

Современные направления канцеропревенции при предраковых состояниях желудка в положениях MAPS II

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк

Modern directions of cancer therapy for precancerous conditions of the stomach in positions

I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, Yu.S. Rabotyagova, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: H. pylori, атрофический гастрит, дисплазия, рак желудка.

Резюме

Современные направления канцеропревенции при предраковых состояниях желудка в положениях MAPS II

И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Ю.С. Работягова, И.А. Иськова, Т.А. Цапьяк

В обзоре проанализированы современные аспекты тактики ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке, изложенные в новых европейских рекомендациях «Лечение предраковых состояний и поражений желудка» (Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach, MAPS II).

Для квалифицированной терапии предраковых изменений в желудке необходимо применение современных эндоскопических и морфологических методов. Своевременное выявление атрофии, метаплазии и дисплазии значительно повышает эффективность предупреждения рака желудка. В консенсусе MAPS II акцентируется внимание, что кишечный тип аденокарциномы желудка представляет собой итог каскада Корреа, а хронический атрофический гастрит и кишечная метаплазия рассматриваются как предраковые состояния, являющиеся фоном для возникновения дисплазии и аденокарциномы. Эрадикация инфекции H. pylori является важным принципом ведения больных с предраковыми изменениями желудка.

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: valery-krivy@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Иськова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Цапьяк Татьяна Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: tsapyak69@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Работягова Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: yliyabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7

Таким образом, своевременная диагностика, адекватная терапия и последующее наблюдение пациентов с предраковыми изменениями желудка играют важную роль в профилактике рака желудка. Применение этих принципов в ежедневной клинической практике позволит стандартизировать подход к ведению пациентов с предопухоловой патологией.

Abstract.

Modern directions of cancer prevention in precancerous conditions of the stomach in MAPS II guidelines

I.L. Kliaritskaia, V.V. Krivy, Yu.S. Rabotyagova, I.A. Iskova, T.A. Tsapyak

The review analyzes the current aspects of the management of patients with precancerous changes in the stomach, set out in the new European guidelines Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach, MAPS II.

For qualified therapy of precancerous changes in the stomach, it is necessary to use modern endoscopic and morphological methods. Timely detection of atrophy, metaplasia and dysplasia significantly increases the effectiveness of stomach cancer prevention. The MAPS II consensus emphasizes that the intestinal type of gastric adenocarcinoma is the result of the Correa cascade, and chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia are considered as precancerous conditions that are the background for the onset of dysplasia and adenocarcinoma. Eradication of *H. pylori* infection is an important principle of management of patients with precancerous changes in the stomach.

Thus, timely diagnosis, adequate therapy and follow-up of patients with precancerous gastric changes play an important role in the prevention of gastric cancer. Application of these principles in daily clinical practice will allow standardizing the approach to the management of patients with precancerous pathology.

Заболевание раком желудка (РЖ), одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 4-5-е место в структуре заболеваемости и 3-е в структуре смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации и является важной проблемой у пациентов с хроническим атрофическим гастритом или кишечной метаплазией (КМ). Ежегодная заболеваемость РЖ в мире в этой группе пациентов составляет 0,1%-0,25% и 0,25% соответственно, а при неопластических процессах желудка (включая дисплазию и опухоли нейроэндокринной системы) может достигать 1,36%. Улучшение эпидемиологической ситуации по РЖ наблюдается, как правило, в странах с хорошо разработанными профилактическими мероприятиями, высоким уровнем информированности населения и реализуемыми длительное время национальными программами скрининга и наблюдения пациентов с предраковыми заболеваниями [1,2].

РЖ является полиэтиологическим заболеванием, одним из основных факторов которого является наследственность, под влиянием которой может возникать несколько типов онкологической патологии желудка:

- Наследственный диффузный РЖ, аутосомно-доминантный синдром, обусловленный мутацией в гене *CDH1*, обеспечивающем клеточную адгезию за счет молекулы Е-кадгерина, приводит к развитию перстневидно-клеточного рака, обнаруживающегося в 30-50% случаев РЖ (риск развития РЖ к 80 годам достигает 67% для мужчин и 83% для женщин,

средний возраст выявления РЖ – 37 лет);

