

Новые возможности профилактики рака желудка

И.Г. МАЕВ, А.Н. КАЗЮЛИН

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Утверждения положения V Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* и Киотского глобального консенсуса по гастриту, ассоциированному с *H. pylori*, касающиеся первичной и вторичной профилактики рака желудка, однозначно свидетельствуют, что инфекция *H. pylori* является самым важным фактором риска развития рака желудка (РЖ). Соответственно в основе первичной и вторичной профилактики РЖ лежит оптимизация эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*. Прямая связь риска развития РЖ с тяжестью и степенью атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии, отсутствие обратного развития кишечной метаплазии и дисплазии на фоне эрадикации *H. pylori* предполагает использование в качестве средства первичной и вторичной профилактики препаратов гастропротективного действия. В соответствии с данными экспериментальных работ и результатами клинических исследований можно сделать вывод, что ребамипид является высокоэффективным и безопасным средством первичной и вторичной профилактики РЖ у больных с инфекцией *H. pylori* и без нее за счет оптимизации антихеликобактерной терапии, его противовоспалительного действия и способности восстанавливать клеточную структуру эпителия желудка.

Ключевые слова: рак желудка, канцеропревенция, *Helicobacter pylori*, ребамипид.

New opportunities for the prevention of gastric cancer

I.G. MAEV, A.N. KAZYULIN

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The approvals and provisions of the Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report and those of the Kyoto Global Consensus Conference on *H. pylori*-associated gastritis, concerning with the primary and secondary prevention of gastric cancer (GC), unambiguously suggest that *H. pylori* infection is the most important risk factor of GC. Accordingly, the basis for the primary and secondary prevention of GC is the optimization of *H. pylori* eradication therapy. The clear direct relationship of the risk of GC to the severity and extent of atrophic gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia and no reversal of intestinal metaplasia and dysplasia in the presence of *H. pylori* eradication presume that gastroprotective agents should be used for primary and secondary prevention. Experimental and clinical findings can lead to the conclusion that rebamipide is a highly effective and safe agent for the primary and secondary prevention of GC in patients with and without *H. pylori* infection, by optimizing anti-*Helicobacter* therapy, its anti-inflammatory effect and ability to restore the cellular structure of the gastric epithelium.

Keywords: gastric cancer, cancer prevention, *Helicobacter pylori*, rebamipide.

ДИ — доверительный интервал
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ИПН — ингибиторы протонного насоса
ОШ — отношение шансов
РЖ — рак желудка

РКИ — рандомизированные клинические исследования
СОЖ — слизистая оболочка желудка
ФР — фактор риска
ЭТ — эрадикационная терапия
H. pylori-гастрит — гастрит, ассоциированный с *H. pylori*

Эпидемиология рака желудка (РЖ). Онкологические заболевания занимают 2-е место среди причин смертности населения в экономически развитых странах, уступая только заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В разных регионах земного шара число больных с опухолями колеблется от 65 до 360 на 100 000 населения [1]. РЖ (аденокарцинома желудка) составляет почти 95% всех злокачественных новообразований желудка и разделяется на 2 гистологических подтипа с разными эпидемиологическими и прогностическими характеристиками [2] — ки-

шечный и диффузный тип. Кишечный тип РЖ более тесно ассоциирован с идентифицированными факторами риска (ФР), как правило, преобладает в регионах с высоким уровнем заболеваемости РЖ и является формой рака, частота развития которого в настоящее время снижается во всем мире. Частота развития диффузного типа РЖ имеет тенденцию к росту, при этом ФР развития рака кишечного типа не ассоциированы с данным гистологическим типом и продолжают изучаться [1, 3].

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — акад. РАН, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ

Контактная информация:

Казюлин Александр Нисонович — акад. РАЕН, д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; 120128 Москва, ул. Будайская, 2; ЦКБ №2 ОАО РЖД; тел.: +7(499)187-0972; e-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru

Несмотря на тенденцию к снижению частоты, РЖ находится на 4-м месте по частоте развития среди всех злокачественных новообразований человека и на 2-м — среди ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире [4, 5]; ежегодно от РЖ умирают около 1 млн человек [3]. Пятилетняя выживаемость для ряда стран Европы (Польша, Дания, Англия, Нидерланды, Италия, Германия) и Азии (Индия, Филиппины, Китай, Таиланд), США составляет 20—30% [6]. Кумулятивный риск смерти от злокачественного новообразования желудка у мужчин составляет 2,6%, у женщин — 1%, а смертность от РЖ — 23,23 случая на 100 000 населения [7]. Причем доля пациентов с впервые выявленным диагнозом в России для I—II стадии РЖ составляет 27,2%, для III стадии — 26,4% и для IV стадии — 41,4% [7].

Соответственно, несмотря на положительные тенденции, наблюдаемые в эпидемиологической структуре, в настоящее время РЖ представляет собой распространенное злокачественное заболевание, характеризующееся крайне неблагоприятным прогнозом при поздней диагностике [3]. Исходя из этих данных реализация стратегии профилактики является социально значимой задачей современной медицины, ее осуществление во многом зависит от идентификации значимых ФР и тактики их устранения или ослабления их роли в канцерогенезе.

ФР развития РЖ. К таковым с высокой степенью достоверности (определенные) относятся инфекция *Helicobacter pylori*, хронический атрофический гастрит, кишечная метаплазия, дисплазия, аденоматозные полипы желудка, курения сигарет, хирургические вмешательства на желудке в прошлом (особенно по Бильрот II), генетические факторы, РЖ у членов семьи (родство первой линии), семейный аденоматозный полипоз (полипы фундальных желез), наследственный непиллозный колоректальный рак, синдром Пейтца—Егерса, ювенильный полипоз. К ФР с умеренной достоверностью (вероятные) причисляют чрезмерное употребление поваренной соли, ожирение (только для аденокарциномы кардии), использование нюхательного табака, язвенная болезнь желудка в анамнезе, пернициозная анемия. ФР с низкой достоверностью (возможные) являются низкий социально-экономический статус, болезнь Менетрие, вирус Эпштейна—Барр. ФР с неопределенной достоверностью (сомнительные) — гиперпластические и фундальные полипы желез, употребление повышенного количества нитратов в пище [2, 3, 8].

