

Современная стратегия ведения пациента с предраковыми заболеваниями желудка: диагностические подходы и терапевтические возможности

Е. А. Лялюкова, Л. Б. Лазебник

Несмотря на успехи в области диагностики и лечения, рак желудка остается серьезной проблемой в мировом масштабе, занимая пятое место по уровню заболеваемости и третье — в структуре смертности от онкологических заболеваний [1–2]. Самые высокие показатели отмечаются в странах Восточной и Центральной Азии, Латинской Америки, самые низкие — в Северной Америке. В Восточной Азии заболеваемость раком желудка составляет 32,1 на 100 000 у мужчин, 13,2 — у женщин, в Южной Корее — 57,8 и 23,5 на 100 000, в Японии 40,7 и 16,0 на 100 000 для мужчин и женщин соответственно [1–2]. Наименьшая заболеваемость наблюдается в Соединенных Штатах (5,5 на 100 000 у мужчин; 2,8 у женщин) [1]. Россия относится к странам с умеренным риском рака желудка, наряду с Португалией, Сингапуром, Эстонией. В 2018 г. в структуре заболеваемости удельный вес опухолей желудка составил 20,4 на 100 000 населения у мужчин и 8,8 на 100 000 населения у женщин [3]. Улучшение эпидемиологической ситуации по раку желудка наблюдается, как правило, в странах, где разработаны профилактические мероприятия, высокий уровень осведомленности населения и длительное время существуют национальные программы ведения пациентов с предраковыми заболеваниями и скрининга [4].

Целью представленного обзора является обобщение существующих международных рекомендаций по ведению пациентов с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией и дисплазией желудка.

В 2012 г. Европейским обществом гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейской группой по изучению *Helicobacter pylori* и микробиоты (EHMSG), Европейским обществом патологов (ESP) и Португальским обществом гастроинтестинальной эндоскопии (SPED) были разработаны первые международные рекомендации по лечению предраковых состояний и изменений желудка (MAPS). В 2019 г. опубликована обновленная версия рекомендаций под названием MAPS II [4]. Данные рекомендации были представлены на рассмотрение в разных странах.

Рак желудка — злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителия слизистой оболочки желудка, которая представлена гетерогенной группой новообразований. Различные формы имеют свои специфические характеристики, знание которых позволит оптимизировать диагностику рака желудка на ранних стадиях. На основе гистологических характеристик рак желудка может быть представлен: кишечным типом (строение опухоли сходно с раком кишки, характерны отчетливые железистые структуры, состоящие из высокодифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щеточной каемкой); диффузным типом (опухоль представлена слабо организованными группами или одиночными клетками с большим содержанием муцина (перстневидные клетки), характерен диффузный инфильтративный рост) и смешанным типом (в опухоли присутствуют участки и кишечного, и диффузного типа) [5]. Дифференцированный тип чаще встречается у пожилых мужчин и развивается медленно, тогда как диффузный тип чаще встречается у женщин более молодого возраста и имеет худший прогноз [5].

Обзор представленных рекомендаций не распространяется на наследственный/семейный диффузный рак желудка, для которого разработаны специальные рекомендации [6].

Аденокарцинома желудка кишечного типа представляет собой окончательный исход последовательности «воспаление — атрофия — метаплазия — дисплазия — карцинома», известной как каскад Корреа [7–11].

Рекомендация 1 (MAPS II). Пациенты с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией подвержены риску развития аденокарциномы желудка (высокий уровень доказательности) [4].

Хронический атрофический гастрит и кишечную метаплазию (KM) рассматривают как предраковые состояния, поскольку они сами по себе связаны с риском развития рака желудка и на их фоне возможно развитие дисплазии и аденокарциномы [7–11].

Рекомендация 2 (MAPS II). Гистологически подтвержденная кишечная метаплазия — наиболее надежный маркер атрофии слизистой оболочки желудка (высокий уровень доказательности) [4].

Рекомендация 3 (MAPS II). Необходимо выявлять пациентов с гастритом на поздних стадиях, т. е. с атрофией и (или) кишечной метаплазией, влияющей на слизистую оболочку как антрального отдела желудка, так и тела желудка, поскольку считается, что они подвержены более высокому риску развития аденокарциномы желудка (умеренный уровень доказательности, сильная рекомендация).

