритом, что требует активных исследований в этой области.

По мере развития атрофии и потери специализированных клеток желудочных желез уровень сывороточного пепсиногена I снижается [7,8]. Чувствительность и специфичность данного маркера требует дальнейшего изучения в клинической практике с учетом результатов эндоскопических и морфологических методов исследований, что важно с целью осуществления финансово реального популяционного скрининга рака желудка.

Из всех методов диагностики высококвалифицированное эндоскопическое исследование желудка является наиболее эффективным в выявлении предопухоловой патологии [13,14,15,16,23]. В связи с этим, вопросы совершенствования эндоскопических методик, повышения качества эндоскопического исследования остаются по-прежнему в центре внимания широкого круга онкологов, гастроэнтерологов, эндоскопистов. Существует несколько исследований [9,10,11,12], целью которых была оценка возможностей обычного эндоскопического осмотра в белом свете в выявлении предопухоловой патологии слизистой оболочки желудка при персистенции H. Pylori. Результаты данных исследований свидетельствуют о низкой корреляции между эндоскопическими находками и гистологическими данными. Представленная работа направлена на сопоставление уровня сывороточного пепсиногена I с клиникой, результатами эндоскопического и морфологического исследований, с целью оптимизации диагностики и ведения групп риска развития рака желудка на территории Томска и Томской области.

Материалы и методы

В основную группу исследования были включены мужчины и женщины в возрасте от 40 до 60 лет, относящиеся к одной этнической группе (русские), проживающие в г. Томске и на территории Томской области – 80 человек. Контрольная группа – мужчины и женщины той же возрастной категории с нормальным уровнем сывороточного пепсиногена I. Пациенты основной группы подписали информированное согласие на проведение исследований и обработку персональных данных. В рамках общеклинического исследования им проводился сбор жалоб, анамнеза, в том числе семейного, проведено объективное обследование.

Критериями включения пациентов в основную группу служило наличие положительных результатов ИФА на выявление антител к *H. Pylori* в диагностическом титре и сниженный уровень пепсиногена I в сыворотке крови.

Критериями исключения являлись острые инфекционные заболевания, лекарственный генез поражения слизистой оболочки желудка, аутоиммунные системные заболевания (атопический дерматит, системная красная волчанка, системная склеродермия и др.), тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания, поливалентная аллергия, психические заболевания, алкоголизм и наркотическая зависимость.

Определение титра антител к *H. Pylori* проводилось в клинико-диагностической лаборатории ОГАУЗ «ТООД» методом иммуноферментного анализа. Процедуру выполнения иммуноферментного анализа проводили по инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем («Procopt» Россия; «Cytimmune», США). На базе эндоскопического подразделения ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (главный врач Софья Валерьевна Мазеина) всем пациентам было проведено эндоскопическое исследование с применением высокотехнологичных методик. Все исследования проводились на эндоскопической видеосистеме EVIS EXERA III видеогастроскопом GIF-H180 и GIF HQ-190, производства OLYMPUS med. Corporation (Япония). Данная видеосистема позволяет получать видеосигнал высокой четкости — HDTV (High Definition Television), обладает возможностью электронного увеличения изображения в 1,5 раза и имеет функцию воспроизведения изображения в узком диапазоне световых волн – NBI (Narrow Band Imaging). Независимо от вида эндоскопического исследования всем пациентам проводилось орошение слизистой оболочки желудка водным раствором симетикона, с целью снижения пенообразования. Для оценки состояния слизистой оболочки желудка сначала выполнялась эндоскопия с высоким разрешением в белом свете видеогастроскопом GIF H-180 и GIF HQ-190. Эндоскопическая оценка слизистой оболочки желудка проводилась в соответствии с «Минимальной стандартной терминологией» [22]. Затем, выполнялся осмотр с использованием узкоспектрального режима и хромоэндоскопия с оценкой ямочного рисунка слизистой оболочки в соответствии с классификацией Sakaki et al [24]. Для проведения хро-

моэндоскопии использовался водный раствор уксусной кислоты 1,5%. При выявлении видимых патологически измененных участков слизистой [21] подозрительных на дисплазию выполнялась прицельная биопсия. После детальной оценки состояния слизистой оболочки желудка проводилась биопсия по протоколу OLGA: 2 фрагмента слизистой антрального отдела желудка (малая и большая кривизна), 1 фрагмент слизистой области угла желудка и 2 фрагмента слизистой тела желудка (малая и большая кривизна). Биоптаты были погружены в контейнеры с раствором 10% нейтрального формалина и промаркированы. Проводка материала осуществлялась в гистостейнере автоматического типа (Leica). Выполнялись серийные срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование биоптатов и оценка стадии и степени активности атрофического гастрита проводилось в отделении патологической анатомии ОГАУЗ «ТООД» (заведующий отделением д.м.н., профессор Игорь Леонидович Пурлик). Визуализация выполнена на рабочем месте морфолога (микроскоп Leica 3000, цифровая видеокамера Leica X1250).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием встроенных функций программных пакетов Microsoft Excel 2007, Биостатистика.

