

УДК 616.33-006.6-036.3

Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке

В.В. Цуканов¹, О.С. Амелчугова¹, А.В. Васютин¹, Н.Н. Буторин²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Сибирского отделения РАМН, клиническое отделение патологии органов пищеварения у взрослых, г. Красноярск

²Хакасская республиканская клиническая больница им Г.Я. Ремиевской, г. Абакан

Management approach to patients with premalignant lesions of the stomach

V.V. Tsukanov¹, O.S. Amelchugova¹, A.V. Vas'yutin¹, N.N. Butorin²

¹ Federal State Budgetary Institution «Scientific research institute of medical problems of the North» Siberian branch, Russian Academy of Medical Science, clinical department of adult digestive diseases, Krasnoyarsk

² Remishevskaya Khakass republic hospital, Abakan

Цель обзора. Проанализировать современные аспекты тактики ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке.

Основные положения. Для квалифицированной диагностики атрофии, метаплазии и дисплазии в желудке необходимо применение современных эндоскопических методов и морфологических исследований в соответствии с требованиями системы OLGA или OLGIM. Выявление инфекции *Helicobacter pylori* и ее эрадикация являются важными принципами ведения больных с предраковыми изменениями в желудке.

Заключение. Указаны методы наблюдения за пациентами с дисплазией в желудке. Описаны схемы эрадикации *H. pylori*.

Ключевые слова: атрофия, метаплазия, дисплазия, *Helicobacter pylori*, диагностика, профилактика, рак желудка.

The aim of review. To analyze modern aspects of management of patients with premalignant changes in the stomach.

Key points. According to requirements of system OLGA or OLGIM application of modern endoscopic methods and morphological investigation is necessary for expert diagnostics of atrophy, metaplasia and dysplasia in the stomach. Detection of *Helicobacter pylori* infection and its eradication are important principles of management of patients with stomach premalignant lesions.

Conclusion. Monitoring methods of patients with stomach mucosa dysplasia are specified. Modes of *H. pylori* eradication are presented.

Key words: atrophy, metaplasia, dysplasia, *Helicobacter pylori*, diagnostics, prophylaxis, stomach cancer.

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «НИИМПС» СО РАМН, руководитель гастроэнтерологического отделения. Контактная информация: gastro@impn.ru; 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка 3-г, НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

Tsukanov Vladislav V. — MD, PhD, professor, Federal State Budgetary Institution «Scientific research institute of medical problems of the North» Siberian branch, Russian Academy of Medical Science, head of gastroenterology department. Contact information: gastro@impn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka street 3-g, Scientific research institute of medical problems of the North.

Буторин Николай Николаевич — кандидат медицинских наук, Хакасская республиканская больница, заведующий эндоскопическим отделением

Butorin Nikolay N. — MD, Khakass republic hospital, head of endoscopy department

Рак желудка в настоящее время находится на четвертом месте в структуре онкологической заболеваемости во всем мире [17]. Считается, что выявление пациентов с предраковыми изменениями желудка и наблюдение за ними способствуют ранней диагностике аденокарциномы и более эффективному лечению [27]. Однако, несмотря на то что предраковые изменения слизистой оболочки желудка часто встречаются в повседневной врачебной практике, в нашей стране до сих пор не существует общепринятых рекомендаций по ведению таких больных.

В 2012 г. были опубликованы рекомендации по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach – MAPS) [13]. Следует отметить, что эти рекомендации были созданы тремя группами специалистов: Европейским обществом гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Европейской группой по изучению *Helicobacter* (ESHG) и Европейским обществом патологоанатомов (ESP), что особенно важно для диагностики патологии желудка.

Положение MAPS 1. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией подвергаются повышенному риску развития рака желудка.

Это известное положение было принято уже 2-м и 3-м Маастрихтскими консенсусами в 2000 г. и 2005 г. [24, 25] и подтверждено 4-м Маастрихтским консенсусом в 2010 г. [26]. Одна из работ, верифицирующая этот тезис, была выполнена на территории России совместными усилиями отечественных и итальянских ученых [33].

