



Н.Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

Хронический гастрит: насколько это просто?

Ключевые слова

Хронический гастрит, этиология, классификация, клиника, лечение.

*Внешняя простота, быть может, есть незнание истины.**П. Буаст,**французский лексикограф*

Хронический гастрит (ХГ) — это самостоятельная нозологическая единица, в основе которой лежит специфический морфологический субстрат, характеризующийся круглоклеточной воспалительной инфильтрацией и структурной перестройкой слизистой желудка с развитием в ней дисрегенераторных, дистрофических и атрофических процессов и, в конечном счете, функциональной недостаточности, проявляющейся гипо-, ахлогидрией и желудочной ахилией [15].

Определенные клиничко-морфологические формы ХГ предшествуют или сопутствуют развитию таких прогностически неблагоприятных заболеваний как язвенная болезнь (ЯБ) желудка и рак желудка. Кроме того, аутоиммунный атрофический ХГ (типа А) в некоторых случаях ассоциируется с мегалобластной (пернициозной) анемией Аддисона-Бирмера, а лимфоцитарный ХГ — с целиакией-спру. Таким образом, ХГ является связующим звеном между различными заболеваниями желудка (и не только) [15].

Среди болезней органов пищеварения доля ХГ составляет 15–35 %, а среди заболеваний желудка — до 85 % [17, 18].

ХГ — полиэтиологическое заболевание, в развитии которого участвуют различные экзо- и эндогенные факторы.

Среди предрасполагающих факторов имеют значение алиментарные погрешности (злоупотребление острой, жареной, грубой пищей, еда всу-

хомятку, нерегулярное питание и т. д.), табакокурение, злоупотребление алкоголем, наследственно-конституциональные особенности [15, 17, 18].

Ведущим этиологическим фактором ХГ является *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Контаминацию слизистой желудка *H. pylori* при ХГ обнаруживают в 65–85 % случаев. При ХГ, связанном с *H. pylori*-инфекцией, первоначально поражается антральный отдел желудка с развитием неатрофического ХГ и признаками активности процесса (тип В). Со временем он может трансформироваться в атрофический антральный ХГ, который, распространяясь в антрокардиальном направлении, поражает и фундальный отдел желудка (тип АВ), сопровождается гиперплазией G-клеток и гипергастринемией. Этот процесс может длиться 15–18 лет [15].

В патогенезе *H. pylori*-ассоциированного ХГ имеет значение уменьшение количества клеток, экспрессирующих интерлейкин-4 (ИЛ-4), который действует как противовоспалительный цитокин. Кроме того, антигены *H. pylori* активируют макрофаги собственной пластинки слизистой желудка, а последние, в свою очередь, стимулируют образование провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, фактора некроза опухолей α . Колонизация слизистой желудка *H. pylori* вызывает местную иммунную реакцию: активированные макрофаги выделяют ИЛ-12, обуславливающий высвобождение γ -интерферона натуральными киллерами, которые ответственны за

местные иммунные реакции. Таким образом, *H. pylori*-инфекция изменяет местный иммунный ответ, который приобретает провоспалительный характер [15].

Длительно существующий воспалительный процесс создает условия для появления неоплазии. Наиболее известной моделью развития рака желудка является каскад патологических процессов, описанный Р. Correa (1988) и представляющий собой серию последовательных патологических изменений слизистой оболочки желудка, приводящих в конечном итоге к аденокарциноме кишечного типа (рис. 1). Атрофический гастрит создает условия для дисплазии эпителия [7].

Поскольку роль *H. pylori* в качестве этиологического фактора воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка доказана, эрадикационное лечение в настоящее время рассматривают как одно из наиболее перспективных направлений профилактики рака желудка. Согласно результатам проспективных исследований, у 1–3 % *H. pylori*-позитивных лиц ежегодно формируется атрофический гастрит, в течение жизни атрофия слизистой оболочки желудка возникает у 50 % инфицированных лиц. Инфекция *H. pylori* увеличивает риск развития предраковых изменений в 4–9 раз (особенно если заражение произошло в детском возрасте), хеликобактерный гастрит увеличивает риск развития некардиального рака желудка в 6 раз. У лиц с инфекцией *H. pylori* по сравнению с неинфицированными индивидуумами риск развития рака желудка увеличен в 4–6 раз, кроме того, этот риск коррелирует с длительностью персистенции *H. pylori*, что совпадает с тенденцией увеличения заболеваемости раком желудка в более старших возрастных группах [7].

Согласно метаанализу 12 эпидемиологических исследований, посвященных ХГ как предраковому заболеванию, длительное течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита повышает риск рака желудка в 6 раз. Эксперты сделали вывод, что 65–85 % случаев некардиального рака желудка

могут быть предотвращены при проведении своевременной эрадикационной терапии *H. pylori*. Имеются обоснованные предположения, выдвинутые в рамках международной согласительной конференции, о том, что в популяции с высоким риском рака желудка возможно проведение широкого скрининга инфекции *H. pylori* для применения эрадикационной терапии с целью профилактики рака желудка. Скрининг инфекции наиболее эффективен до развития атрофического гастрита [7].

Существенное значение в развитии ХГ имеют некоторые лекарственные средства. Особое место занимает гастропатия, связанная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), то есть НПВП-гастропатия. Основным механизмом ее патогенеза является блокада НПВП фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющей два изомера: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Лечебные (противовоспалительный и анальгезирующий) эффекты НПВП связаны с блокадой ЦОГ-2, а их повреждающее действие на слизистую желудка обусловлено блокадой ЦОГ-1 и подавлением синтеза простагландинов, прежде всего простагландинов E и I₂. Эти простагландины обеспечивают прочность слизисто-бикарбонатного барьера желудка, тормозят желудочную секрецию, улучшают регионарный кровоток и микроциркуляцию, стимулируют пролиферацию и физиологическую регенерацию эпителиального покрова слизистой желудка, угнетают активность процессов свободнорадикального окисления липидов, повышают антиоксидантную активность крови и т. д. Таким образом, прием НПВП и блокада ЦОГ-1 повышают «агрессивность» желудочного сока и снижают защитные возможности слизистой желудка. Кроме того, они усиливают синтез лейкотриенов, вызывающих локальный воспалительный процесс в желудке за счет повышения адгезии нейтрофилов и их токсического воздействия на слизистую желудка [6, 8, 15, 17, 18, 26].

В развитии ХГ и гастродуоденальных язв имеют значение не только НПВП, но и целый ряд других лекарственных средств: антикоагулянты, некоторые антибиотики (клиндамицин, тетрациклины, особенно доксициклин, эритромицин), глюкокортикостероидные гормоны, цитостатические препараты, антигипертензивные препараты (резерпин, вазопрессин), соли золота, колхицин, кофеин, фтор, хлористый калий, соли железа, холестирамин и др. Некоторые из вышеперечисленных препаратов способны вызвать образование язв пищевода, например, клиндамицин.