Рекомендация 4 (MAPS II). Дисплазию тяжелой степени и инвазивную карциному следует рассматривать как исходы, которые необходимо предотвратить при лечении пациентов с хроническим атрофическим гастритом или

кишечной метаплазией (умеренный уровень доказательности, сильная рекомендация).

Рекомендация 5 (MAPS II). У пациентов с эндоскопически определяемыми патологическими изменениями, указывающими на дисплазию легкой или тяжелой степени или карциному, следует определить стадию заболевания и начать лечение (высокий уровень доказательности, сильная рекомендация).

Рекомендация 6 (MAPS II). Эндоскопия высокого разрешения в сочетании с хромоэндоскопией (ХЭ) более эффективна, чем эндоскопия высокого разрешения в белом свете, при диагностике предраковых состояний желудка и неопластических поражений на ранней стадии (высокий уровень доказательности).

Рекомендация 7 (MAPS II). При наличии возможности и после надлежащего обучения для диагностики предраковых состояний желудка следует применять виртуальную ХЭ с увеличением или без увеличения изображения, что позволяет выполнять контролируемую биопсию на участках атрофических и метапластических изменений, а также обеспечивает выявление неопластических поражений (умеренный уровень доказательности, сильная рекомендация).

Рекомендация 8 (MAPS II). Для надлежащего определения стадии предраковых состояний желудка первая диагностическая эндоскопия верхнего отдела желудочно-кишечного тракта должна включать взятие биопсийных образцов из желудка для определения наличия инфекции *H. pylori* и выявления атрофического гастрита на поздних стадиях (умеренный уровень доказательности, сильная рекомендация) [4].

Рекомендация 9 (MAPS II). Следует выполнить биопсию как минимум на двух топографических участках (по малой и большой кривизне, как в антральном отделе желудка, так и в теле желудка), используя две отдельные четко маркированные пробирки. Следует дополнительно выполнить биопсию видимых предполагаемых неопластических поражений (умеренный уровень доказательности, сильная рекомендация) [4].

Рекомендация 10 (MAPS II). Если эти системы применяются для стратификации пациентов, следует рассмотреть возможность выполнения дополнительной биопсии из угла желудка (умеренный уровень доказательности, слабая рекомендация) [4].

Данный подход позволяет обеспечить максимальную степень выявления пациентов с предраковыми состояниями, в особенности в случаях, когда применение ХЭ для прицельной биопсии невозможно.

Рекомендация 11 (MAPS II). Для выявления пациентов с гастритом на поздних стадиях можно использовать системы гистопатологического определения стадии заболевания (например, оперативную систему оценки гастрита (OLGA) и оперативную систему оценки гастрита, основанную на кишечной метаплазии (OLGIM)). Если эти системы применяются для стратификации пациентов, следует рассмотреть возможность выполнения дополнительной биопсии вырезки (умеренный уровень доказательности, слабая рекомендация) [4]. Стадии III и IV могут указывать на пациентов, подверженных более высокому риску развития рака желудка [12].

В случае выявления патологического изменения и результатов эндоскопической оценки, указывающих на наличие дисплазии, рекомендуется проводить резекцию патологического участка без дополнительной биопсии [4].

При наличии возможности для диагностики предраковых состояний желудка следует применять виртуальную ХЭ с увеличением или без увеличения изображения, что позволяет выполнять контролируемую биопсию на участках атрофических и метапластических изменений, а также обеспечивает выявление неопластических поражений. Эндоскопия высокого разрешения в сочетании с хромоэндоскопией более эффективна, чем эндоскопия высокого разрешения в белом свете, при диагностике предраковых состояний желудка и неопластических поражений на ранней стадии. Если при такой эндоскопии высокого разрешения не выявлены патологические изменения, рекомендуется выполнить биопсию для определения стадии гастрита (если ее не выполняли ранее) и эндоскопическое наблюдение в течение от 6 месяцев (при дисплазии тяжелой степени) до 12 месяцев (при дисплазии легкой степени) [4].