Положение MAPS 2. При ведении пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией развитие дисплазии высокой степени и инвазивный рак желудка должны быть определены как исходы, которые необходимо предотвратить.

Эти положения рекомендаций базируются на доминирующей сейчас концепции патогенеза некардиального рака желудка, описанной Р. Correa [8]. В настоящее время превалирует точка зрения, что канцерогенез в желудке инициируется *H. pylori*. Эта бактерия запускает последовательность изменений слизистой оболочки: хронический поверхностный гастрит, атрофический гастрит, кишечную метаплазию, дисплазию и рак желудка. Развитие желудочной атрофии — критический шаг каскада Correa, терапевтическое воздействие на который может прервать цепь трагических событий [15].

Кишечная метаплазия считается ключевым биомаркером предраковых поражений и часто рассматривается в качестве «точки невозврата», после которой изменения слизистой становятся

необратимыми [36]. Дисплазия представляет собой предпоследнюю стадию канцерогенеза и гистологически определяется как однозначно опухольчатый эпителий без признаков тканевой инвазии и таким образом является непосредственно предраковым изменением [9]. Правильная диагностика и стадирование дисплазии имеют решающее значение, поскольку определяют риск злокачественного перерождения.

Положение MAPS 4. Обычное эндоскопическое исследование не позволяет точно дифференцировать и диагностировать предраковые состояния желудка.

В работе А. Eshmuratov и соавт. [16] было показано, что корреляция между эндоскопическими и гистологическими данными очень слабая. Ряд других исследований продемонстрировали невозможность эндоскопии в белом свете точно диагностировать *H. pylori*-ассоциированный гастрит, атрофию и кишечную метаплазию [6, 28].

Положение MAPS 5. Увеличительная хромоэндоскопия и узкоспектральная эндоскопия (как с увеличением, так и без него) улучшают диагностику предраковых изменений слизистой оболочки желудка.

Установлено, что хромоэндоскопия, особенно с увеличением, помогает идентифицировать кишечную метаплазию и дисплазию. М. Dinis-Ribeiro и соавт. [12] предложили эндоскопическую классификацию с применением окраски метиленовым синим для выявления предраковых изменений, которая оказалась хорошо воспроизводимой и точной [5]. Хромоэндоскопия с использованием других красителей, например индиго кармина и уксусной кислоты, также продемонстрировала высокую точность для диагностики этих изменений. К. Tanaka и соавт. [31], обследовав 380 пациентов при помощи увеличительной хромоэндоскопии с окраской уксусной кислотой, показали высокую корреляцию с результатами морфологических исследований слизистой оболочки желудка (чувствительность 100%, специфичность 89,7%). Добавление 0,2% индиго кармина к уксусной кислоте позволяет повысить точность диагностики предраковых изменений [23]. I. Hirata и соавт. [21] в систематическом обзоре продемонстрировали, что узкоспектральная эндоскопия — отличный метод диагностики предраковых изменений желудка.

Положение MAPS 7. Атрофия и кишечная метаплазия, как правило, неравномерно распределены в слизистой оболочке желудка. Для адекватной диагностики предраковых изменений необходимо выполнять как минимум 4 нецелевые биопсии из двух топографических зон (тело, антрум) и брать целевой биопсийный материал из визуально измененных зон.

В части исследований с хорошей доказательной базой показано, что для адекватного стадирова-

ния предрака желудка требуются минимум четыре и максимум восемь биопсий [11, 20]. Исходя из этого, исследовательская группа пришла к выводу, что следует выполнять нецелевые биопсии из двух точек в антральном отделе желудка и двух точек в теле желудка (по большой или малой кривизне) для выявления атрофического гастрита и кишечной метаплазии.