У пациентов, принимающих ulcerогенные лекарственные средства, риск развития желудочно-кишечных кровотечений очень высок. По

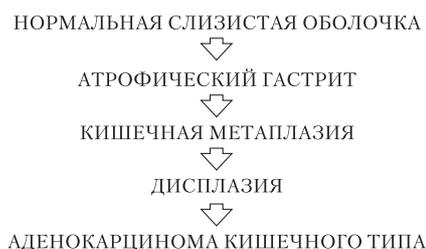


Рис. 1. Каскад патологических изменений в слизистой оболочке желудка, который ведет к аденокарциноме кишечного типа (по Р. Correa, 1988 [24])

данным некоторых авторов, лечение аспирином в 50 % провоцирует желудочно-кишечное кровотечение, индометацином — в 30 %, диклофенаком — в 26 %, кортикостероидами — в 14 % случаев [13].

Известен целый ряд лекарственных средств (не только НПВП), которые вызывают развитие гастродуоденальных язв.

Ульцерогенный эффект глюкокортикостероидов достаточно известен и освещен в литературе. Мы хотим обратить внимание врачей на другие лекарственные средства, при употреблении которых чаще всего образуются гастродуоденальные изъязвления.

Резерпин и другие препараты раувольфии относят к наиболее опасным в ульцерогенном отношении, хотя данных об этом в литературе имеется немного. Резерпин и его производные являются причиной гастродуоденальных кровотечений у 20 % больных, систематически принимающих эти препараты. Известно, что после введения резерпина признаки поражения слизистой оболочки пищеварительного канала появляются через 12–18 ч. По скорости возникновения, характеру течения, локализации и морфологической картине эти повреждения напоминают те, которые возникают при введении гистамина, бутадiona и атофана [13].

Ульцерогенный механизм действия резерпина и его производных до конца не изучен, однако известно, что резерпин высвобождает катехоламинами и серотонин, которые, в свою очередь, влияют на сосуды желудка, вызывая их спазм, и снижают защитные свойства слизистой оболочки. Эти процессы протекают на фоне усиления кислотопродуцирующей активности желудочного сока и нарушения обратной диффузии ионов водорода через слизистую оболочку желудка.

Язвы и эрозии чаще развиваются у мужчин в возрасте от 17 до 34 лет и локализуются в основном в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Симптомы заболевания развиваются в срок от 3 дней до 1 года от начала приема препарата. Течение этих язв чаще острое, причем наиболее характерным осложнением является кровотечение. Кроме того, резерпин и его производные провоцируют обострение хронической пептической язвы [13].

Профилактика и лечение язв, вызванных резерпином, имеют свои особенности. Применение центральных холинолитиков, ганглиолитиков, прерывающих рефлекторную дугу в различных ее звеньях, не эффективно для предотвращения язвообразования при употреблении резерпина. В большинстве случаев желателен отказ от применения резерпина в лечении гипертоничес-

кой болезни, назначить ингибиторы протонной помпы (ИПП), антацидные препараты.

Хлорид калия также повреждает слизистую оболочку пищеварительного канала, обладает некротизирующим эффектом. При приеме плохо растворимых форм происходит их фиксация на слизистой оболочке с последующим химическим некрозом ее участков. Образующиеся дефекты могут быть поверхностными или глубокими и тоже осложняются кровотечением [13].

Кофеин стимулирует секрецию желудка и способствует возникновению язв желудка, которые чаще осложняются кровотечением и перфорацией. Язвы чаще возникают у людей, употребляющих кофе вне связи с едой и в больших количествах. Особенно опасно употребление необработанного кофе, содержащего повышенное количество гидрокситриптамида карбониевой кислоты.

Колхицин — этот алкалоид оказывает повреждающее действие вследствие своего токсического влияния на слизистую желудка. Особенно этот эффект выражен у пациентов с нарушением функции печени и почек. Механизм повреждения заключается в цитостатическом действии (нарушение деления клеток) на желудочный эпителий вследствие подавления полимеризации тубулина и изменения полярности эпителиальных клеток. Определяются многочисленные митозы, остановившиеся в метафазе. Следствием является снижение барьерной функции слизистой желудка и процессов регенерации.

Аналогичное ульцерогенное действие оказывает такое химическое вещество, как *фтор*. Хроническая интоксикация данным препаратом увеличивает частоту эрозивных поражений слизистой оболочки желудка и ДПК в 5–6 раз вследствие угнетения иммунной системы. Аналогичные изменения со стороны слизистой появляются у пациентов, длительное время принимающих лекарственные препараты, содержащие в своем составе кристаллы *алюминия, кальция и хлора* [13].

Часто пациенты, принимающие препараты железа, жалуются на дискомфорт в эпигастрии, тошноту, рвоту. Изменения со стороны слизистой желудка подтверждаются эндоскопически. Эндоскопическая картина представлена следующими проявлениями: очаговая гиперемия слизистой, эрозии, язвы, субэпителиальные геморагии. Микроскопическая картина представлена эрозиями, гиперплазией слизистой, вплоть до развития гиперпластических полипов. Поскольку железо является агрессивным веществом, которое действует на слизистую местно, то увеличение дозы препарата часто ведет к развитию ин-

фарктоподобных изменений вплоть до некроза слизистой желудка. Кристаллы железа повреждают верхний слой эпителия («инкрустируют» его), накапливаются в грануляционной ткани, собственной пластинке, клетках стромы, макрофагах и даже стенках сосудов. При специальной окраске на железо в слизистой желудка определяется золотисто-коричневый пигмент. Эти изменения необходимо дифференцировать от гранулярного сидероза, который обычно ассоциируется с системной перегрузкой железом или гемохроматозом. Отклонения в слизистой у пациентов, длительный срок принимающих препараты железа, обычно исчезают через 2–4 года после окончания приема его препаратов.

Ассоциированные с железом повреждения слизистой желудка могут быть обнаружены у пациентов с нарушениями желудочной моторики и даже у здоровых людей. Механизм таких изменений не до конца ясен, но, возможно, при «переполнении» каналов физиологического транспорта железа происходит накопление продуктов его окисления, которые и вызывают повреждение слизистой.

При кальцинозе слизистой желудка в антральном отделе под эпителием обычно обнаруживают наличие мелких темно-розовых и частично кальцифицированных кристаллов. Эти изменения, как правило, сопровождаются различной степенью гиперплазии ямочного эпителия и отеком слизистой. Кальциноз чаще обнаруживают у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию различных органов или у больных с хронической почечной недостаточностью, которые получают *алюминийсодержащие антациды* или *сукралфат*. J.K. Greenson et al. (1993) показали, что кристаллы при кальцинозе содержат алюминий, фосфор, кальций и хлор [25].