Необходимо отметить, что для ФР с высокой степенью достоверности ведущим средством канцеропревенции является эрадикация *H. pylori* [2, 3, 9]. В целом страны с высокой частотой развития РЖ одновременно характеризуются подобным уровнем инфицирования *H. pylori* в популяции. При этом снижение распространенности *H. pylori* в экономически развитых странах коррелирует с уменьшением частоты развития РЖ [4, 10].

Роль инфекции *H. pylori*. Еще в 1994 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) ВОЗ классифицировало *H. pylori* у человека как канцероген I-го типа. Причем распространенность *H. pylori* намного выше при кишечном типе рака (89,2%), чем при диффузном (31,8%), что определяет ее ключевое значение в канцерогенезе этого типа [11]. Исследования случай—контроль выявили статистически значимую связь между серопозитивностью *H.*

pylori и риском развития РЖ с 2,1—16,7-кратным увеличением риска по сравнению с таковым у серонегативных лиц [12, 13]. Результаты проспективных исследований также подтвердили связь между *H. pylori* и риском развития РЖ [14—18].

Эти и другие данные нашли отражение в рекомендациях V Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, переведенных на русский язык и опубликованных коллективом авторов [19].

Так, в *утверждении 11* группы 2 «Диагностика» указано, что эрадикация *H. pylori* приводит к значительному уменьшению выраженности гастрита и атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ), но не кишечной метаплазии. Уровень доказательности: умеренный. Класс рекомендаций: строгая.

Это связано с тем, что инфекция *H. pylori* является решающим фактором в многоступенчатом процессе канцерогенеза при развитии РЖ. В ходе этого процесса изменения СОЖ проходят стадии острого гастрита, хронического гастрита, атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии (каскад Корреа) [20] перед развитием аденокарциномы [3, 21, 22]. В метаанализах получены убедительные данные о значительном улучшении состояния СОЖ в случае атрофии, но не при кишечной метаплазии [23].

Столь же однозначно в отношении эрадикации *H. pylori*, как решающего фактора профилактики РЖ, сформулированы рекомендации рабочей группы 4: «Профилактика/охрана общественного здоровья» [19]. *Утверждение 4:* влияние экологических факторов второстепенно по сравнению с влиянием инфекции *H. pylori*. Уровень доказательности: 2a. Класс рекомендаций: А.

Доказательства взаимосвязи *H. pylori* и РЖ продемонстрированы в Японии в проспективном исследовании с участием 1526 пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), гиперплазией СОЖ и функциональной неязвенной диспепсией. В нем выявлено, что за период наблюдения в среднем 7,8 года РЖ развился у 2,9% инфицированных лиц и ни в одном случае у неинфицированных лиц [17]. Наиболее убедительные доказательства данной связи получены при повторном анализе когорты исследования Eurgast-EPIC, включавшей 500 тыс. пациентов из 10 европейских стран в возрасте 40—65 лет. В 93,2% случаев рака определялась инфекция *H. pylori*, в то же время она выявлялась только в 58,9% случаев в контрольной группе [24]. Такие факторы, как избыточное употребление поваренной соли и курение, оказывали лишь незначительный «добавочный» эффект [19]. В то же время крупный метаанализ, объединивший ряд эпидемиологических исследований, показал, что у курящих риск развития рака кардии желудка, а также некардиальной зоны 1,5 раза выше, чем у некурящих [25].

Утверждение 5: эрадикация *H. pylori* устраняет воспаление, а раннее лечение предотвращает прогрессирование предраковых изменений. Уровень доказательности: 1b. Класс рекомендаций: В.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что эрадикация *H. pylori* предотвращает прогрессирование предраковых изменений. Ряд интервенционных исследований подтвердил, что эрадикация *H. pylori* является наиболее эффективным методом профилактики РЖ. Метаанализ 6 крупных исследований,

включивший 6695 пациентов с периодом наблюдения 4–10 лет, показал, что отношение шансов (ОШ) для РЖ после эрадикации *H. pylori* составляет 0,65 (при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,43 до 0,98) [26]. Вывод, что эрадикация *H. pylori* предотвращает прогрессирование предраковых изменений, подтверждается также результатами метаанализа, посвященного профилактике метахронных образований желудка после эндоскопической резекции новообразований желудка и эрадикации *H. pylori* [27].

Утверждение 6: эрадикация *H. pylori* приводит к обратному развитию атрофии желудка в отсутствие кишечной метаплазии, а также останавливает неопластическое прогрессирование предраковых изменений в определенной подгруппе пациентов. Уровень доказательности: 1b. Класс рекомендаций: А.

По данным ряда метаанализов, атрофия СОЖ может быть в той или иной степени обратимой и в антральном отделе, и теле желудка [22, 23, 28, 29]. При этом недавно проведенный метаанализ показал, что после эрадикации *H. pylori* атрофия может подвергаться обратному развитию только в теле желудка, но не в антральном отделе [30]. Постулируется, что кишечная метаплазия является необратимой [2, 22, 27, 30], хотя ее прогрессирование приостанавливается в большой группе пациентов [19]. В то же время в экспериментальных исследованиях на монгольских песчанках и мышцах выявлено, что ранняя эрадикация *H. pylori* успешно предупреждает развитие РЖ, а также способна частично обратить процессы атрофии и метаплазии [31–33].

Утверждение 7: снижение риска развития РЖ может быть более эффективным при эрадикации *H. pylori* до развития атрофии и кишечной метаплазии. Уровень доказательности: 2b. Класс рекомендаций: В.

В рандомизированном двойном слепом и проспективном исследованиях показано, что хемопреventивная эффективность эрадикации *H. pylori* выше в отсутствие атрофического гастрита или кишечной метаплазии [34, 35].

Утверждение 8: эрадикация *H. pylori* в целях профилактики РЖ экономически оправдана (эффективна) в популяциях с высоким риском развития РЖ. Уровень доказательности: умеренный. Класс рекомендаций: сильная рекомендация.

Утверждение 10: стратегия «испытывать и лечить» рекомендована для популяций с высоким риском развития РЖ. Уровень доказательности: умеренный. Класс рекомендаций: строгая.