Положение MAPS 8. Для оценки степени риска развития рака желудка следует использовать современные диагностические системы гистопатологического стадирования изучаемой патологии.

В 2008 г. международной группой гастроэнтерологов и морфологов была предложена новая система стадирования атрофического гастрита OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). Эта система суммирует показатели атрофии в теле и антральном отделе желудка с определением баллов в каждом биоптате. III и IV стадии выраженности атрофического гастрита по системе OLGA свидетельствуют о высокой вероятности развития рака желудка [29]. На основании классификации OLGA была разработана модификация OLGIM, основанная на оценке кишечной метаплазии [7].

Положение MAPS 9. По уровню сывороточных пепсиногенов можно прогнозировать развитие распространенного атрофического гастрита. У пациентов с низким уровнем пепсиногена рекомендовано проводить серологическую диагностику *H. pylori* для дальнейшего выявления субъектов с высоким риском развития рака желудка.

Этот подход также содержится в консенсусе Маастрихт IV, принятом в 2010 г. [26]. Определение уровня пепсиногенов в сыворотке крови для диагностики атрофического гастрита проводилось в различных странах и популяциях. В мета-анализе, опубликованном в 2004 г., М. Dinis-Ribeiro и соавт. [14] проанализировали 42 исследования (27 популяционных — 296 553 человека и 15 выборочных популяционных — 4385 пациентов) и попытались установить оптимальный уровень пепсиногенов для диагностики дисплазии. Сочетание уровня ПГ1 < 50 нг/мл и отношения ПГ1/2 < 3,0 показало наилучшие результаты с чувствительностью 65% и специфичностью 74–85%. Российские исследования подтверждают рациональность серологической диагностики атрофического гастрита как метода скрининга повышенного риска рака желудка [4].

Положение MAPS 13. Пациенты с низкой степенью дисплазии и без эндоскопических повреждений могут проходить следующую эндоскопию через 1 год. При наличии эндоскопических повреждений желательна эндоскопическая резекция с внимательным морфологическим исследованием.

Положение MAPS 14. При высокой степени дисплазии и отсутствии эндоскопических повреждений требуется немедленно повторить

эндоскопию с обширными биопсиями и внимательным наблюдением от 6 мес до 1 года.

Среди больных с предраковыми новообразованиями желудка примерно у 25% пациентов с дисплазией высокой степени в течение года наблюдения был диагностирован рак желудка [30]. У лиц с дисплазией низкой степени по сравнению с пациентами с дисплазией высокой степени риск развития инвазивного рака желудка на 7% ниже (95% доверительный интервал 6–8%) [34].

Положение MAPS 18. Эрадикация *H. pylori* способствует достижению положительных результатов при лечении неатрофического гастрита и может вести к регрессии атрофического гастрита. Эрадикационная терапия у пациентов с кишечной метаплазией не приводит к обратному развитию последней, но может замедлить прогрессирование до неоплазии.

Согласно консенсусу Маастрихт IV [26] существуют убедительные доказательства того, что эрадикация *H. pylori* снижает риск формирования рака желудка. Более эффективно он может быть уменьшен с помощью эрадикационной терапии до развития предраковых состояний. Наблюдение в течение 10 лет когорты пациентов в Финляндии ($n=26\,700$) подтвердило сказанное [22].

Маастрихт IV [26] и ежегодное итоговое совещание EHS [32], состоявшееся в сентябре 2012 г. в г. Любляна (Словения), пришли к выводу, что тройная терапия по-прежнему сохраняет ведущие позиции в качестве терапии первой линии для эрадикации *H. pylori*. Эта точка зрения поддерживается рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [1]. Последние исследования резистентности *H. pylori* к кларитромицину в России не подтверждают необходимость пересмотра этого подхода [2, 3].

Напомним, что стандартная схема тройной терапии включает ингибитор протонной помпы (ИПП) 2 раза в день, амоксициллин 1 г 2 раза в день и кларитромицин 500 мг 2 раза в день, применяемые в течение 7–10–14 дней. Для повышения эффективности терапии первой линии целесообразно преимущественно назначать оригинальные ИПП (эзомепразол или рабепразол) [35].