Компонент сорбитола — каэксалат, который раньше применяли для лечения гиперкалиемии при почечной недостаточности, приводит к повреждению верхних отделов пищеварительного тракта, а также к ишемическому колиту с некрозом слизистой толстой кишки. При этом определяются кристаллы на слизистой, а в ряде случаев их обнаруживают в экссудате язв и эрозий. Пациенты редко нуждаются в хирургическом лечении [13].

Химиотерапевтические средства (метамицин С, 5-фтор-2-деоксиуридин, флоксуридин) также вызывают изменения слизистой желудка. В ряде случаев бывает сложно дифференцировать лекарственные изменения от аденокарциномы. Химиопрепараты вызывают язвообразование, формирование атипичии эпителия преимущественно в основании желез. Более поздними изменениями

являются выраженная эозинофильная инфильтрация, вакуолизация и наличие большого количества многоядерных клеток. Аналогичные изменения могут быть выявлены в эндотелиальных клетках и фибробластах [13].

В литературе имеются сведения о прямой зависимости морфологических и функциональных повреждений желудка от стадии алкоголизма. Прием больших доз алкоголя может вызывать острый геморрагический эрозивный гастрит и дуоденит. В основе поражения слизистой оболочки желудка лежат нарушения микроциркуляции (резкое артериальное и артериолярное расширение, а также резкое венозное сокращение) и проницаемости; также отмечается дегенерация и поверхностная десквамация эпителия, расширение ворсин, отек слизистой желудка, нейтрофильная инфильтрация и интерстициальные геморрагии. Деструкция сосудов наблюдается преимущественно в железистой зоне слизистой оболочки, где в последующем образуются эрозии и язвы.

В возникновении изъязвлений слизистой оболочки желудка при длительном приеме алкоголя ведущую роль отводят снижению синтеза простагландина E₂ и торможению им секреции гликопротеинов желудочной слизи.

Клиническое течение, диагностика и лечение изъязвлений слизистой оболочки желудка и ДПК у пациентов, употребляющих алкоголь, не имеют существенных отличий. Учитывая относительно доброкачественное течение «алкогольных» эрозий и язв, такое осложнение, как кровотечение, развивается не часто, а перфорации не наблюдаются. Тяжесть состояния таких пациентов, как правило, обусловлена алкогольной интоксикацией.

Таким образом, знание осложнений медикаментозной терапии и особенностей их клинических проявлений способствует ранней диагностике и улучшению результатов лечения, снижению риска возникновения симптоматических гастродуоденальных язв при соблюдении профилактических мер.

Аутоиммунный атрофический гастрит (тип А) длительное время протекает с изолированным поражением фундального отдела желудка и с прогрессирующим угнетением кислой желудочной секреции, вплоть до ахлоргидрии и ахилии. Характерна гипергастринемия, развивающаяся по механизму отрицательной обратной связи. В крови у больных обнаруживают присутствие специфических аутоантител к антигенным детерминантам обкладочных клеток желудочных желез, а в некоторых случаях — и к внутреннему фактору Касла. Этим объясняется частое (40%)

сочетанное течение ХГ типа А с анемией Аддисона-Бирмера. Предполагают, что блокада кислой желудочной секреции при ХГ типа А обусловлена наличием аутоантител непосредственно к протонному насосу париетальных клеток. Цитотоксичность париетальноклеточных аутоантител объясняют их способностью к связыванию компонента, а прогрессирующий характер атрофии слизистой — с наличием наследственных детерминант [15].

Химический реактивный ХГ (тип С) связан с токсическим воздействием на слизистую желудка различных химически активных веществ: желчных кислот и лизолецитина при дуоденогастральном рефлюксе, некоторых лекарственных средств (см. выше) и химических агентов (фторсодержащих соединений и др.). Под влиянием повреждающего действия на слизистую желудка химически активных веществ происходит дегрануляция тучных клеток, повышение сосудистой проницаемости, гиперемия и воспалительный отек слизистой, пролиферация гладкомышечных элементов, в дальнейшем прогрессирует атрофический процесс, появляются очаги кишечной метаплазии в слизистой желудка. После резекции желудка или гастрэктомии развивается рефлюкс-гастрит культи оперированного желудка, возможно появление гиперпластических полипов [15, 17, 18].

Выделяют также особые формы ХГ: лимфоцитарный, гранулематозный, эозинофильный, ра-

диационный и инфекционный (исключая *H. pylori*), но их частота не превышает 1 %.

Достоверным диагнозом ХГ является морфологический диагноз. Во всех случаях, когда эндоскопически выявляют изменения типа ХГ, гастроскопия обязательно должна быть дополнена многоточечной прицельной биопсией, как минимум, из 5 участков слизистой желудка: 2 — из антрума, 1 — из области угла желудка и 2 — из тела желудка [12, 15].

В настоящее время в мире наиболее распространена Сиднейская классификационная система ХГ [30] (рис. 2).

Я.С. Циммерман (2008, 2009) [15, 16] предлагает присоединить к «префиксу», «корню» и «суффиксу» «флексию» (окончание), которую тоже целесообразно включать в диагноз и которая бы отражала функциональную характеристику заболевания:

- 1) ХГ с сохраненной (и повышенной) секрецией;
- 2) ХГ с секреторной недостаточностью (умеренной, выраженной, тотальной).

Для унификации гистологических заключений по материалам гастробиопсий разработана визуально-аналоговая шкала (рис. 3), позволяющая значительно снизить субъективность оценки морфологических изменений. В шкале указаны эталоны полуколичественной оценки гистоморфологической картины слизистой желудка при ХГ: лимфоплазмозитарной и нейтрофильной инфильтрации; степени атрофии и кишечной ме-