Дисплазия желудка представляет собой предпоследнюю стадию последовательности желудочного канцерогенеза. Ее определяют как гистологически подтвержденные неопластические изменения эпителия без признаков тканевой инвазии, что указывает на непосредственное неопластическое предраковое изменение [13]. Всемирная организация здравоохранения подтвердила классификацию дисплазии/интраэпителиальной неоплазии [14]:

- Интраэпителиальная неоплазия/дисплазия включает явные эпителиальные и опухолевые пролиферации, характеризующиеся различной клеточной и архитектурной атипией, но без убедительных признаков инвазии.
- Интраэпителиальная неоплазия/дисплазия легкой степени характеризуется минимальной архитектурной неупорядоченностью и цитологической атипией легкой или умеренной степени.
- Интраэпителиальная неоплазия/дисплазия тяжелой степени характеризуется наличием опухолевых клеток, обычно кубовидных, а не цилиндрических, с большим ядерно-цитоплазматическим отношением, определяемых

амфотильными ядрышками, более выраженной архитектурной неупорядоченностью и многочисленными митозами, которые могут быть атипичными. Важно отметить, что ядрышки часто достигают люминальной поверхности клетки, а полярность ядер обычно утрачивается. Большинство пациентов с патологическими изменениями, классифицируемыми как дисплазия тяжелой степени, подвержены высокому риску одновременного или быстрого развития инвазивной карциномы.

- Внутрислизистая инвазивная неоплазия/внутрислизистая карцинома включает в себя разновидности карциномы, прорастающие в собственную пластинку слизистой оболочки и отличающиеся от интраэпителиальной неоплазии/дисплазии не только по наличию десмопластических изменений, которые могут быть минимальными или отсутствовать, но и по наличию характерных структурных аномалий, таких как выраженная скученность желез, избыточное ветвление, прорастание, а также сращение или крибриформные структуры желез. Диагноз «внутрислизистая карцинома» указывает на повышенный риск прорастания лимфатических сосудов и метастатического поражения лимфоузлов.

Диагноз «неопределенная дисплазия/неоплазия» не следует изначально рассматривать как безобидный, несмотря на то, что у большинства пациентов прогноз будет благоприятным. В действительности в одном из исследований было установлено, что 26,8% резецированных поражений, классифицированных как неопределенная дисплазия/неоплазия по результатам биопсии перед резекцией, фактически представляли собой неопластические поражения (5,0% — аденома и 21,8% — ранний рак желудка) [15].

Следует помнить, что даже дисплазия легкой степени (ДЛС) может представлять собой злокачественное новообразование. Согласно результатам метаанализа, в котором оценивали повышение стадии желудочной ДЛС после эндоскопической резекции, данное явление наблюдалось в 25% патологических изменений, а в 7% этих случаев было выявлено повышение стадии до злокачественного новообразования [16].

В случае видимых патологических изменений одной эндоскопической биопсии не достаточно для диагностики злокачественного новообразования, при наличии любого эндоскопически определяемого патологического изменения с любыми неопластическими изменениями необходимо производить его эндоскопическую резекцию [4].

Рекомендуется проверка гистологических препаратов и немедленная (в кратчайшие возможные сроки) повторная оценка с применением эндоскопии высокого разрешения и ХЭ [4].

При отсутствии эндоскопически определяемых патологических изменений у пациентов с дисплазией рекомендуется выполнять немедленную повторную оценку с применением эндоскопии высокого разрешения и ХЭ (виртуальной или с применением красителя) [4].

Пациентам с неопределенной дисплазией, дисплазией, как и с карциномой, диагностированными на основании результатов неприцельной биопсии, необходимо дообследование и лечение только в клиниках, специализирующихся на диагностике и эндоскопическом лечении рака желудка [4].

Неинвазивные методы диагностики предраковых изменений слизистой оболочки желудка

Низкий уровень пепсиногена I в сыворотке крови и (или) низкое соотношение пепсиногена I/II позволяют выявить пациентов с атрофическим гастритом на поздних стадиях. У таких пациентов рекомендуется выполнять эндоскопию, в особенности при отрицательном результате серологического теста на *H. pylori*. В качестве предельных значений указывается уровень пепсиногена I < 70 нг/мл и соотношение пепсиногена I/II < 3. Чувствительность и специфичность диагностики рака желудка составили 0,69 (95% ДИ 0,60–0,76) и 0,73 (95% ДИ 0,62–0,82) соответственно [24]. Эти предельные значения широко применяют при обследовании на выявление рака желудка в Японии [25].