Имеется опыт применения таких стратегий в некоторых странах (Тайвань, Китай) [27], но эти данные не могут быть экстраполированы на другие группы населения [28].

Утверждение 11: применение стратегии «испытывать и лечить» для выявления и лечения гастрита, ассоциированного *H. pylori* (*H. pylori*-гастрит), должно рассматриваться в популяциях с промежуточным или низким риском развития РЖ. Уровень доказательности: низкий. Класс рекомендаций: нестрогая.

Стратегия «испытывать и лечить» *H. pylori* характеризуется как экономически эффективная, даже при том что большинство моделей разработано для экономически развитых стран. С учетом снижения распространенности диспепсических явлений и язвенной болезни экономическая выгода от эрадикации *H. pylori* становится еще больше. Однако следует учитывать потенциальные неблаго-

приятные последствия эрадикации *H. pylori*, включая развитие резистентности к антибиотикам и побочные эффекты [19].

Утверждение 12: стратегия в отношении инфицированных *H. pylori* «испытывать и лечить» рекомендована для лиц с повышенным риском развития РЖ. Уровень доказательности: умеренный. Класс рекомендаций: строгая.

Лица с «фенотипом РЖ» имеют повышенный риск развития рака. Этот фенотип характеризуется развитием гастрита преимущественно в теле желудка, атрофии желудка/кишечной метаплазии, гипохлоргидрии и имеющейся или перенесенной в прошлом инфекции *H. pylori*. [19]. Для лиц с положительным семейным анамнезом характерен умеренно повышенный риск, а при наличии инфекции *H. pylori* — повышенная распространенность предраковой патологии, включая атрофию и гипохлоргидрию [36, 37]. Так, в когортном исследовании родственников больных РЖ у родных братьев и сестер (сиссы) риск развития РЖ был увеличен в 2 раза [38].

В 2015 г. состоялся **Киотский глобальный консенсус по *H. pylori*-гастриту**. Цель консенсуса заключалась в систематизации накопленных за последние несколько лет данных об этиологии, диагностике и лечении воспалительных изменений СОЖ и слизистой оболочки ДПК — гастрита и дуоденита [39]. Экспертный совет широко обсуждал вопросы, связанные с актуализацией текущих систем классификации хронического гастрита, дуоденита, анализировал роль данной нозологической единицы в формировании и прогрессировании предраковых изменений СОЖ, а также возможности эрадикационной терапии (ЭТ) в качестве метода профилактики РЖ. Принятие данного консенсуса предшествовало работе комитета экспертов Маастрихтского консенсуса V пересмотра и положило начало смене парадигмы *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [19]. Глобальный консенсус по *H. pylori*-гастриту установил новый ориентир для гастрита, сфокусировав внимание на нем во всех клинических проявлениях, а также высказал определенную позицию в отношении 4 главных вопросов: классификация гастрита в связи с продолжающимся пересмотром ICD (МКБ); функциональная диспепсия и инфекция *H. pylori*; диагностика гастрита и его лечение.

Секция 1. Классификация гастритов согласно ICD (МКБ)-11

В частности, в комментариях к **Положению 2** указывается, что распознавание роли *H. pylori* как канцерогена делает эрадикацию *H. pylori* инфекции предпочтительной стратегией для предотвращения РЖ [40–42]. Многие вопросы этиологии гастрита помимо *H. pylori* предстоит изучить, и это связано с «*H. pylori*-отрицательным, или идиопатическим, гастритом» [43]. Отметим, что в данной работе *H. pylori*-отрицательный гастрит выявлялся у 21% больных с гистологическим гастритом, причем у них отмечены более частые прием ингибиторов протонного насоса (ИПН), злоупотребление алкоголем и курение в прошлом по сравнению с *H. pylori*-позитивными лицами.

В комментариях к **Положению 3** указывается, что пациенты с тяжелым атрофическим гастритом (с или без кишечной метаплазии) в теле желудка или с тяжелым фундальным гастритом имеют высокий риск прогрессирования в РЖ как интестинального [17, 44], так и диффузного типа.

Положение 4 гласит желательно классифицировать гастриты согласно гистологии, потому что риск развития РЖ при *H. pylori*-гастрите, варьирует в зависимости от степени и тяжести воспаления и атрофии. Уровень рекомендации: строгий. Уровень доказанности: высокий. Уровень согласованности: 100%. В комментариях к данному положению значится, что тяжесть и степень атрофического гастрита и кишечной метаплазии считаются индикаторами повышенного риска развития рака РЖ [17, 45, 46].

В комментариях к **Положению 6** подчеркивается, что если *H. pylori*-гастрит развился в более тяжелые формы гастрита, такие как атрофический гастрит, с или без кишечной метаплазии, или тяжелый гастрит тела желудка, риск развития РЖ увеличивается, и эрадикация инфекции на этом этапе должна быть объединена со стратегией наблюдения такого пациента [17, 40–42, 46, 47].

Секция 3. Диагностика гастрита. Положение 14А. Риск развития РЖ коррелирует с тяжестью и степенью атрофического гастрита. Уровень рекомендации: строгий. Уровень доказанности: высокий. Уровень согласованности: 94,7%.

В комментариях к **Положению 14В** указано, что большая часть злокачественных опухолей желудка вызвана гастритом, протекающим длительное время и чаще всего на фоне инфекции *H. pylori* и претерпевшим определенную последовательность изменений: атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия/интраэпителиальная неоплазия. Различные исследования подтверждают увеличение риска развития РЖ у пациентов с предраковым фоном. К примеру, национальное исследование, проведенное в Нидерландах, включавшее примерно 98 тыс. пациентов с предраковыми поражениями желудка, показало в среднем 2–3% риск развития РЖ за 10 лет [48]. Этот риск варьировал при различных предраковых состояниях, составляя 0,8, 1,8, 3,9 и 32,7% соответственно для пациентов с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией, дисплазией от легкой до средней и тяжелой степени соответственно [48].

Положение 19 гласит схемы эрадикации должны быть основаны на самой эффективной местной схеме, желательна с учетом индивидуальной чувствительности или чувствительности к антибиотикам в данной популяции. Уровень рекомендации: строгий. Уровень доказанности: высокий. Уровень согласованности: 100%.