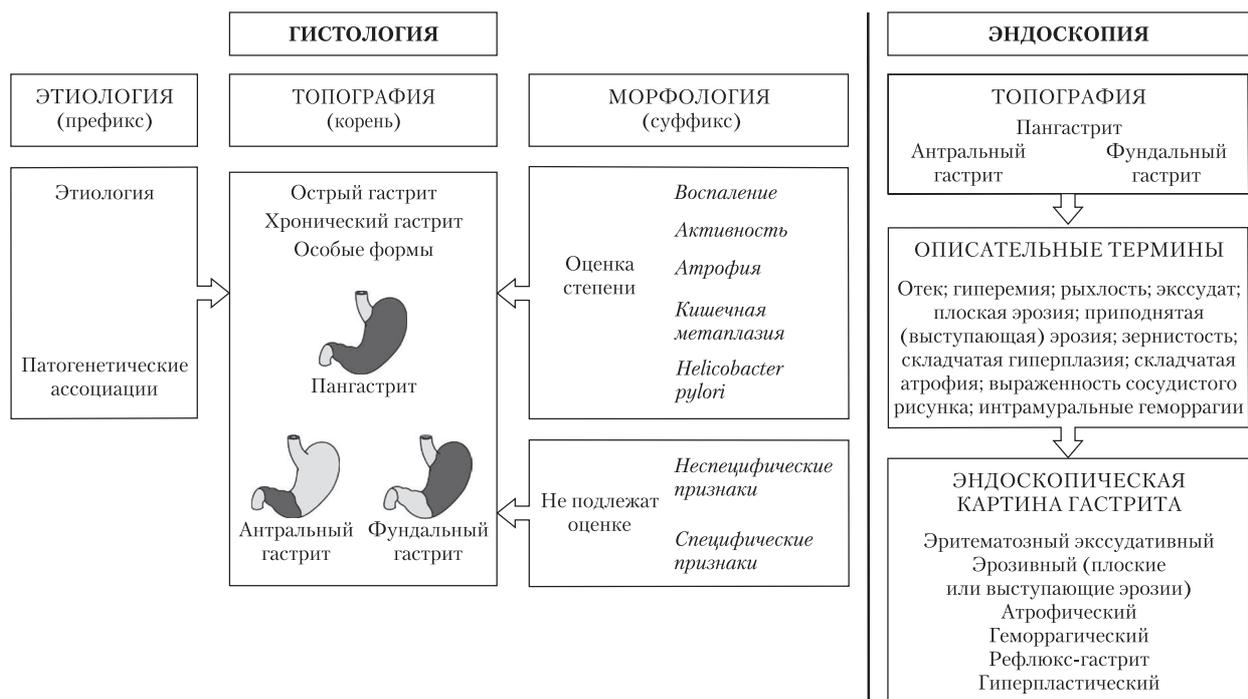


Рис. 2. Сиднейская классификационная схема ХГ (по А. Forbes et al., 2005 [21])

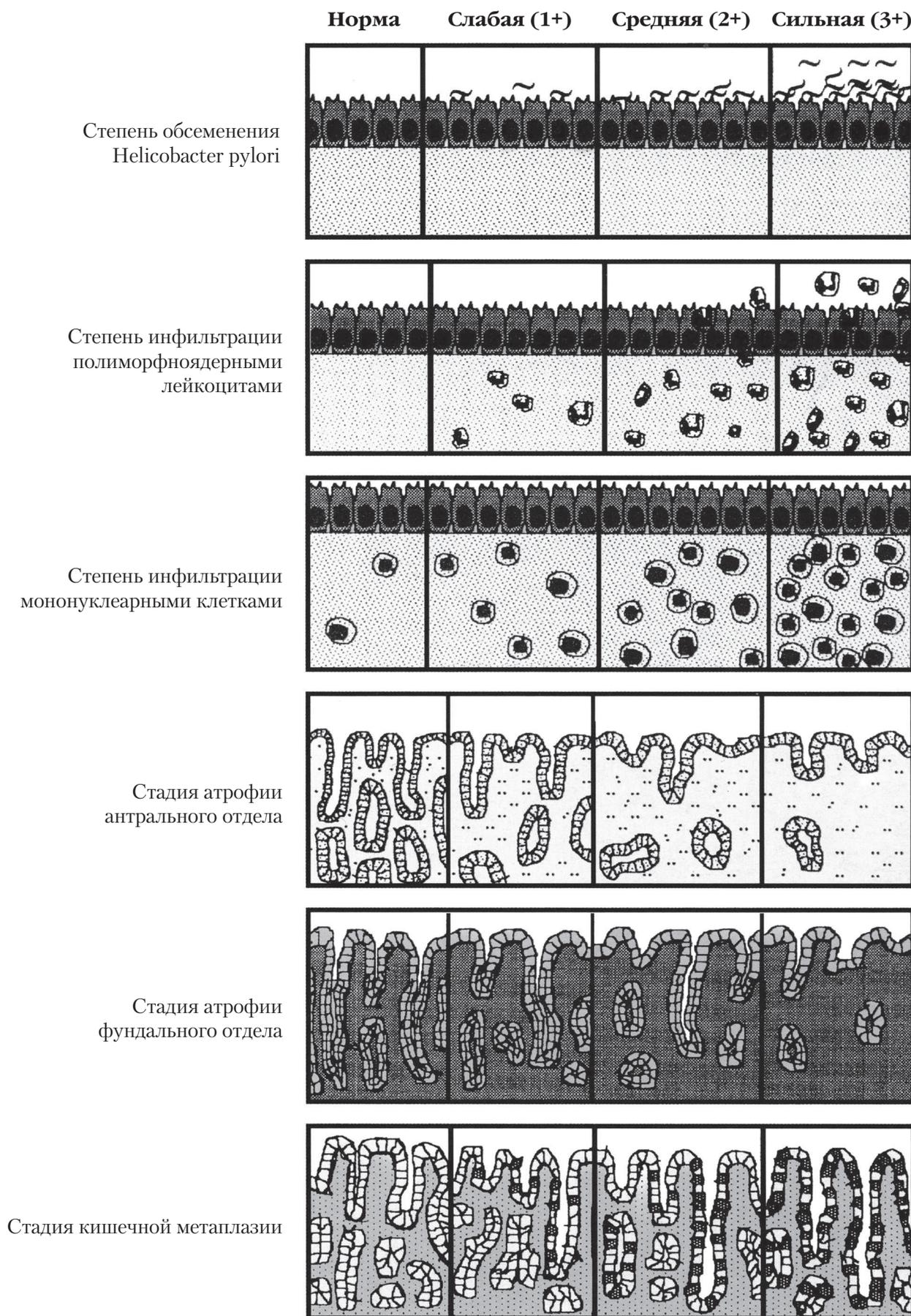


Рис. 3. Полуколичественная шкала для оценки морфологических изменений и степени контаминации слизистой желудка *H. pylori* (по M. F. Dixon et al., 1996 [23])

таплазии, а также выраженности контаминации слизистой *H. pylori* [22].

В настоящее время разработана новая классификация ХГ, получившая название OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [29], в которой применяется оценка гистологической выраженности атрофии и воспаления в антральном отделе (3 биоптата) и теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей — стадии и степени ХГ. Кроме того, была предложена новая визуально-аналоговая шкала определения стадии гастрита. Эта новая классификация была адаптирована для практики в России, где была предложена диагностическая таблица-шаблон [1]. Однако эти классификации еще не вошли широко в клиническую практику.

В.В. Чернин (2006) выделяет три патогенетических варианта ХГ [18] (табл. 1).