Сохранение позиций тройной терапии опирается на следующие работы. J.P. Gisbert и соавт. провели мета-анализ 32 исследований (4727 человек) и продемонстрировали, что эффективность эрадикации *H. pylori* при помощи тройной терапии в Испании за последние 10 лет не снизилась и составляет 80% [19]. В большом мультицентровом исследовании в Японии, в ходе которого тройная 7-дневная терапия применялась для эрадикации *H. pylori* у 3162 человек, эффективность лечения составила 80,7% [18]. W.Q. Dai и соавт. провели сравнение результативности тройной терапии разной продолжительности в Китае [10]. Пациенты, получавшие стандартную тройную терапию, были

разделены на 3 группы: А (39 человек) лечились 3 дня, В (37 человек) — 5 дней, С (40 человек) — 7 дней. Эффективность эрадикации *H. pylori* составила: в группе А 76%, в группе В — 89%, в группе С — 91%.

Заключение

Таким образом, в соответствии с европейскими рекомендациями своевременная диагностика, адекватное лечение и последующее наблюдение за пациентами с предраковыми изменениями

желудка играют важную роль во вторичной профилактике развития злокачественных новообразований. Применение указанных принципов в ежедневной клинической практике позволит стандартизировать подход к ведению пациентов с предопухолевой патологией в России. Одним из оптимальных методов профилактики и лечения предраковых изменений в желудке является эрадикация *H. pylori*. Лидирующие позиции в терапии первой линии сохраняет тройная схема (ИПП + амоксициллин + кларитромицин).

Список литературы

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 1. — С. 87–89.
- Гвашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. et al. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 22, N 1. — P. 87–89.
- Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Шакалите Ю.Д., Чернова Л.Н. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину в Новосибирске // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 12, № 5, прил. 40. — С. 36.
- Osipenko M.F., Bikbulatova Ye.A., Shakalite Yu.D., Chernova L.N. Clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in Novosibirsk // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 12, N 5, suppl. 40. — P. 36.
- Перфилова К.М., Неумойна Н.В., Неумойна М.В. и др. Изучение резистентности *H. pylori* к макролидам у больных с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 12, № 5, прил. 40. — С. 37.
- Perfilova K.M., Neumoyina N.V., Neumoyina M.V. et al. *H. pylori* resistance to macrolides in patients with chronic diseases of the stomach and duodenum // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 12, N 5, suppl. 40. — P. 37.
- Цуканов В.В., Третьякова О.В., Амелчугова О.С. и др. Распространенность атрофического гастрита тела желудка у населения г. Красноярск старше 45 лет // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2012. — Т. 12, № 4. — С. 27–31.
- Tsukanov V.V., Tretyakova O.V., Amelchugova O.S. et al. Prevalence of atrophic gastritis of the body of stomach at Krasnoyarsk population over 45 years old // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2012. — Vol. 12, N 4. — P. 27–31.
- Areia M., Amaro P., Dinis-Ribeiro M. et al. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions // Gastrointest. Endosc. — 2008. — N 67. — P. 1011–1018.
- Bah A., Saraga E., Armstrong D. et al. Endoscopic features of *Helicobacter pylori*-related gastritis // Endoscopy. — 1995. — N 27. — P. 593–596.
- Capelle L.G., de Vries A.C., Haringsma J. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis // Gastrointest. Endosc. — 2010. — N 71. — P. 1150–1158.
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis // Cancer Res. — 1988. — N 48. — P. 3554–3560.
- Correa, P., Sherlock P., Morson B. Chronic atrophic gastritis as a precursor of cancer // Precancerous lesions of the gastrointestinal tract. — New York: Raven Press, 1983. — P. 145–153.
- Dai W.Q., Zhou Y.Q., Xu L. et al. The eradicating *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer patients by three short-term triple therapies in China: a multicenter clinical comparative study // Hepatogastroenterology. — 2012. — Vol. 59, N 113. — P. 296–299.
- De Vries A.C., Haringsma J., de Vries R.A. et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions // Helicobacter. — 2010. — N 15. — P. 259–264.
- Dinis-Ribeiro M. Chromoendoscopy for early diagnosis of gastric cancer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 18, N 8. — P. 831–838.
- Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A.C. 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 (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // Endoscopy. — 2012. — Vol. 44, N 1. — P. 74–94.
- Dinis-Ribeiro M., Yamaki G., Miki K. et al. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening // J. Med. Screen. — 2004. — N 11. — P. 141–147.
- El-Zimaity H.M., Ota H., Graham D.Y. et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma // Cancer. — 2002. — N 94. — P. 1428–1436.
- Eshmuratov A., Nah J.C., Kim N. et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy // Dig. Dis. Sci. — 2010. — N 55. — P. 1364–1375.
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. — 2010. — N 127. — P. 2893–2917.
- Fujioka T., Aoyama N., Sakai K. et al. A large-scale nationwide multicenter prospective observational study of triple therapy using rabeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for *Helicobacter pylori* eradication in Japan // J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 47, N 3. — P. 276–283.
- Gisbert J.P., 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. — Vol. 34, N 11. — P. 1255–1268.
- Guarner J., Herrera-Goepfert R., Mohar A. et al. Diagnostic yield of gastric biopsy specimens when screening for preneoplastic lesions // Hum. Pathol. — 2003. — N 34. — P. 28–31.
- Hirata I., Nakagawa Y., Ohkubo M. et al. Usefulness of magnifying narrow-band imaging endoscopy for the