Рекомендация 12 (MAPS II). Низкий уровень пепсиногена I в сыворотке крови и (или) низкое соотношение пепсиногена I/II позволяют выявить пациентов с атрофическим гастритом на поздних стадиях. У таких пациентов рекомендуется выполнять эндоскопию, в особенности при отрицательном результате серологического теста на *H. pylori* (умеренный уровень доказательности, слабая рекомендация).

Семейный анамнез

Несмотря на то, что в большинстве случаев развитие рака желудка носит спорадический характер, в 10% случаев в той или иной мере наблюдается его семейное накопление [17].

Выше было показано [12], что пациенты с дисплазией, обширной атрофией/КМ и (или) стадией III/IV согласно OLGA/OLGIM подвержены существенно более высокому риску рака и рекомендуется выполнять эндоскопическое наблюдение у таких пациентов, в идеале — с применением эндоскопии высокого разрешения. Тем не менее риск развития рака желудка также возрастает, хотя и в меньшей степени, у пациентов с менее тяжелыми стадиями предраковых изменений, например, с очаговой КМ (стадия I/II согласно OLGIM), в особенности при наличии КМ и (или) рака желудка в семейном анамнезе [4].

Наличие ближайшего родственника с раком желудка представляет собой устойчивый фактор риска развития данного заболевания, при отношении шансов от 2 до 10, в зависимости от географического региона и этнической принадлежности [18]. Важно отметить, что коррекция на факторы окружающей среды не влияет на данный риск. Наличие родственника второй степени с раком желудка также повышает риск развития данного заболевания, хотя и в меньшей степени [19]. Отягощенный семейный анамнез в отношении рака желудка обусловлен унаследованной генетической предрасположенностью, общими факторами окружающей среды или образа жизни, общей предрасположенностью к инфекции *H. pylori*, общим цитотоксичным штаммом *H. pylori* или сочетанием этих факторов. Соответственно, согласно результатам метаанализа, у ближайших родственников пациентов с раком желудка наблюдается повышенная частота возникновения инфекций *H. pylori* (ОШ 1,93), атрофии желудка (ОШ 2,2) и КМ (ОШ 1,98) [20]. Кроме того, у ближайших родственников пациентов с ранним раком желудка наблюдается повышенная частота возникновения тяжелых стадий гастрита (стадия III/IV согласно OLGA) и дисплазии, что, судя по всему, связано с высокой вирулентностью штаммов *H. pylori* и провоспалительными генотипами организма-хозяина [21].

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что у ближайших родственников пациентов с раком желудка наблюдается повышенная частота возникновения инфекций *H. pylori* и предраковых состояний/изменений, а также повышенный риск развития рака желудка.

Выявлен повышенный риск прогрессирования у пациентов с КМ и раком желудка в семейном анамнезе ($p = 0,002$) [22]. В итальянской когорте семейный анамнез был также связан с более высоким риском прогрессирования у пациентов с атрофией желудка, хотя данные результаты не были статистически значимыми [23]. Несмотря на немногочисленность данных, согласно которым предраковые состояния у родственников пациента с раком желудка прогрессируют до рака быстрее за счет канцерогенного каскада по сравнению с аналогичными состояниями у соответствующих контрольных пациентов в общей популяции, кажется целесообразным рекомендовать более интенсивное последующее наблюдение у пациентов с обширной атрофией/КМ и при наличии рака желудка у ближайшего родственника в семейном анамнезе.

Пациентам с обширной КМ, а также со стойкой инфекцией *H. pylori*, или неполной КМ, или, в особенности, при наличии рака желудка у ближайшего родственника в семейном анамнезе необходимо более частое эндоскопическое наблюдение (например, каждые 1–2 года). Данные рекомендации не распространяются на наследственный/семейный диффузный рак желудка, для которого разработаны специальные рекомендации [6].