Патогенез болей при ХГ сложен. В их развитии придается значение влиянию самой пищи на воспаленную слизистую, повышению чувствительности желудка к действию пищевых раздражителей или снижению «пищевой толерантности», пищевой аллергии, активации кислотно-пептического фактора, нарушению моторной и эвакуаторной функции, сосудистым расстройствам, приводящим к ишемии органов. Не исключена роль повышения тонуса блуждающего нерва и чувствительности интерорецепторов, гипергастр-

ринемии и гипергистаминемии, неадекватного выделения инсулина на прием пищи с развитием гипогликемии [4, 10]. Следует отметить, что ведущий механизм возникновения болей неодинаков у разных больных. Это подтверждается тем, что у одних больных боль купируется антацидами, приемом внутрь раствора новокаина, у других — внутривенным введением глюкозы, назначением миотропных спазмолитиков, нитроглицерина, блокаторов М-холинорецепторов, H₂-гистаминовых рецепторов [17, 18].

У больных с распространенным атрофическим гастритом с выраженной секреторной недостаточностью с большим постоянством имеют место сегментарные вегетативные расстройства. Они могут проявляться симптомами раздражения солнечного сплетения (соляралгией), пограничного ствола слева и справа, кожной гиперестезией в зонах Захарьина—Геда. Особенно тяжело является солярный синдром [17, 18].

В классификациях прошлых лет выделяли особые формы ХГ (ригидный антрум-гастрит, гигантский гипертрофический гастрит (болезнь Менетрие), полипозный гастрит и эрозивно-геморрагический гастрит). В настоящее время с учетом этиологии, патогенеза, морфологической характеристики, клинических проявлений и течения заболеваний их выделяют в отдельные формы и не связывают с ХГ [17, 18].

Таблица 1. Патогенетические варианты хронического гастрита (по В.В. Чернину, 2006 [18])

Первый	Второй	Третий
↓	↓	↓
Превалирование общего и в системе органов пищеварения парасимпатического тонуса нервной системы	Отсутствие смещения общего и в системе пищеварения вегетативного тонуса (эйтония)	Симпатическая направленность общего и в системе пищеварения вегетативного тонуса
↓	↓	↓
Редкая раздражение солнечного сплетения или левого пограничного симпатического ствола	Частое сочетание раздражения солнечного сплетения, левого и правого пограничного симпатического ствола, кожной гиперестезии в зонах Захарьина—Геда на уровне сегментарной иннервации желудка	Почти постоянное сочетание сегментарных расстройств вегетативной нервной системы в виде раздражения солнечного сплетения, левого и правого пограничного симпатического ствола, кожной гиперестезии в зонах Захарьина—Геда
↓	↓	↓
Относительная гипоацетилхолинемия	Абсолютная гипоацетилхолинемия	Абсолютная гипоацетилхолинемия
↓	↓	↓
Снижение мочевой экскреции катехоламинов за счет адреналина	Умеренное снижение мочевой экскреции катехоламинов за счет норадrenalина	Нормальная мочевая экскреция катехоламинов
↓	↓	↓
Абсолютная гипергистаминемия	Нормогистаминемия	Абсолютная гипогистаминемия
↓	↓	↓
Неатрофический, преимущественно антральный гастрит с сохраненной или повышенной секреторной и моторной функциями желудка	Очаговый атрофический гастрит с умеренным снижением секреторной и моторной функций желудка	Распространенный атрофический гастрит с выраженной секреторной недостаточностью и гипомоторным дискинезом желудка

В клинике ХГ обычно преобладает диспепсия, но в ряде случаев больные жалуются на абдоминальную боль.

При ХГ пальпаторная болезненность обычно диффузная, локальной резистентности брюшной стенки нет, а мышечный валик не прощупывается.

При солярном синдроме у больных ХГ развиваются боли, чаще локализующиеся около пупка и в эпигастриальной области, иррадиирующие в различных направлениях, нередко носящие опоясывающий характер. Они могут быть пульсирующими, сверлящими, жгучими, острыми, тупыми или приступообразными, нередко усиливающимися в положении лежа на спине, стоя, при тряской езде, физической нагрузке [17, 18].

Боли при ХГ имеют различную характеристику в зависимости от патогенетических вариантов заболевания, выделенных В.В. Черниным [18] (см. выше). Эти отличия представлены в табл. 2.

Основным направлением лечения *H. pylori*-ассоциированного ХГ является эрадикационная терапия.

Показания к проведению эрадикации *H. pylori* (категория 1 согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса III) [28]:

- ЯБ желудка и ДПК в стадии обострения или ремиссии, включая осложненную ЯБ;
- МАЛТома;
- атрофический гастрит;
- состояние после резекции желудка по поводу рака;
- пациенты первой степени родства с больными раком желудка;
- желание пациента после подробной консультации с врачом.

Кроме того, проведение эрадикации *H. pylori* считают целесообразным (категория 2):

- у пациентов с функциональной диспепсией, инфицированных *H. pylori*;

- при длительной поддерживающей терапии ИПП у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью при подтверждении наличия *H. pylori* с целью регрессии *H. pylori*-индуцированного атрофического гастрита;
- при длительной терапии НПВП в случае подтверждения наличия *H. pylori* с целью профилактики язвы и/или кровотечения;
- у пациентов с идиопатической тромбоцитопенией и необъяснимой железодефицитной анемией при подтверждении наличия *H. pylori*.

Проведение эрадикации *H. pylori* у этих категорий пациентов — мероприятие, дающее не только прогнозируемый клинический и профилактический результат, но и экономически обоснованное [3, 28].

Согласно рекомендациям Маастрихтского консенсуса III (2005), эрадикационная терапия *H. pylori*-ассоциированных заболеваний должна базироваться на данных о резистентности *H. pylori* к кларитромицину и метронидазолу в данном регионе.

В качестве терапии первой линии рекомендуются схемы [28]:

- ИПП в стандартной дозе 2 раза в сутки или ранитидин висмута цитрат 400 мг 2 раза в сутки;
- кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки;
- амоксициллин 1000 мг 2 раза в сутки или метронидазол 500 мг 2 раза в сутки.