Комментарий к данному положению: распространенность резистентности *H. pylori* к обычно назначаемым антибиотикам очень сильно различается географически и связана с особенностями приема антибактериальных препаратов в отдельных регионах, поэтому схемы ЭТ различаются между регионами. В идеале режимы терапии должны быть основаны на результатах тестирования на чувствительность к антибиотикам. В любом регионе только схемы лечения, достоверно достигающие уровня эрадикации более 90% в этой популяции, могут быть использованы в качестве эмпирического лечения [41, 49–52].

Положение 20. Эрадикация *H. pylori* уменьшает риск развития РЖ. Степень уменьшения риска РЖ зависит от наличия, тяжести и выраженности атрофического поражения в момент проведения эрадикации. Уровень рекомендации: строгий. Уровень доказанности: высокий. Уровень согласованности: 100%.

В комментариях указывается, что инфекция, вызванная *H. pylori*, является самой важной причиной развития РЖ, по оценкам 89% от некардиального РЖ, составляющего 78% всех случаев РЖ [52]. Предотвращение инфекции *H. pylori* устраняет главную причину РЖ и, таким образом, уменьшает частоту развития РЖ в данной популяции. Эффективность эрадикации *H. pylori* в отношении предотвращения РЖ зависит от тяжести и выраженности атрофических изменений в момент проведения эрадикации и варьирует от практически полного предотвращения у пациентов с неатрофическим гастритом до стабилизации или уменьшения риска у пациентов с доказанной атрофией [23, 35]. Предотвращение заражения инфекцией *H. pylori* и эрадикация инфекции до развития атрофических изменений являются формами первичной профилактики. Вторичная профилактика включает обнаружение и наблюдение за пациентами с ФР и направлена на ликвидацию интраэпителиальных поражений и раннего РЖ до инвазивной стадии [41, 53–56].

Утверждения и положения данных двух глобальных консенсусов, касающиеся первичной и вторичной профилактики РЖ, однозначно свидетельствуют, что инфекция *H. pylori* является самым важным фактором риска развития РЖ. Соответственно, успешная эрадикация *H. pylori* уменьшает частоту развития РЖ в общей популяции, однако эффективность эрадикации *H. pylori* в отношении предотвращения РЖ наиболее высока на стадии предраковых изменений. При этом риск развития РЖ зависит от тяжести и выраженности атрофических изменений в момент проведения эрадикации и варьирует от практически полного предотвращения у пациентов с неатрофическим гастритом до стабилизации или уменьшения риска у пациентов с доказанной атрофией. Эрадикация *H. pylori* приводит к обратному развитию атрофии желудка в отсутствие кишечной метаплазии, а также останавливает неопластическое прогрессирование предраковых изменений в определенной подгруппе пациентов. Постулируется, что кишечная метаплазия является необратимой.

Соответственно в основе первичной и вторичной профилактики РЖ лежит оптимизация ЭТ инфекции *H. pylori*. Отчетливая прямая связь риска развития РЖ с тяжестью и степенью атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии, отсутствие обратного развития кишечной метаплазии и дисплазии на фоне эрадикации *H. pylori* предполагает использование в качестве средства первичной и вторичной профилактики гастропротекторов.

ЭТ терапии. В то время как постулируется, что в любом регионе только схемы лечения, достоверно достигающие уровня эрадикации более 90% в этой популяции, могут быть использованы в качестве эмпирического лечения, снижение эффективности ЭТ является одним из ведущих проблем современной гастроэнтерологии.

В последнее время отмечено, что эффективность схемы ИПН + кларитромицин + амоксициллин снизилась до 70–85% [57]. В недавнем анализе результатов использования данного режима в ряде стран показано, что в среднем эффективность ее составляет около 70% [58]. В исследовании, проведенном на нашей кафедре, эффективность данной схемы, назначаемой на 7 дней, составила 71,8% [59]. В другом российском исследовании 10-дневное применение указанной трехкомпонентной схемы оказалось эффектив-

ным в 73,3% случаев [60]. По данным метаанализа 32 исследований в Испании, включавших 4727 пациента, при использовании схемы ИПН + кларитромицин + амоксициллин в течение 14 дней эффективность эрадикации составляла 83% (81–86%) [61]. Результаты Кокрановского обзора исследований по оценке эффективности трехкомпонентной ЭТ свидетельствуют, что независимо от типа и дозы антибиотиков увеличение ее продолжительности с 7 до 14 дней повысило уровень эрадикации (45 исследований) с 72,9 до 81,9%, эффективность эрадикации при длительности терапии 7 и 10 дней (24 исследования) составила 75,7 и 79,9% соответственно [62].

Классическая четырехкомпонентная терапия, содержащая висмут, не привела к дополнительному увеличению эффективности эрадикации при увеличении длительности с 7 до 14 дней (83,5 и 87,7 % соответственно (анализ в зависимости от назначенного лечения; $p > 0,05$) [63]. В то же время, по другим данным, применение данной четырехкомпонентной терапии при 14-дневном режиме лечения позволяет достичь эрадикации у 93,7% пациентов, а при наличии резистентных к кларитромицину штаммов — у 84,6% [64, 65]. Метаанализ 46 рандомизированных клинических исследований (РКИ) определил эффективность последовательной схемы ЭТ, равную 84,3% (79,8–88,4%), а при проведении 10-дневной трехкомпонентной схемы — 75,3% (69,6–77,9%) [66]. При использовании трехкомпонентной схемы эрадикации с левофлоксацином эффективность составила 80% [67].

Соответственно введение в схему лечения препарата, как способствующего оптимизации ЭТ, так и обладающего гастропротективными свойствами, которые позволяют восстановить нормальную клеточную структуру желудка при хроническом гастрите, в отсутствие обратного развития кишечной метаплазии и дисплазии на фоне эрадикации *H. pylori* открывает дополнительные возможности для первичной и вторичной профилактики РЖ. Среди данных средств большой интерес представляет возможность использования гастропротектора ребамипида. Для решения вопроса, может ли применение ребамипида улучшить эффективность ЭТ и уменьшить повреждающее действие *H. pylori* на СОЖ, необходимы экспериментальные и контролируемые клинические исследования.