Аутоиммунный гастрит

Аутоиммунный гастрит — это хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к замене париетальных клеток атрофической и метапластической слизистой оболочкой, в результате чего развивается атрофический гастрит, преимущественно поражающий тело желудка, снижается или прекращается образование кислоты и прекращается выработка внутреннего фактора, что может привести к развитию тяжелой формы анемии, обусловленной дефицитом витамина B_{12} и известной как пернициозная анемия. Некоторые существующие данные позволяют предположить, что аутоиммунный гастрит — это предраковое состояние, при котором оправдано проведение эндоскопического мониторинга. Тем не менее рекомендованный интервал последующего наблюдения в настоящее время не установлен.

Поскольку максимальный повышенный риск развития рака желудка у пациентов с пернициозной анемией наблюдается в течение первого года последующего наблюдения [26, 27], некоторые данные позволяют рекомендовать проведение эндоскопического обследования у всех пациентов на момент постановки диагноза.

С учетом неоднородности описанных когорт и отсутствия более масштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ) с более длительным периодом последующего наблюдения, рекомендуется выполнять эндоскопию в рамках последующего наблюдения с интервалом 3–5 лет у пациентов с аутоиммунным гастритом [4].

Динамическое наблюдение

В регионах с умеренным и высоким риском выявления пациентов с предраковыми состояниями желудка и наблюдение за ними позволяют снизить затраты на лечение [4].

Подходы к терапии

Основная цель при лечении пациентов с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией — профилактика прогрессирования процесса до дисплазии и инвазивной карциномы.

Эрадикация *H. pylori*

Эрадикация *H. pylori* способствует купированию хронического воспаления и может привести к регрессии атрофического гастрита, снижая риск развития рака желудка у пациентов с неатрофическим и атрофическим гастритом [28].

У пациентов с КМ тяжелой степени эрадикация *H. pylori*, как правило, не приводит к существенному снижению риска развития рака желудка, как минимум в краткосрочной перспективе, однако обеспечивает снижение воспаления и атрофии, поэтому у таких пациентов следует рассмотреть возможность ее применения [4]. Эрадикация *H. pylori* рекомендуется всем пациентам с неоплазией желудка после эндоскопической терапии [4].

Однако только проведение эрадикационной терапии не устраняет полностью риск, связанный с раком желудка. Остаточное воспаление по малой кривизне тела желудка после эрадикации *H. pylori* является фактором риска метакронного рака желудка [29, 30].

Ребамипид — гастропротекторное средство, показал способность улучшать состояние слизистой оболочки желудка, в частности, уменьшать степень инфильтрации мононуклеарными клетками, снижать уровень гастрина в сыворотке крови у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

В 2015 г. были опубликованы два крупных исследования, цель которых — оценить гистологические изменения слизистой оболочки желудка у пациентов, получавших лечение ребамипидом после эрадикации *H. pylori*.

В исследование, проведенное в Японии в 2015 г. [31], было включено 206 пациентов, перенесших эрадикацию *H. pylori*. Из них 169 пациентов, добившихся успешной эрадикации, были рандомизированы в две группы: группу ребамипида ($n = 82$) и группу нелеченых ($n = 87$). Основные конечные точки были гистопатологическими заключениями согласно обновленной Сиднейской классификации хронического гастрита (1996 г.) в начале изучения и после 1 года. Полученные результаты: хроническое воспаление в области малой кривизны тела желудка было значительно меньше в группе пациентов, принимавших ребамипид, по сравнению с группой нелеченых пациентов.

В другом исследовании [32] с участием 178 пациентов также оценено влияние ребамипида на прогрессирование хронического гастрита. Иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки желудка проводили с использованием маркеров метаплазии CDX2 и TFF3.

Выявлены достоверные различия между результатами лечения и контрольными группами по клиническим показателям симптомов ($2,62 \pm 1,86$ против $1,55 \pm 1,61$, $p = 0,0001$), площади поражения ($0,57 \pm 1,05$ против $0,16 \pm 0,90$, $p = 0,002$) и степени воспаления.

У пролеченных пациентов показатели кишечной метаплазии ($p = 0,017$ против $p = 0,123$) и интраэпителиальной неоплазии легкой степени достоверно снижались через 26 недель лечения ($p = 0,005$ против $p = 0,226$). Процент CDX2-экспрессирующих клеток — 31,5% (против 15,7%, $p = 0,021$), процент TFF3-экспрессирующих клеток — 44,9% (против 25,8%, $p = 0,012$). Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, что применение ребамипида эффективно снижает степень воспаления, выраженность кишечной метаплазии и дисплазии легкой степени.