На практике эффективным и удобным препаратом амоксициллина является «Флемоксин Солютаб». Преимущества препарата [7]:

1. Эффективность:
 - особая форма выпуска, позволяющая быстро создать эффективную концентрацию антибиотика непосредственно в зоне обитания *H. pylori*;
 - бактерицидный механизм действия;
 - стабильно низкая резистентность *H. pylori* к амоксициллину;

Таблица 2. Особенности абдоминального болевого синдрома при различных патогенетических вариантах ХГ (по В.В. Чернину, 2006 [18])

Показатель	I вариант	II вариант	III вариант
Локализация	Эпигастрий и левое подреберье	Эпигастрий и оба подреберья	Эпигастрий, подреберья, околопупочная зона
Наличие иррадиации	Отсутствует	У большинства	У всех
Зона иррадиации	Отсутствует	Оба или правое подреберье	Подреберья и все отделы живота
Возникновение	Натощак и после еды	В течение часа после еды	Непосредственно после еды
Преимущественная частота эпизодов	2–3 раза в сутки	2 раза в сутки	2–3 раза в сутки
Длительность	Кратковременные, от 0,5 до 1 ч	От 0,5 до 1 ч и более	Несколько часов и постоянные
Характер	Жгучий, тупой, распирающий	Тянущий, саднящий, ноющий	Тянущий, разъедающий, режущий

- устійчивість в кислої середі.
- 2. Низька частота побічних ефектів:
- мінімальний ризик розвитку дисбактеріоза завдяки високому рівню всасування з кишечника (93 % від прийнятої дози).
- 3. Зручність використання і вигідні фармако-економічні показателі:
- особа форма таблетки, яку можна проглотити цілком, розжувати або розчинити в воді з утворенням приємного сиропу-суспензії;
- різні дозування і економічна упаковка.

Лікарська форма «Флемоксин солютаб» дозволяє суттєво підвищити ефективність амоксициліну за рахунок кращої біодоступності препарату, знизити кількість побічних ефектів, пов'язаних з його прийомом, підвищити зручність прийому. При попаданні в воду або шлунковий сік таблетка «Флемоксина солютаба» менше ніж за 1 мин рівномірно розчиняється. Препарат рідко викликає побічні ефекти з боку травного каналу, оскільки в просвіті кишечника залишається не більше 7 % від прийнятої дози, тоді як при капсульованих формах — 30 % [7].

Антихелікобактерну терапію з використанням кларитромицину відносять до схеми вибору, якщо первинна резистентність *H. pylori* до кларитромицину в регіоні становить менше 15–20 %.

Використання метронідазолу вважають обґрунтованим, якщо рівень резистентності *H. pylori* до метронідазолу в даному регіоні менше 40 %.

Продовжительність антихелікобактерної терапії повинна становити мінімум 7 днів. При використанні 7-денних схем першої лінії показателі ерадикації *H. pylori* становлять 88–95 %, а частота щорічних рецидивів дуоденальних язв знизюється в середньому до 4,5 %, шлункових — до 5,7 %.

14-денний режим лікування має незначительне переважання в ефективності ерадикації *H. pylori* порівняно з 7-денним (ефективність вище на 9–12 %), однак підвищує кількість небажаних лікарських реакцій і вартість терапії [3, 28].

Довготривале використання в схемах антихелікобактерної терапії одних і тих же антибіотиків сприяє розвитку устійчивості *H. pylori* до них. Встановлено, що формування антибіотикорезистентності мікроорганізму може призводити до різкого зниження частоти успішної ерадикації: з 80–90 до 30–60 % [5]. За літературними даними, в Україні в 2006 г. устійчивість *H. pylori* у дорослих становила: до дії метронідазолу — 100 %, тетрацикліну —

57,9 %, кларитромицину — 27,4 %, амоксициліну — була близька до нуля [2, 32].

Традиційно до способів підвищення ефективності ерадикаційної терапії відносять подовження термінів лікування, збільшення дози використовуваних антибіотиків і використання нових антибіотиків. Однак ці методи мають ряд недоліків. Подовження термінів лікування і збільшення дози антибіотиків призводить до зниження рентабельності терапії і підвищенню ризику розвитку побічних ефектів, тоді як ефективність ерадикації зростає всього на 9–12 % порівняно з 7-денною схемою лікування [19]. Як основні антибіотики резерву, рекомендовані для альтернативного використання в схемах антихелікобактерної терапії, виступають препарати нітрофуранового ряду, фторхінолони (левофлоксацин), макроліди (джозамицин). Однак і цей шлях, ймовірно, не є виправданим з стратегічних позицій: використання нових антибіотиків в схемах ерадикації є лише тимчасовим рішенням проблеми, тобто при їх використанні впродовж кількох років висока ймовірність розвитку устійчивості *H. pylori* до цих препаратів. Крім того, застосування такої так званої терапії порятунку, зокрема, з використанням левофлоксацину, за деякими даними, не призводить до значущого збільшення показників ерадикації [2, 20, 31].

Одним з оптимальних способів удосконалення лікування хворих є розробка схем терапії, що включають препарати, до яких не існує первинної і не розвивається придбанної устійчивості мікроорганізму [2].

В зв'язі з цим в схемах терапії першої лінії згідно з Маастрихтським консенсусом III є цільовим є включення препаратів на основі висмута, зокрема, «Де-Нола», до первинної і вторинної резистентності *H. pylori* до яких відсутній, і при використанні яких не проявляються такі побічні ефекти, як антибіотикосоціювана діарея і дисбіоз кишечника [20]. Крім того, отримані дані свідчать про те, що «Де-Нол» має властивості кишечного антисептика і сприятливо впливає на стан кишечної екології [2, 11].

Відмінними рисами висмутсодержачих препаратів, що визначають їх унікальність, є власна протимікробна активність щодо *H. pylori*, ефективність в відношенні до вегетативних, так і коккових форм мікроорганізму; гастропротекторна дія; посилення синтезу ендогенних простагландинів в слизовій оболонці шлунка; стимуляція секреції

ции бикарбонатов и слизи эпителием желудка; обеспечение накопления эпидермального фактора роста в зоне поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны; отсутствие антисекреторных и антикислотных свойств, а следовательно, влияния на рН в желудке, что обеспечивает сохранение бактерицидной функции желудочного сока и предупреждает развитие феномена «рикошета»; замедление процессов всасывания некоторых антибиотиков (тетрациклин, амоксициллин), что способствует повышению их концентрации в желудочном содержимом; отсутствие абсорбции из пищеварительного канала; устранение клинических признаков кишечной диспепсии (урчание, вздутие живота, боли в животе, нарушения стула); предупреждение прогрессирования дисбиоза кишечника и восстановление оптимального качественного и количественного состава кишечной микрофлоры за счет свойств кишечного антисептика; редкое развитие побочных эффектов. Кроме того, доказано, что висмута трикалия дицитрат обладает низкими значениями минимальной подавляющей концентрации по отношению к *H. pylori*; образует комплекс с белками бактериальной стенки и вызывает деграцию бактерии; блокирует адгезию *H. pylori* к эпителиоцитам и подвижность бактерии; подавляет активность уреазы, каталазы и фосфолипаз *H. pylori* [2, 7].