Механизмы действия ребамипида. Препарат ингибирует адгезию *H. pylori* к клеткам СОЖ [68], что облегчает воздействие антибиотиков на *H. pylori*. Кроме того, он является «мусорщиком» свободных радикалов, блокирует воспалительные реакции клетки и уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов нейтрофилами, индуцируемую *H. pylori* [9, 69–72], улучшает кровоснабжение СОЖ [70], предотвращает воспаление слизистой оболочки, связанное с воздействием *H. pylori*, путем ингибирования функции нейтрофилов [73]. В эксперименте доказано, что ребамипид тормозит развитие индуцированных *CagA* морфологических изменений СОЖ со снижением продукции интерлейкина-8 и активности ядерного фактора- κ B [74].

В экспериментах установлено, что ребамипид стимулирует производство простагландинов и экспрессию рецептора EP4 простагландина, а это приводит к уменьшению секреции кислоты в желудке и повышению синтеза гликопротеина слизи [9, 69, 70] и эпидермального фактора роста [75]. Препарат уменьшает экспрессию 15-гидрок-

сипростагландин дегидрогеназы, что увеличивает концентрацию простагландина E₂ в тканях желудка [76].

Ребамипид увеличивает экспрессию эндотелиального фактора роста и рецептора к нему в СОЖ, тем самым способствуя пролиферации клеток и реэпителизации, восстанавливает активность сигнального пути *sonic hedgehog*, который способствует обратимости атрофии клеток желудка [9, 71, 76]. Другим эффектом является нормализация нитрования тирозина в сигнальном пути ERK в СОЖ, что способствует ее заживлению и восстановлению [77], а также запуску васкуляризации за счет индукции проангиогенных генов [76]. Ребамипид значительно увеличивает уровень секреции желудочной слизи и антиоксидантов, снижает уровень пероксидов липидов в желудке, повреждение митохондрий, апоптоз желудочного эпителия [78, 79].

Необходимо отметить, что ребамипид не ингибирует изоферменты цитохрома P-450-CYP1A2-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1- и 3A4; 6- и 8-гидроксилирование ребамипида катализируется только посредством CYP3A4, однако метаболическое воздействие на него является незначительным. Поэтому считается, что ферменты цитохрома P-450 не участвуют в метаболизме ребамипида, вследствие этого отсутствует конкуренция за общие пути метаболизма ребамипида и других препаратов, метаболизирующихся за счет ферментов цитохрома P-450. При этом концентрация ребамипида в плазме при приеме в терапевтических дозах гораздо ниже концентрации, которая вызывает ингибирование [80].

Результаты экспериментальных и клинических исследований по оценке эффективности применения ребамипида. В ряде исследований добавление ребамипида к схемам ЭТ способствовало повышению ее эффективности [69]. Интерес представляет метаанализ 6 РКИ (5 из Японии и 1 из Кореи), включивших 611 пациентов. В четырех из них сравнивали содержащую ребамипид трехкомпонентную схему терапии со схемой терапии ИПН и амоксициллином, в одном проводилось сравнение содержащей ребамипид трехкомпонентной схемы терапии с трехкомпонентной схемой терапии, содержащей гастропротектор тепренон, и еще в одном — четырехкомпонентную схему, содержащую ребамипид, и четырехкомпонентную схему, содержащую гастропротектор плаунотол. Совокупная частота успешной эрадикации *H. pylori* по результатам анализа по протоколу составила 73,3 и 61,4% для пациентов, получавших и не получавших ребамипид соответственно (ОШ 1,74 при 95% ДИ от 1,19 до 2,53) [72].

Необходимо отметить, что во всех 6 исследованиях использовались нестандартные схемы ЭТ, а это закономерно привело в низкой частоте успешной эрадикации, однако даже при использовании данных схем применение ребамипида способствовало увеличению ее частоты на 11,9%. Кроме того, в одном из перечисленных исследований добавление ребамипида к двухкомпонентной схеме, включающей ИПН и амоксициллин, способствовало не только увеличению эффективности эрадикации по сравнению с группой, получавшей только двухкомпонентную терапию (75% против 57,4%), но и к более низкому уровню малонового диальдегида, содержанию в СОЖ ИЛ-1, 6, 8, α -ФНО, GRO- α [81].

В проспективном контролируемом исследовании, включавшем 86 пациентов с *H. pylori*-позитивным хрони-

чекским гастритом, 53 получали ребамипид в дозе 300 мг ежедневно в течение 12 мес и 33 составляли контрольную группу. На фоне лечения в интервенционной группе отмечено значительное уменьшение инфильтрации мононуклеарных клеток в антральном отделе и теле желудка ($1,42 \pm 0,15$ до $1,0 \pm 0,15$; $p < 0,01$; и с $1,60 \pm 0,15$ до $1,21 \pm 0,14$; $p < 0,05$ соответственно). Уровни инфильтрации нейтрофилов также снизились в антральном отделе ($0,98 \pm 0,14$ до $0,70 \pm 0,13$; $p < 0,05$) и коррелировали со снижением производства iNOS. Содержание в сыворотке гастрина снизилось с $276,3 \pm 58,3$ до $173,0 \pm 34,2$ пг/мл ($p < 0,05$). В контрольной группе динамика показателей отсутствовала [82].

В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании 60 *H. pylori*-позитивных пациентов с язвенной болезнью желудка были рандомизированы на 3 группы: группа О ($n=20$), в которой больные получали 20 мг омепразола каждый день в течение 8 нед; группу ОР ($n=20$), в которой больным назначался омепразол в том же режиме и 300 мг ребамипида 3 раза в день в течение 8 нед, и группу ОА ($n=20$), в которой схема лечения состояла из омепразола в том же режиме и 1500 мг амоксициллина 3 раза в день в первые 2 нед. Частота заживления язвенного дефекта во всех 3 группах оказалась сопоставимой, однако низкая степень нейтрофильной инфильтрации выявлялась значительно чаще в группах ОР и ОА [83].