Описательная статистика для качественных показателей вычислялась как количество и процент пациентов для каждого значения показателя. Описательная статистика для количественных показателей вычислялась как число наблюдений, среднее значение, стандартное отклонение.

Сравнение средних для количественных показателей проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки диагностической значимости применявшихся эндоскопических методик использовался расчет уровня диагностической чувствительности и специфичности, а также диагностической точности, прогностической ценности положительного результата и прогностической ценности отрицательного результата.

Результаты и обсуждение

Эндоскопия с использованием обычного белого света не позволяет диагностировать предопухолевые состояния слизистой оболочки желудка, что в данной работе подтверждено в сопоставлении с результатами высокотехнологичных эндоскопических и морфологических исследований. По результатам осмотра в белом свете данные за атрофические и метапластические изменения были выявлены только в 10% случаев (4 человека) [рис.1]. При осмотре с высоким разрешением, в узком спектре световых волн (NBI) и после проведения хромоэндоскопии, очаги атрофии, метаплазии и дисплазии диагностировались в 100% случаев [рис.2], то есть у всех пациентов основной группы со сниженным пепсиногеном I, что с одной стороны подтверждает высокий уровень чувствительности и специфичности сывороточного пепсиногена I как маркера атрофического гастрита, с другой стороны подтверждает высокую чувствительность и специфич-

ность эндоскопических методик в сопоставлении с данными морфологического исследования. В работе было проведено сопоставление между уровнем сывороточного пепсиногена I и результатами эндоскопического и морфологического исследований, с целью установления корреляции между уровнем сывороточного пепсиногена I и тяжестью атрофии в условиях персистенции *H. Pylori*. Результаты показали, что у пациентов со сниженным уровнем пепсиногена I (норма 120-30 мкг/л) от 30 до 20 мкг/л (56 человек) по данным эндоскопического исследования были выявлены очаги атрофии в антральном отделе в 100 % случаев, что морфологически соответствовало 2 стадии атрофического гастрита. У группы пациентов со значительным снижением уровня пепсиногена I < 20 мкг/л (24 человека) выявлена протяженная атрофия и метаплазия слизистой оболочки желудка в 100% случаев, что морфологически соответствовало 3 стадии атрофического гастрита. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использовать пепсиноген I как прогностический маркер не только атрофического гастрита, но и выраженности атрофии.

По данным морфологического исследования, у 100% обследуемых пациентов (80 человек) обнаруживались выраженные воспалительные изменения в слизистой оболочке желудка [рис.3]. При этом 1 степень отсутствовала, 2 степень встречалась в 45% (36 человек), а 3 степень была диагностирована в 55 % случаев (44 человека). Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного воспалительного процесса даже в условиях уже развившейся атрофии при продолжении персистенции *H. Pylori*. Воспалительные изменения были представлены инфильтрацией разной степени выраженности, как правило, диффузно-очагового характера. Инфильтрат был представлен скоплением лимфоцитов, наиболее часто в виде крупных фокусов с отчетливой «плазматизацией», с примесью нейтрофилов и эозинофильных лейкоцитов. Нередко определялись лимфоидные фолликулы с подобием светлых центров. Макрофагальный компонент был представлен не ярко, как правило, в виде диффузно-инфильтрата по периферии зон фиброза с выраженной фибробластической реакцией.

Морфологический анализ показал, что у всех 80 человек (100%) имелись достоверные признаки атрофии слизистой оболочки желудка. Они характеризовались наличием очагов заместительного фиброза, и во всех случаях фокусами тонкокишечной метаплазии. Преобладание заместительного фиброза над метапластическими изменениями отмечено в 47,5% (38 человек) случаев. Многочисленные очаги тонкокишечной трансформации желудочного эпителия, замещающие все поля зрения в биоптате, обнаруживались в 30% случаев (24 человека). У 22,5% (18 человек) в равной степени обнаруживались очаги заместительного фиброза, атрофии желез и фокусы кишечной метаплазии.