Важное преимущество «Де-Нола» заключается в способности воздействовать на все звенья патогенеза ХГ. На ранних стадиях атрофии схемы на основе препаратов висмута не только осуществляют эффективную эрадикацию, но и делают это, не вмешиваясь в нормальную физиологию желудка, то есть не снижают и без того пониженную кислотность у пациентов с атрофией. На более выраженных стадиях атрофии, когда, как правило, количество *H. pylori* мало, «Де-Нол» стимулирует репаративные процессы в слизистой, что может приводить к обратному развитию атрофии. Висмут проявляет антиоксидантные свойства, связывая свободные радикалы кислорода и препятствуя тем самым и непосредственному повреждению слизистой, и мутагенному действию на ДНК клетки, что является профилактикой ulcerогенеза и рака желудка [14].

По данным российских авторов, «Де-Нол» признан наиболее эффективным и безопасным из висмутсодержащих препаратов [9]. Средняя концентрация висмута в крови после курсового лечения не превышает 3–58 мкг/л (уровень токсичности превышает 100–500 мкг/л). В течение многих лет использования в Украине и в мире не было зарегистрировано ни одного случая осложнений или возникновения заболева-

ния, связанного с использованием традиционной дозировки [7].

В связи с вышеизложенным Маастрихтские рекомендации ИП большое внимание уделяют схеме лечения, основанной на препарате висмута, — квадротерапии. Четырехкомпонентная схема лечения включает ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/трикалия дицитрат в дозе 120 мг 4 раза в день + метронидазол в дозе 500 мг 3 раза в день + тетрациклин в дозе 500 мг 4 раза в день. В Маастрихтских рекомендациях ИП квадротерапия на основе препарата висмута позиционируется одновременно как альтернативная терапия первой линии и как предпочтительный выбор терапии второй линии в случае персистенции *H. pylori* после первой неудачной попытки лечения (например, тройной терапии) [7].

Согласно четвертому Московскому соглашению «Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *H. pylori* заболеваний», принятому X съездом Научного общества гастроэнтерологов России 5 марта 2010 г., для проведения **первой линии** антихеликобактерной терапии при ЯБ желудка и ДПК, а также при ХГ рекомендуют следующие схемы [14].

Первый вариант. Один из ИПП в стандартной дозировке (омепразол — 20 мг, лансопразол — 30 мг, пантопразол — 40 мг, эзомепразол — 20 мг, рабепразол — 20 мг 2 раза в день) и амоксициллин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) или джозамицином (1000 мг 2 раза в день), или нифурателем (400 мг 2 раза в день) в течение 10–14 дней.

Второй вариант (четырёхкомпонентная терапия). Препараты, используемые при первом варианте (один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин в сочетании с кларитромицином или джозамицином, или нифурателем) с добавлением четвертого компонента — висмута трикалия дицитрата в дозе 120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день продолжительностью 10–14 дней.

Третий вариант (при наличии атрофии слизистой оболочки желудка с ахлоргидрией, подтвержденной при рН-метрии). Амоксициллин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в день) или джозамицином (1000 мг 2 раза в день), или нифурателем (400 мг 2 раза в день), и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10–14 дней.

Примечание. При сохранении язвенного дефекта, по результатам контрольной эзофагогаст-

родуоденоскопии, на 10–14-й день от начала лечения, рекомендовано продолжить цитопротективную терапию висмута трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) в течение 2–3 недель. Пролонгированная терапия висмута трикалия дицитратом показана также с целью улучшения качества послеязвенного рубца и скорейшей редукции воспалительного инфильтрата.

Четвертый вариант (рекомендуется только пожилым больным и в ситуациях, при которых полноценная антихеликобактерная терапия невозможна):

а) один из ИПП в стандартной дозировке в сочетании с амоксициллином (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) и висмута трикалия дицитратом (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) в течение 14 дней;

б) висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день в течение 28 дней. При наличии болевого синдрома — короткий курс ИПП.

Пятый вариант (при наличии поливалентной аллергии к антибиотикам или отказе больного от антибактериальной терапии). Один из ИПП в стандартной дозировке в сочетании с 30 % водным раствором прополиса (100 мл 2 раза в день натошак) в течение 14 дней.

Вторая линия антихеликобактерной терапии проводится при отсутствии эрадикации *H. pylori* после лечения больных одним из вариантов терапии первой линии [14].

Первый вариант (классическая квадротерапия). Один из ИПП в стандартной дозировке, висмута трикалия дицитрат по 120 мг 4 раза в день, метронидазол по 500 мг 3 раза в день, тетрациклин по 500 мг 4 раза в день в течение 10–14 дней.

Второй вариант. Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день) в сочетании с нитрофурановым препаратом: нифурателем (400 мг 2 раза в день) или фуразолидоном (100 мг 4 раза в день), и висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день или 240 мг 2 раза в день) продолжительностью 10–14 дней.

Третий вариант. Один из ИПП в стандартной дозировке, амоксициллин (500 мг 4 раза в день или 1000 мг 2 раза в день), рифаксимин (400 мг 2 раза в день), висмута трикалия дицитрат (120 мг 4 раза в день) в течение 14 дней.

Согласно Московскому соглашению при отсутствии эрадикации *H. pylori* после лечения препаратами второй линии рекомендуется подбор терапии только после определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [14].

В случае неэффективности эрадикационных схем первой и второй линии согласно Маастрихт-

скому консенсусу III практический врач может использовать резервные схемы эрадикации *H. pylori* [28]:

- амоксициллин (по 750 мг 4 раза в день) + ИПП (в 4-кратных дозах) в течение 14 дней;
- замена метронидазола в схеме квадротерапии фуразолидоном (в дозе 100–200 мг 2 раза в день);
- применение в комбинации с ИПП и амоксициллином рифабутин (в дозе 300 мг в день) или левофлоксацин (в дозе 500 мг в день);
- определение индивидуальной чувствительности к антибиотикам.

Для повышения эффективности эрадикационной терапии Я.С. Циммерман (2009) считает важным выполнение следующих условий [15]:

1. В показаниях для эрадикационной терапии следует оставить только группу заболеваний категории I (настоятельно рекомендуется), исключив из нее *H. pylori*-негативные формы ЯБ.

2. Повысить нижний порог эффективной эрадикации *H. pylori* с 80 % по меньшей мере до 90 %, чтобы уменьшить потенциальный риск дальнейшей селекции резистентных и цитотоксических штаммов *H. pylori*.

3. Помимо стандартных схем эрадикации *H. pylori*, рекомендованных Маастрихтским консенсусом, шире использовать наиболее эффективные из альтернативных схем, в том числе, рекомендованные четвертым Московским соглашением.

4. При выявлении независимых предикторов неэффективной эрадикации *H. pylori* (возраст старше 50 лет, курение, высокая плотность контаминации слизистой желудка *H. pylori*, наличие *H. pylori* в ротовой полости) начинать лечение сразу же с квадротерапии или с альтернативных схем эрадикации *H. pylori*.