- diagnosis of gastric and colorectal lesions // Digestion. — 2012. — Vol. 85, N 2. — P. 74–79.
22. Kosunen T.U., Pukkala E., Sarna S. et al. Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: A cohort study // Int. J. Cancer. — 2011. — Vol. 128, N 2. — P. 433–439.
23. Lee B.E., Kim G.H., Park Y. et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type // BMC Gastroenterol. — 2010. — N 10. — P. 97.
24. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht 2–2000 Consensus Report // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 16, N 2. — P. 167–180.
25. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // Gut. — 2007. — Vol. 56, N 6. — P. 772–781.
26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61, N 7. — P. 646–664.
27. Matsuzaka M., Fukuda S., Takahashi I. et al. The decreasing burden of gastric cancer in Japan // Tohoku. J. Exp. Med. — 2007. — Vol. 212, N 3. — P. 207–219.
28. Redén S., Petersson F., Jönsson K.A. et al. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample // Endoscopy. — 2003. — N 35. — P. 946–950.
29. Rugge M., Correa P., di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // Dig. Liver Dis. — 2008. — Vol. 40, N 8. — P. 650–658.
30. Rugge M., Farinati F., Baffa R. et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelia Dysplasia // Gastroenterology. — 1994. — N 107. — P. 1288–1296.
31. Tanaka K., Toyoda H., Kadowaki S. et al. Surface pattern classification by enhanced magnification endoscopy for identifying early gastric cancers // Gastrointest. Endosc. — 2008. — N 67. — P. 430–437.
32. Tepes B., O'Connor A., Gisbert J., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2012 // Helicobacter. — 2012. — Vol. 17, suppl. 1. — P. 36–42.
33. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia // Helicobacter. — 2011. — Vol. 16, N 2. — P. 107–112.
34. Vannella L., Lahner E., Osborn J. et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2010. — N 31. — P. 1042–1050.
35. Villoria A. Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? // Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 31. — P. 546–547.
36. Zivny J., Wang T.C., Yantiss R. et al. Role of therapy or monitoring in preventing progression to gastric cancer // Clin. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 36, suppl. 1. — P. 52–60.