При этом, наиболее часто, в условиях сниженного пепсиногена I, нами была диагностирована 3 стадия хронического атрофического гастрита. Кроме того, у 64 человек из 80 (в 80%) при первичной, часто единствен-

но проведенной в жизни эндоскопии, были получены фрагменты слизистой оболочки желудка с выраженными метапластическими изменениями, являющимися по сути предраковыми. Вторая стадия хронического атрофического гастрита была выявлена в 20% случаев (16 человек).

Микроскопические проявления атрофии в 100% были представлены очагами метаплазии тонкокишечного типа. Обращало на себя внимание, что в 37,5% (30 человек) наряду с метапластическими изменениями слизистой оболочки желудка были выявлены очаги гастритической интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) [рис.4], при этом у 6 пациентов из 30 человек это была тяжелая дисплазия [рис.5].

В контрольной группе исследуемых (40 человек), с уровнем сывороточного пепсиногена – I 120-30 мкг/л, эндоскопическая картина была представлена явлениями очаговой гиперемии, участками локального, равномерного расширения желудочных полей при однородном, упорядоченном ямочном рисунке (20 % исследуемых). У большего числа (80 % исследуемых) эндоскопически патологии рельефа слизистой оболочки желудка не выявлено. Биопсия у данной категории пациентов не проводилась.

При оценке клинической картины атрофического гастрита не было выявлено каких-либо специфических симптомов атрофического гастрита:

- не предъявляло жалоб 23% пациентов;
- болевой синдром присутствует в виде умеренной боли в эпигастрии с иррадиацией вправо у 15 % пациентов;
- болевой синдром с максимальной точкой интенсивности в левом подреберье отмечался у 12 % пациентов;
- болевой синдром с максимальной точкой интенсивности в окологупочной области отмечался у 10% пациентов;
- постпрандиальный дистресс синдром отмечался у 25 % пациентов;
- кишечная диспепсия (нарушение стула: чередование поносов и запоров) – у 8 % пациентов.

В заключении, хотелось бы еще раз подчеркнуть важный диагностический аспект полученный в данной работе: несмотря на наличие у всех исследуемых выраженного воспаления и атрофии в слизистой оболочке желудка, никто из них не предъявлял специфических жалоб, а также, выраженность жалоб столь незначительная, что не приводила этих пациентов к врачу.

Заключение

Атрофический гастрит - предраковое заболевание которое протекает с отсутствием специфических симптомов, либо бессимптомно.

Популяционный скрининг с определением сывороточного пепсиногена I, с последующим высококвалифицированным эндоскопическим и морфологическим исследованиями – эффективный метод диагностики предопухоловой патологии желудка.

Пепсиноген I - высокочувствительный сывороточный маркер атрофического гастрита и тяжести атрофии.

Эндоскопическое исследование с высоким разрешением, увеличением, узким спектром световых волн (NBI) и хромоскопией позволяет наиболее достоверно визуализировать участки атрофии и метаплазии.

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки показало, что даже в условиях атрофии при наличии персистенции *H. pylori*, у всех пациентов (100%) обнаружены воспалительные изменения, при этом 3 степень (выраженная активность) была зарегистрирована в половине (55%) случаев.

При первичном скрининге рака желудка в условиях сниженного пепсиногена I

у 80% обследованных была выявлена 3 стадия атрофического гастрита по OLGA - system, а в 37% (30 человек) случаев диагностирована дисплазия, у 5 из которых – дисплазия тяжелой степени, что свидетельствует о важности реализации скрининговых программ среди населения России.

В условиях сниженного пепсиногена I мы не просто столкнулись с наличием атрофии, но и с наличием участков кишечной метаплазии, которая не имеет обратного хода развития. Каскад Соггеа можно прервать в условиях эффективной эрадикации НР до стадии развития кишечной метаплазии. Это требует дальнейших исследований в

этой области, с целью диагностики ранних стадий атрофии. ■

Белобородова Екатерина Витальевна — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. **Пурлик Игорь Леонидович** – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. **Ли Наталья Анатольевна** – заведующая отделением внутрисветовой эндоскопической диагностики, врач-эндоскопист ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». **Дмитриева Алла Ивановна** – д-р мед. наук, ОГАУЗ «ТООД», заведующая клинико-диагностической лабораторией; ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, профессор кафедры патофизиологии, г. Томск. **Койнова Ирина Александровна** – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. **Бурковская Вера Антоновна** – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку — Ли Наталья Анатольевна, 634050, Россия, г. Томск, проспект Ленина, 115, тел. 8-913-104-8583, e-mail: nat.an.li@mail.ru