Данные об эффективности ребамипида в снижении степени предраковых изменений были получены в общей сложности при участии 280 пациентов с хроническим гастритом при применении препарата в течение 6–12 месяцев после эрадикации *H. pylori*.

Ребамипид впервые как цитопротективное средство одобрен для терапевтического применения в Японии в конце XX века. Изначально в экспериментальных работах было продемонстрировано, что механизм действия препарата заключается в индукции синтеза простагландинов E2 и I2 в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что обуславливает улучшение кровотока, снижение проницаемости слизистой оболочки, повышение секреции желудочной слизи, усиление экспрессии эпидермального фактора роста и его рецепторов в нормальной и поврежденной слизистой оболочке ЖКТ [33].

За последние годы в базе данных PubMed опубликовано около 70 статей, посвященных ребамипиду, более полно изучены его терапевтические эффекты, расширен спектр терапевтического применения.

В работе корейских ученых исследовалась скорость заживления дефекта слизистой оболочки после эндоскопической подслизистой диссекции по поводу аденомы или рака желудка *in situ*. Частота заживления дефекта в течение 4 нед после операции в группе комбинированной терапии ингибитором протонной помпы + ребамипидом оказалась достоверно выше, чем в группе монотерапии ингибитором протонной помпы (94,9% и 89,9% соответственно; $p < 0,0001$) [34].

В Китае исследовалось противовоспалительное действие ребамипида (исследование China-STARS), в котором сукральфат выступал в качестве препарата сравнения. В данном исследовании ребамипид превзошел сукральфат по скорости эпителизации эрозий в желудке [35].

В японском исследовании изучалась эффективность ребамипида при заживлении язв желудка после эрадикации *H. pylori*. Частота заживления язв в группе ребамипида была выше (80%), чем в группе плацебо (66,1%; $p = 0,01$) [36].

Японское исследование, результаты которого опубликованы в 2011 г., посвящено изучению энтеропротективного

потенциала ребамипида. Частота выявления повреждений подвздошной кишки при проведении капсульной эндоскопии была достоверно меньше на 1-й и 4-й неделях лечения в группе принимающих ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг + омепразол 20 мг + ребамипид 300 мг, чем в группе терапии АСК 100 мг + омепразол 20 мг + плацебо [37].

В 2013 г. S. Zhang и соавт. [38] провели метаанализ, объединивший 338 публикаций, включая 15 рандомизированных исследований. На основании полученных данных авторы сделали следующие выводы: ребамипид достоверно эффективнее, чем плацебо, для лечения гастродуоденальных повреждений, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП); эффективность ребамипида при лечении гастродуоденальных повреждений, индуцированных НПВП, сопоставима с ингибиторами протонной помпы, блокаторами H₂-рецепторов и мизопростолом; ребамипид достоверно эффективнее плацебо для лечения повреждений тонкой кишки, индуцированных НПВП (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,02–7,16; p = 0,045).

С 2018 г. препарат включен в схемы эрадикационной терапии *H. pylori* [39].

Потенциальный антихеликобактерный эффект ребамипида подтвержден в ходе клинических исследований, в которых оценивали эффективность препарата в рамках схем эрадикационной терапии. Недавно проведенный мета-анализ 6 РКИ (611 пациентов) продемонстрировал эффективность ребамипида при включении его в состав эрадикационной терапии: 73,3% против 61,4%. Отношение шансов (ОШ) успешной эрадикации при сочетанном назначении ребамипида составило 1,74 (95% ДИ 1,19–2,53), а достоверных различий в частоте развития побочных эффектов в обеих группах не выявлено (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,376–1,300; p = 0,329) [40].

Препарат характеризуется высокой абсорбцией при приеме внутрь, пиковая концентрация в плазме достигается через 2 ч, период полувыведения равен 1 ч, связь с белками около 98%. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции в организме. Приблизительно 10% лекарственного средства выводятся почками, преимущественно в неизмененном виде. У препарата отсутствует лекарственное взаимодействие, препарат может применяться вне зависимости от приема пищи. Выраженные побочные эффекты при лечении ребамипидом не определяются [38].