Высокая эффективность ребамипида при хроническом эрозивном гастрите выявлена в проспективном рандомизированном сравнительном исследовании, включавшем 438 пациента (из них 279 *H. pylori*-позитивные), назначалась стандартная трехкомпонентная схема ЭТ (омепразол 20 мг, амоксициллин 1000 мг и кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 1 нед). Эффективность ее была низкой, так как только у 150 пациентов она была успешной, у 129 — нет (53,8%). Затем в основной группе 331 пациент принимал ребамипид 100 мг 3 раза в день в течение 8 нед. В контрольной группе 107 больным назначался сукаральфат 100 мг 3 раза в день в течение 8 нед. Абдоминальный болевой синдром, гастроэзофагеальный рефлюкс, ощущение распирания в животе, отрыжка существенно редуцировалась уже к концу 1-й недели, однако степень редукции симптомов оказалась более выраженной в основной группе. Интегративная степень гастрита, оцененная по Сиднейской классификации и модифицированной эндоскопической классификации хронического гастрита (2003, Китай), к 8-й неделе снизилась с $2,65 \pm 0,09$ до $0,60 \pm 0,10$ балла в основной группе и с $2,53 \pm 0,14$ до $1,05 \pm 0,19$ балла ($p < 0,001$). Снижение степени воспаления в основной группе было статистически достоверным, а в контрольной группе отмечена только тенденция. В основной группе выявлено более выраженное повышение уровня простагландина E_2 и снижение содержания малонового диальдегида по сравнению с контрольной группой [70].

В заключение представляем результаты экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о непосредственном протективном потенциале препарата в отношении РЖ. В исследовании *in vitro* установлено, что при обработке ребамипид активизирует сигнальные пути Smad и подавляет рост раковых клеток желудка. Инактивация ERK2 частично ингибируется индуцированной ребамипидом экспрессией p21, что указывает

на перекрест сигнальных путей ERK и Smad [84]. В исследовании *in vivo* на аутобредных крысах SD выявлено, что ребамипид подавляет индуцированный N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидином (высокоактивный алкилирующий мутаген) карциногенез желудка и, более того, ингибирует прогрессирование РЖ [85]. В другом исследовании доказано, что ребамипид подавляет экспрессию индуцированного *H. pylori*-CagA β -катенина и его таргетных клеток, индуцирующих рак (C-IC), посредством апрегуляции miRNA-320a и -4496 посредством ослабления сигнальных путей. Кроме того, он повышает чувствительность к химиотерапевтическим препаратам CagA, индуцированных C-IC [85]. Эти данные позволяют считать ребамипид новым эффективным средством первичной и вторичной профилактики канцерогенеза желудка.

В многоцентровом РКИ с участием 169 пациентов с гистологически подтвержденным *H. pylori*-позитивным гастритом после успешной ЭТ по Сиднейской системе оценивалась интегративная степень гастрита в начале исследования и через год. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы: 82 — группа ребамипида и 87 — контрольная группа. Отмечено уменьшение степени атрофии в обеих группах, которая была сопоставима; в то же время выраженность воспаления в области малой кривизны в группе ребамипида уменьшилась в значительно большей степени, чем в контрольной группе (с $2,29 \pm 0,10$ до $1,12 \pm 0,08$; $p < 0,0001$; и с $2,4 \pm 0,10$ до $1,35 \pm 0,08$; $p < 0,0001$) с достоверным различием конечных показателей ($p = 0,043$) [86].

В РКИ изучалась роль ребамипида в профилактике рака у больных хроническим гастритом [9]. Для участия в исследовании отобрали 178 пациентов с хроническим гастритом. Инфекция *H. pylori* диагностирована у 110 участников, у 108 достигнута успешная эрадикация; этих пациентов разделили на 2 группы: 1-ю группу лечения ($n=54$) и 1-ю группу контроля ($n=54$). *H. pylori*-негативных пациентов рандомизировали во 2-ю группу лечения ($n=35$) и во 2-ю группу контроля ($n=34$). Лица, включенные в основные группы, в течение 26 нед получали ребамипид по 100 мг 3 раза в день. К окончанию лечения уменьшение выраженности клинических симптомов в обеих основных группах было достоверно более выраженным, чем в соответствующих группах контроля. Состояние слизистой оболочки оценивали эндоскопически по модифицированной шкале Lanza (MLS) по степени от 0 до 5. Положительная динамика состояния слизистой оболочки была более выражена в 1-й основной группе по сравнению с контрольной — с $1,91 \pm 0,85$ до $1,20 \pm 0,9$ и с $1,87 \pm 0,78$ до $1,59 \pm 0,84$ соответственно ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечена во 2-й группе — с $1,83 \pm 0,71$ до $1,46 \pm 1,04$ и с $1,79 \pm 0,64$ до $1,82 \pm 0,67$ соответственно ($p < 0,05$). По данным гистологического исследования, более значительное снижение нейтрофильной инфильтрации достигнуто в 1-й и 2-й основных группах: с $0,44 \pm 1,08$ до $0,04 \pm 0,88$ ($p = 0,037$) и с $0,40 \pm 0,77$ до $-0,04 \pm 0,36$ ($p = 0,006$) соответственно по сравнению с 1-й и 2-й контрольными группами. Тенденция к снижению наблюдалась в 1-й контрольной группе, в то время как снижения во 2-й контрольной группе не наблюдалось. В основной группе частота кишечной метаплазии снизилась с 89,9 до 75,3% ($p = 0,017$), в то время как в контрольной группе увеличилась с 81,8 до 90,9%. Представленность интраэпителиальной неоплазии низкой степени в основной группе уменьшилась с 71,9 до

50,6% ($p=0,005$), в то время как в контрольной группе отмечалась лишь тенденция к снижению с 62,5 до 52,3%. В группе пациентов, получавших ребамипид, результаты иммуногистохимического анализа показали, что доля клеток с положительным окрашиванием на CDX2 и TFF3 значительно уменьшилась после 26 нед терапии (точный критерий Фишера: 31,5% против 15,7%; $p=0,021$ для CDX2 и 44,9% против 25,8%; $p=0,012$ для TFF3).

Прогрессирующее уменьшение активности TFF1 и TFF2 наряду с индукцией TFF3 характерно для ранних этапов многостадийного процесса канцерогенеза в желудке [77]. CDX2 является маркером кишечной метаплазии [87–89], соответственно уровни и частота выявления обоих маркеров значительно понизились в группах лечения ребамипидом, что указывает на уменьшение кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии низкой степени [9].