Литература:

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравоохранения России» 2013; с. 5,144,145.
2. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* и предраковые изменения желудка. Материалы II международного симпозиума «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*». Москва. – 1999; 33-35.
3. Авербах А.М. Клинико-морфологическая характеристика фоновых заболеваний при раке желудка I стадии. Вопросы онкологии -1985. – 7. – 42-47.
4. Нечипай А.М. Роль эндоскопического исследования в диагностике предопухолевой патологии и формировании «группы риска». Дисс. канд. мед. наук. Москва. – 1987.
5. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric cancerogenesis. American Journal of Surgical Pathology 1995; 19 (Suppl. 1): 37- 43.
6. Ивашкин В.Т. Эрадикация инфекции *H. pylori* и ремиссия язвенной болезни: однозначны ли эти состояния? *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мезро, Т.Л. Лапиной. М.: Триада-Х, 1999. – С. 81–87.
- 7.
8. Сиппонен П. и др. Иммуноферментный анализ на пепсиноген I, гастрин-17 и антитела к *Helicobacter pylori* в неинвазивной диагностике атрофического гастрита. РЖГТ 2002; 3: 46-51.
9. Dinis-Ribeiro M. et al. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. Neoplasia 2004; 2, 6: 449-456.
10. Lansdown M, Quirke P, Dixon MF et al. High grade dysplasia of the gastric mucosa: a marker for gastric adenocarcinoma. Gut 1990; 31: 977–983.
11. 10. Correa P, Haenszel W, Cuello C et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Research 1990; 50: 4737–4740.
12. Saraga EP, Gardiol D, Costa J. Gastric dysplasia. A histological follow-up study. The American Journal of Surgical Pathology 1987; 11: 788–796.
13. Andersson AP, Lauritsen KB, West F et Chir al. Dysplasia in gastric mucosa: prognostic significance. Acta chirurgica Scandinavica 1987; 153: 29–31.
14. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. Gastrointestinal Endoscopy 2003; 57: 498–504
15. Areia M, Amaro P, Dinis-Ribeiro M et al. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. Gastrointestinal Endoscopy 2008; 67: 1011–1018

16. Mouzyka S, Fedoseeva A. Chromoendoscopy with hematoxylin in the classification of gastric lesions. *Gastric Cancer* 2008; 11: 15–21 discussion 21–22
17. Tanaka K, Toyoda H, Kadowaki S et al. Surface pattern classification by enhanced magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67: 430–437
18. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит: современные представления, принципы диагностики и лечения. *РМЖ*. 2001. №2. С. 54
19. Маев И.В., Андреев Д.Н. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Фарматека*. 2016. № 6. С. 24-33.
20. Jiro Watari, Nancy Chen, Peter S Amenta, Hirokazu Fukui, Tadayuki Oshima, Toshihiko Tomita, Hiroto Miwa, Kheng-Jim Lim, Kiron M Das *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. May 14, 2014; 20(18): 5461-5473
21. Kevin Sze-Hang Liu, Irene Oi-Ling Wong, Wai K Leung *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol*. Jan 21, 2016; 22(3): 1311-1320
22. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, Fogden E, Fortun P, Shonde A, Foley S, Sunil S, Atherton JJ, Hawkey C, Ragunath K et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy* 2007 Mar; 39(3):202-207.
23. World Endoscopy Organization (formerly known as OMED) committee for standardization and terminology: Norway (chairman 2008) Lars Abakken, UK Bjorn Rembacken, Belgium Olivier LeMoine, Russia Konstantin Kuznetsov, France Jean-Francois Rey, Germany Thomas Rösch, US Glen Eisen, US Peter Cotton, Japan Masayuki Fujino. Minimal standard terminology for gastrointestinal endoscopy, version 3,0 (MCT 3,0).
24. P.O. Куваев, Е.Л. Никонов, С.В. Каушин. *Helicobacter pylori*-ассоциированный хронический гастрит: новые технологии эндоскопической диагностики. Докладная гастроэнтерология 2015. №1-2. С.19-24.
25. Sakaki N, Iida Y, Okazaki Y, Kawamura S, Takemoto T. Magnifying endoscopic observation of the gastric mucosa, particularly in patients with atrophic gastritis. *Endoscopy*. 1978 Nov; 10(4):269-74.