Заключение

Рак желудка представляет серьезную медицинскую и социальную проблему как для большинства стран мира, так и для России. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией имеют повышенный риск развития аденокарциномы желудка. Это подчеркивает важность диагностики и выявления групп риска у таких пациентов. Для данной цели предпочтительнее применять эндоскопию высокого разрешения в сочетании с хромоэндоскопией. Виртуальная хромоэндоскопия позволяет выполнять контролируемую биопсию на участках атрофических и метапластических изменений, а также обеспечивает выявление неопластических поражений. Биопсию следует выполнять как минимум на двух топографических участках (антральный отдел желудка и тело желудка). У пациентов с дисплазией при отсутствии эндоскопически определяемых патологических изменений рекомендуется выполнять немедленную повторную оценку с применением эндоскопии высокого разрешения и хромоэндоскопию. У пациентов с эндоскопически определяемыми патологическими изменениями, указывающими на дисплазию легкой или тяжелой степени или карциному, следует провести резекцию данного участка, определить стадию заболевания и начать лечение.

Эрадикация *H. pylori* способствует купированию проявлений хронического неатрофического гастрита и может привести к частичной регрессии атрофического гастрита, что снижает риск развития рака желудка. Эрадикация *H. pylori* также рекомендуется пациентам с неоплазией после эндоскопического лечения. В регионах с умеренным и высоким риском выявления пациентов с предраковыми состояниями желудка и наблюдение за ними позволяет снизить затраты на лечение.

Ребамипид обладает выраженным противовоспалительным потенциалом, способствует выведению активных радикалов кислорода и антихеликобактерной активностью, что позволяет использовать препарат как в схемах эрадикационной терапии *H. pylori*, так и в качестве цитопротективного препарата для профилактики прогрессирования предраковых изменений желудка.

Литература

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018; 68: 393–424.
2. Areia M., Spaander M. C., Kuipers E. J. et al. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk // United European Gastroenterol J. 2018; 6: 192–202.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с.
4. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G., Garrido M., Kikuste I., Megraud F., Matysiak-Budnik T., Annibale B., Dumonceau J.-M., Barros R., Flejou J.-F., Carneiro F., van Hooft J. E., Kuipers E. J., Dinis-Ribeiro M., Pedro P.-N. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach

- (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 // *Endoscopy*. 2019; 51.
5. Клинические рекомендации. Рак желудка. Министерство здравоохранения РФ, 2018 г.
 6. Van der Post R. S., Vogelaar I. P., Carneiro F. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers // *J Med Genet*. 2015; 52: 361–374.
 7. 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: 6735–6740.
 8. Kapadia C. R. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective // *J Clin Gastroenterol*. 2003; 36: S29–36.
 9. Carneiro F., Machado J. C., David L. et al. Current thoughts on the histopathogenesis of gastric cancer // *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10: 101–102.
 10. Ihamaki T., Sankkonen M., Siurala M. Long-term observation of subjects with normal mucosa and with superficial gastritis: results of 23–27 years' follow-up examinations // *Scand J Gastroenterol*. 1978; 13: 771–775.
 11. Ormiston M. C., Gear M. W., Codling B. W. Five year follow-up study of gastritis // *J Clin Pathol*. 1982; 35: 757–760.
 12. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis // *Gastric Cancer*. 2018; 21: 579–587. Epub 19 февраля 2018 г.
 13. Correa P. Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology // *Semin Oncol*. 1985; 12: 2–1025.
 14. Lauwers G., Carneiro F., Graham D. et al. Gastric carcinoma. In: Theise N, ed. WHO Classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010: 48–58.
 15. Goo J. J., Choi C. W., Kang D. H. et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: Who need en bloc resection? // *Surg Endosc*. 2015; 29: 3761–3767.
 16. Zhao G., Xue M., Hu Y. et al. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis // *PLoS One*. 2015; 10: e0132699.
 17. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J. et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management // *Lancet Oncol*. 2015; 16: e60–e70.
 18. Yaghoobi M., Bijarchi R., Narod S. A. Family history and the risk of gastric cancer // *Br J Cancer*. 2010; 102: 237–242.
 19. Safaee A., Moghimi-Dehkordi B., Fatemi S. R. et al. Family history of cancer and risk of gastric cancer in Iran // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12: 3117–3120.
 20. Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D. et al. Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 22: 1128–1133.
 21. Marcos-Pinto R., Carneiro F., Dinis-Ribeiro M. et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia // *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35: 1451–1459.
 22. Reddy K. M., Chang J. I., Shi J. M. et al. Risk of gastric cancer among patients with intestinal metaplasia of the stomach in a US integrated health care system // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14: 1420–1425.
 23. Lahner E., Esposito G., Pillozzi E. et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up // *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50: 856–865.
 24. Huang Y. K., Yu J. C., Kang W. M. et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2015; 10: e0142080.
 25. Kitahara F., Kobayashi K., Sato T. et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations // *Gut*. 1999; 44: 693–697.
 26. Hsing A. W., Hansson L. E., McLaughlin J. K. et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study // *Cancer*. 1993; 71: 745–750.
 27. Brinton L. A., Gridley G., Hrubec Z. et al. Cancer risk following pernicious anaemia // *Br J Cancer*. 1989; 59: 810–813.
 28. Mera R. M., Bravo L. E., Camargo M. C. et al. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial // *Gut*. 2018; 67: 1239–1246. Epub 24 июня 2017 г.
 29. Сиотани А., Уэдо Н., Ииши Х. и др. Реэкспрессия sonic hedgehog и снижение CDX2 после эрадикации Helicobacter pylori до неполной кишечной метаплазии // *International Journal of Cancer*. 2007, vol. 121, нет. 6, p. 1182–1189. Просмотр в издателе, просмотр в Google Scholar, просмотр в Scopus.
 30. Сиотани А., Уэдо Н., Ииши Х. и др. Прогностические факторы метакронного рака желудка у пациентов высокого риска после успешной эрадикации Helicobacter pylori. Пищеварение. 2008, т. 78, нет. 2–3, p. 113–119. Просмотр в издателе, просмотр в Google Scholar, просмотр в Scopus.
 31. Kamada T., Sato M., Tokutomi T. et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study // *Biomed Res Int*. 2015; 5: 865146–865148.
 32. Han X., Jiang K., Wang B. et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study // *Clin Drug Investig*. 2015; 35 (10): 665–673.
 33. Arakawa T., Kobayashi K., Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing // *Dig Dis Sci*. 1998; 43 (9): 5–13.
 34. Xiong J., Lai S., Zhang P. Rebamipide plus proton pump inhibitor versus proton pump inhibitor alone in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93 (12): 64. DOI: 10.1097/MD.0000000000000064.

35. Du Y., Li Z., Zhan X. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to Helicobacter pylori status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study // Dig Dis Sci. 2008; 11: 2886–2895. DOI: 10.1007/s10620-007-0180-z.
36. Terano A., Arakawa T. Rebamipide, a gastro-protective and anti-inflammatory drug, promotes gastric ulcer healing following eradication therapy for Helicobacter pylori in a Japanese population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J Gastroenterol. 2007; 42 (8): 690–693.
37. Mizukami K., Murakami K. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // World J Gastroenterol. 2011; 46: 5117–5122. DOI: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
38. Zhang S., Qing Q., Bai Y. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis // Dig Dis Sci. 2013; 7: 1991–2000. DOI: 10.1007/s10620-013-2606-0.
39. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., Трухманов А. С., Баранская Е. К., Абдулхаков Р. А., Алексеева О. П., Алексеенко С. А., Дехнич Н. Н., Козлов Р. С., Кляритская И. Л., Корочанская Н. В., Курилович С. А., Осипенко М. Ф., Симаненков В. И., Ткачев А. В., Хлынов И. Б., Цуканов В. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2018; 28 (1), с. 56–70.
40. 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. DOI: 10.1111/jgh.12769.

Л. Б. Лазебник*, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Лялюкова, ¹**, доктор медицинских наук, профессор

*** ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва**

**** ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск**

¹ Контактная информация: lyalykova@rambler.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.75.41.001

Современная стратегия ведения пациента с предраковыми заболеваниями желудка: диагностические подходы и терапевтические возможности/ Л. Б. Лазебник, Е. А. Лялюкова

Для цитирования: Лечащий врач № 8/2019; Номера страниц в выпуске: 7-13

Теги: аденокарцинома желудка, дисплазия желудка, международные рекомендации