Заключение

В соответствии с данными экспериментальных работ и результатов клинических исследований, выполненных с позиций доказательной медицины, можно сделать вывод, что ребамипид является высокоэффективным и безопасным средством первичной и вторичной профилактики РЖ, у больных с наличием и отсутствием инфекции *H. pylori* за счет оптимизации антихеликобактерной терапии, его противовоспалительного действия и способности восстанавливать клеточную структуру эпителия желудка.

Ребамипид повышает содержание простагландина E2 в СОЖ содержание PGE₂ и GI₂ в содержимом желудочно-

го сока, оказывает цитопротекторное действие в отношении СОЖ, способствует активации ферментов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, и повышает содержание слизи на поверхности стенки желудка, улучшению кровоснабжения СОЖ, активизирует ее барьерную функцию, щелочную секрецию желудка, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, освобождает слизистую оболочку от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфно-ядерными лейкоцитами и нейтрофилами в присутствии *H. pylori*, защищает СОЖ от поражения бактериями. Принципиально важным в плане первичной и вторичной профилактики РЖ является его свойство восстанавливать нормальную клеточную структуру желудка при хроническом гастрите с обратным развитием кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии. Дальнейших тестов требуют результаты лабораторных исследований, свидетельствующие, что препарат может подавлять рост раковых клеток желудка и препятствовать прогрессированию РЖ.

Необходимо отметить, что наибольшая эффективность препарата достигается при его приеме по 100 мг 3 раза в сутки. С целью профилактики РЖ продолжительность лечения должна составлять не менее 26 нед, возможно удлинение срока лечения до года. В настоящее время ребамипид появился на российском фармацевтическом рынке под торговым наименованием ребагит (ПРО. МЕД.ЦС Прага а.о.), таблетки 100 мг №30.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Закачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. Чисова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. М., 2011.
2. Abrams AJ, Wang TC. Adenocarcinoma and other tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds): *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 9th ed. Philadelphia:WB Saunders, 2010.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н. Рак желудка: факторы риска и возможности канцеропревенции. *Consilium Medicum*. 2014; 12: 45–50.
4. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12 (3):354–362. doi:10.3748/wjg.v12.i3.354
5. Jemal A, Bray F, Center MM. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
6. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J*. 2005;81:419–424.
7. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Закачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность)*. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2013:289.
8. Маев И.В., Андреев Д.Н. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Фарматека*. 2016;6:24–33.
9. Han X, Jiang K, Wang B. et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Invest*. 2015;35(10):665–673.
10. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9(Suppl.2):45–51.
11. Pandey R, Misra V, Misra SP. et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(3):583–588.
12. Barreto-Zuniga R, Maruyama M, Kato Y. et al. Significance of *Helicobacter pylori* infection as a risk factor in gastric cancer: serological and histological studies. *J Gastroenterol*. 1997;32:289–294.
13. Michlke S, Hackelsberger A, Meining A. et al. Histological diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis is predictive of a high risk of gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 1997;73:837–839.
14. Nomura AM, Stemmermann GN, Chyou PH. Gastric cancer among the Japanese in Hawaii. *Jpn J Cancer Res*. 1995;86:916–923.
15. Forman D, Newell DG, Fullerton F. et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*. 1991;302:1302–1305.
16. Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ. et al. *Helicobacter pylori* and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *Br J Cancer*. 2007;96:172–176.
17. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:784–789.
18. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S., et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:607–615.
19. Захарова Н.В., Бакулин И.Г., Симаненков В.И., Маслыгина А.А. Обзор рекомендаций пятого Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*. *Фарматека*. 2016;Гастроэнтерология/Гепатология:8–26.

20. Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer: state of the art. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:477-481.
21. Sablin OA, Yurin M, Zakharova N, Simanenkov V. Efficiency of Eradication Therapy in Patients With Autoimmune Gastritis Associated With Helicobacter pylori: A Prospective Study Su1193. *Gastroenterology.* 2014;146(Suppl.1):S399.
22. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P., et al. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2007;12(Suppl.2):32-38.
23. Chen HN, Wang Z, Li X., et al. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19:166-175.
24. González CA, Megraud F, Buissonniere A., et al. Helicobacter pylori infection assessed by ELISA and by immunoblot and non-cardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol.* 2012;23:1320-1324.
25. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A. et al. Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008;19:689-701.
26. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH. et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med.* 2009;151:121-128.
27. Lee YC, Chen TH, Chiu HM., et al. The benefit of mass eradication of Helicobacter pylori infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62:676-682.
28. Ford AC, Forman D, Hunt RH., et al. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014;348:g3174.
29. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Течение хронического гастрита, ассоциированного с Helicobacter pylori в постэрадикационном периоде. *Эксперим. и клин. Фармакол.* 2007;5:116-123.
30. Wang J, Xu L, Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Digestion.* 2011;83:253-260.
31. Shimizu N, Ikehara Y, Inada K. et al. Eradication diminishes enhancing effects of Helicobacter pylori infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res.* 2000;60:1512-1514.
32. Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y. et al. Effect of early eradication on Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci.* 2003;94:235-239.
33. Cai X, Carlson J, Stoicov C. et al. Helicobacter felis eradication restores normal architecture and inhibits gastric cancer progression in C57BL/6 mice. *Gastroenterology.* 2005;128:1937-1952.
34. You WC, Brown LM, Zhang L. et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:974-983.
35. Take S, Mizuno M, Ishiki K., et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol.* 2007;42(Suppl.7):21-27.
36. Oh S, Kim N, Yoon H, et al. Risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients compared with age-sex matched controls. *J Cancer Prev.* 2013;18:149-160.
37. Оленко Т.Г., Решетников О.В., Курилович С.А., Симонова Г.И. Рак желудка в Новосибирске на рубеже тысячелетий (тренды заболеваемости и смертности, возможности профилактики). *Вопросы онкологии.* 2013;6:708-713.
38. Leung WK, Ng EK, Chan WY. et al. Risk factors associated with the development of intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2982-2986.
39. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, Haruma K, Asaka M, Uemura N, Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64:1353-1367.
40. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M., et al. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the-art critique. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2100-2115.
41. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA. et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646-664.
42. Asaka M, Kato M, Takahashi S., et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter.* 2010;15:1-20.
43. Nordenstedt H, Graham DY, Kramer JR. et al. Helicobacter pylori-negative gastritis: prevalence and risk factors. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:65-71.
44. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:211-217.
45. Meining A, Bayerdörffer E, Müller P. et al. Gastric carcinoma risk index in patients infected with Helicobacter pylori. *Virchows Arch.* 1998;432:311-314.
46. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M. et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut.* 2006;55:1545-1552.
47. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC., et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP) and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012;44:74-94.
48. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW., et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2008;134:945-952.
49. Furuta T, Graham DY. Pharmacologic aspects of eradication therapy for Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39:465-480.
50. Graham DY, Shiotani A. Which therapy for Helicobacter pylori infection? *Gastroenterology.* 2012;143:10-12.
51. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:177-186
52. Wu JY, Liou JM, Graham DY. Evidence-based recommendations for successful Helicobacter pylori treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8:21-28.
53. Capelle LG, Haringsma J, de Vries AC., et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci.* 2010;55:3442-3448.
54. Osawa H, Yamamoto H, Miura Y., et al. Blue laser imaging provides excellent endoscopic images of upper gastrointestinal lesions. *Video J Encyclopedia of GI endoscopy.* 2014;1:607-610.
55. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB., et al. A multi-center validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy.* 2012;44:236-246.
56. Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol.* 2013;23:492-501.
57. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1808-1825.
58. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut.* 2010;59(8):1143-1153.
59. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Кочетов С.А., Андреев Н.Г., Дичева Д.Т. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции Helicobacter pylori. *Медицинский Совет.* 2012;8:10-19.

60. Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, Khomeriki SG. Influence of Bismuth on Gastritis Healing and Effectiveness of Helicobacter pylori Eradication. *Helicobacter*. 2010;15:343.
61. Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for Helicobacter pylori has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1255-1268.
62. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD008337.
63. Yoon JH, Baik GH, Kim YS. et al. Comparison of the Eradication Rate between 1- and 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for Helicobacter pylori Eradication. *Gut Liver*. 2012;6(4):434-439.
64. Маев И.В., Самсонов А.А., Коровина Т.И. и др. Висмута трикалия дицитрат повышает эффективность антихеликобактерной терапии первой линии. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2012;8:92-97.
65. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
66. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ*. 2013;7(347):f4587.
67. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(1):35-44.
68. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1998;42:1895-1899.
69. Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:8S-13S.
70. Du Y, Li Z, Zhan X. et al. Anti-inflammatory Effects of Rebamipide According to Helicobacter pylori Status in Patients with Chronic Erosive Gastritis: A Randomized Sucralfate-Controlled Multicenter Trial in China-STAR Study. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2886-2895.
71. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I. et al. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early Helicobacter pylori eradication. *Digestion*. 2009;79:259-262.
72. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N. et al. Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29(Suppl.4):20-24.
73. Yoshida N, Yoshikawa T, Linuma S. et al. Rebamipide protects against activation of neutrophils by Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 1996;41(6):1139-1144.
74. Lee KH, Kim JY, Kim WK. et al. Protective effect of rebamipide against Helicobacter pylori-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):441-448.
75. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci*. 2004;49:202-209.
76. Tanigawa T, Watanabe T, Ohkawa F. et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;48(2):149-153.
77. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T. et al. Significance of ERK nitration in portal hypertensive gastropathy and its therapeutic implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295:1016-1024.
78. Nagano Y, Matsui H, Muramatsu M. et al. Rebamipide significantly inhibits indomethacin-induced mitochondrial damage, lipid peroxidation, and apoptosis in gastric epithelial RGM-1 cells. *Dig Dis Sci*. 2005;50(Suppl.1):76-83.
79. Abe N, Funato H, Hirata A. et al. Evaluation of Gastric Mucosal Injury Model Animals of Rebamipide Formulation-Study of Therapeutic Equivalence. *Yakugaku Zasshi*. 2016;136(4):677-684.
80. Koyama N, Sasabe H, Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica*. 2002;32(7):573-586.
81. Hahm KB, Lee KJ, Kim YS. et al. Quantitative and qualitative usefulness of rebamipide in eradication regimen of Helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 1958;43(9,suppl.):192S-197S.
82. Haruma K, Ito M, Kido S., et al. Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47:862-867.
83. Hiquichi K, Arakawa T, Nebiki H. et al. Rebamipide prevents recurrence of gastric ulcers without affecting Helicobacter pylori status. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9,Suppl.):99S-106S.
84. Tanigawa T, Pai R, Arakawa T, Tarnawski AS. Rebamipide inhibits gastric cancer cell growth. *Dig Dis Sci*. 2007;52(1):240-247.
84. Tsukamoto H., Mizoshita T, Katano T, Hayashi N, Ozeki K, Ebi M, Shimura T, Mori Y, Tanida S, Kataoka H, Tsukamoto T, Tatematsu M, Joh T. Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2015;67(3):271-277. doi:10.1016/j.etp.2015.01.003
85. Kang DW, Noh YN, Hwang WC, Choi KY, Min do S. Rebamipide attenuates Helicobacter pylori CagA-induced self-renewal capacity via modulation of β -catenin signaling axis in gastric cancer-initiating cells. *Biochem Pharmacol*. 2016;113:36-44. doi:10.1016/j.bcp.2016.06.003.
86. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Muroa T, Matsu-moto H, Manabe N, Ito M, Tanaka S, Inoue K, Shiotani A, Akiyama T, Hata J, Haruma K. Rebamipide Improves Chronic Inflammation in the Lesser Curvature of the Corpus after Helicobacter pylori Eradication: A Multicenter Study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. doi:10.1155/2015/865146
87. Almeida R, Silva E, Santos-Silva F, Silberg DG, Wang J, De Bolos C. et al. Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas. *J Pathol*. 2003;199:36-40.
88. Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, Tanaka H, Takizawa T, Koike M. et al. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. *Cancer Lett*. 2002;176:47-55.
89. Bornschein J, Wex T, Peitz U. et al. The combined presence of H. pylori infection and gastro-oesophageal reflux disease leads to an up-regulation of CDX2 gene expression in antrum and cardia. *J Clin Pathol*. 2009;62:254-259.

Поступила 20.02.17