5. Для уменьшения побочных эффектов антибактериальной терапии и улучшения ее результатов включать в схемы лечения про-, пребиотики и гастропротекторы.

6. При возможности до начала курса лечения определять чувствительность штаммов *H. pylori*, выделенных из слизистой желудка, к антибиотикам, включенным в схемы эрадикации.

Мы согласны с этими рекомендациями, т. к. они совершенно обоснованы.

Завершить статью хочу словами французского философа-гуманиста М. Монтеня: «Истинное слишком просто, но идти к нему надо всегда через сложное», то есть, чтобы диагностировать и лечить такое, на первый взгляд, простое заболевание, как ХГ, нужно много знать и иметь достаточный практический опыт.

Список літератури

1. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая классификация хронического гастрита // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Рос. общества патологоанатомов.— Самара, 2009.— Т. 1.— С. 5—8.
2. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2009.— № 6.— С. 116—121.
3. Дехнич Н.Н., Козлов С.Н. Антисекреторная терапия в гастроэнтерологии.— М.: Гэотар-Медиа, 2009.— 128 с.
4. Джулай Г.С., Воробьев С.А. Мегалобластные анемии и морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у больных пожилого возраста // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 5.— С. 137—138.
5. Диагностика, профилактика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*-инфекцией: Пособие для врачей / А.Б. Жебрун, В.А. Александрова, Л.Б. Гончарова, Е.И. Ткаченко.— СПб., 2002.— 44 с.
6. Дроздов В.Н. Гастропатии, вызванные НПВП: патогенез, профилактика и лечение // *Consilium Medicum*.— 2005.— № 1 (прилож.).— С. 3—6.
7. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз: Пособие для врачей.— М.: РГА, 2009.— 23 с.
8. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз.— М.: Медпрактика-М, 2003.— 412 с.
9. Калинин А.В. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам и пути ее преодоления. Место Де-Нола в современных схемах эрадикационной терапии // *Тер. архив*.— 2001.— № 8.— С. 73—75.
10. Миллер Д.А. Состояние микроциркуляции у больных хроническим гастритом в зависимости от выраженности обострения и морфологической его формы // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.*— 2002.— № 4.— С. 25—29.
11. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника (рекомендации для практических врачей).— М., 2008.— 34 с.
12. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Хронический гастрит: достижения и проблемы последнего десятилетия // *Клин. медицина*.— 2005.— № 1.— С. 54—59.
13. Пономарев А.А., Куликов Е.П. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.— Рязань: Узорочье, 2003.— 343 с.
14. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение. Приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 г.).— М., 2010.— 11 с.
15. Циммерман Я.С. Актуальные проблемы клинической гастроэнтерологии: Клинические очерки.— Пермь: Б. и., 2008.— 360 с.
16. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология.— М.: Гэотар-Медиа, 2009.— 416 с.
17. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей.— М.: Мед. информ. агентство, 2010.— 528 с.
18. Чернин В.В. Хронический гастрит.— Тверь: Триада, 2006.— 304 с.
19. Шептулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3»: по материалам Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале и Европейской недели гастроэнтерологов в Копенгагене // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2006.— № 2.— С. 88—91.
20. Эрадикационная терапия, включающая пробиотики: консенсус эффективности и безопасности / Е.И. Ткаченко, Е.Б. Авалуева, Ю.П. Успенский и др. // *Клин. питание*.— 2005.— № 1.— С. 14—20.
21. Atlas of clinical gastroenterology / A. Forbes, J.J. Misiewicz, C.C. Compton [et al.].— 3rd ed.— Edinburgh et al.: Elsevier Mosby, 2005.— 358 p.
22. Chronic pancreatitis: novel concepts in biology and therapy / Ed. M. W. Buchler et al.— Berlin et al.: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2002.— 614 S.
23. Classification and grading of gastritis / M.F. Dixon, R. Genta, G. Yardley et al. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 1996.— Vol. 20.— P. 1161—1181.
24. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // *Cancer Res.*— 1988.— Vol. 48.— P. 3554—3560.
25. Gastric mucosal calcinosis. Calcified aluminium phosphate deposits secondary to aluminium-containing antacids or sukralfate therapy in organ-transplant patients / G.K. Greenson, S.B. Trinidad, S.A. Pfell et al. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 1993.— Vol. 17.— P. 45—50.
26. Gastritis increased resistance to aspirin-induced mucosae injury via COX-2 — mediated lipoxin synthesis / M. Souza, D. de Lima, S. Zamuner et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2003.— Vol. 285, N 1.— P. 54—61.
27. Kruis W., Haddad A., Phillips S.F. Chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids alter motility and fluid transit in the canine ileum // *Digestion*.— 1986.— Vol. 34.— P. 185—195.
28. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection // *Eur. Gastroenterol. Review*.— 2005.— P. 59—62.
29. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario et al. // *Dig. Liver Dis.*— 2008.— Vol. 40, N 8.— P. 650—658.
30. The Sydney system: a new classification of gastritis 9th Congress of Gastroenterology / J.J. Misiewicz, G.N.Y. Tytgat, C.S. Goodwin et al. // Working party reports.— 1990.— P. 1—10.
31. Third-line rescue therapy with levo oxacin after two *Helicobacter pylori* treatment failures / J.P. Gisbert, M. Castro-Fernandez, F. Bermejo et al. // *Am. J. Gastroenterology*.— 2006.— Vol. 101.— P. 243—247.
32. Vdovychenko V., Demydova A. Dynamics of *Helicobacter pylori* strains resistance to antibiotics and prognosis of the effectiveness of peptic ulcer treatment of Lviv province residents // Abstracts of 15th European Gastroenterology week.— 27—31 October 2007.— OP-G-152.
33. Ventura P. A double-blind controlled trial of the efficacy and safety of taurohyodeoxycholic acid in the treatment of dyspeptic disturbances associated with gallstones or other hepatic disorders // *Clin. Drug Invest.*— 1996.— Vol. 11.— P. 77—83.

Н.Б. Губергітц

Хронічний гастрит: наскільки це просто?

У статті викладено сучасні уявлення про етіологію, патогенез хронічного гастриту. Проаналізовано сучасну класифікацію, клінічні вияви. Особливу увагу приділено лікуванню різних варіантів хронічного гастриту.

N.B. Gubergits

Chronic gastritis: how much is it easy?

The article present modern concepts of etiology, pathogenesis of chronic gastritis. The currently used classification and clinical manifestations have been analyzed. The special attention is paid on the treatment of diverse variants of chronic gastritis.

Контактна інформація

Губергітц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 3 червня 2010 р.