- Синдром Линча (Lynch) (наследственный неполипозный рак толстой кишки, ННРТК, риск развития РЖ составляет от 1 до 13%);
- Синдром ювенильного полипоза (риск развития РЖ достигает 21%);
- Синдром Пейтца-Егерса (Peutz-Jeghers, риск развития РЖ достигает 29%);
- Семейный аденоматозный полипоз (риск развития РЖ 1-2%);

Немаловажную роль в развитии РЖ играют также инфицирование *Helicobacter pylori*, вредные привычки (курение), алиментарные факторы (алкоголь, злоупотребление соленой, жареной, консервированной, маринованной, насыщенной пряностями пищей; употребление продуктов, зараженных микотоксинами; дефицит поступления микроэлементов и витаминов). Безусловно в патогенезе РЖ важно наличие фоновых заболеваний: хронического атрофического, гиперпластического гастрита, аденоматозных полипов, пернициозной анемии, болезни Менетрие, частичной резекции желудка в анамнезе [3].

В 2012 году Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE), Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED), Европейская группа по изучению *H. pylori* и микробиоты (EHMSG) и Европейское общество патологоанатомов (ESP) выпустили первое международное руководство по лечению предраковых состояний и поражений желудка (MAPS) [4]. Его рекомендации были представлены и адаптированы для клинического использо-

вания в странах с различными системами оказания медицинской помощи и включены в рекомендации ESGE по оценке параметров качества эндоскопических исследований верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5]. В 2019 г., подытожив предыдущий девятилетний опыт, сообщества ESGE, ESMHG, ESP были представлены обновленные рекомендации по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach, MAPS II) [6].

В консенсусе MAPS II акцентируется внимание на то, что кишечный тип аденокарциномы желудка представляет собой итог каскада Корреа, сменяющейся последовательности изменений слизистой оболочки (СО) желудка в виде воспаления-атрофии-метаплазии-дисплазии-карциномы, а хронический атрофический гастрит и КМ рассматриваются как предраковые состояния, независимо друг от друга, повышающие риск развития РЖ и являющиеся фоном для возникновения дисплазии и аденокарциномы [7,8].

В связи с этим, сфокусированное внимание на клинически значимых изменениях СО желудка («продвинутых стадиях атрофического гастрита»), определяемых как степень выраженности атрофии (от умеренной до выраженной) или КМ (более надежного маркера атрофии), так и распространенностью атрофических поражений (одновременного вовлечения СО антрального отдела и тела желудка).

В качестве интегральной оценки данных морфологических изменений, продемонстрировано преимущество использования оперативной шкалы по оценке гастрита на основе КМ (OLGIM), в сравнении с оперативной шкалой по оценке гастрита на основе атрофии (OLGA), показавшей более высокую точность, экономичность, более низкие требования к подготовке биоптатов и квалификации морфологов [9]. OLGIM позволяет эффективнее организовывать диспансерные мероприятия, направленные на раннее выявление дисплазии высокой степени и инвазивной карциномы у пациентов с хроническим атрофическим гастритом или КМ в связи с зарегистрированным высоким риском развития РЖ при её III и IV стадиях [10, 11].

Очерчены наиболее важные проблемы интерпретации видимых поражений желудка, обусловленные, как правило, недостаточной информативностью биопсийного материала, полученного при эндоскопическом исследовании. Решено рассматривать любое эндоскопически видимое поражение СО как потенциально злокачественное, требующее удаления с последующей гистологической оценкой. Основанием для такого утверждения стал анализ серии эндоскопических подслизистых диссекций, при которых после резекции в 33% случаев первичный диагноз дисплазии низкой степени (по данным эндоскопической биопсии) был изменен на дисплазию высокой степени [12]. В другом аналогичном исследовании речь шла уже о 7% случаев измене-

ния гистологического диагноза дисплазии низкой степени на аденокарциному [13].

Эндоскопическая диагностика и постановка диагноза

Отмечается, что на современном этапе развития эндоскопической техники, при использовании для диагностики предраковых состояний желудка эндоскопии в белом свете с режимом высокого разрешения, демонстрируется тесная корреляционная связь описываемых видимых изменений СО с результатами последующих гистологических исследований биопсийного материала. В перекрестном исследовании, при выявлении КМ, суммарная точность данной методики достигала 88% с чувствительностью и специфичностью 75% и 94%, соответственно [14]. Однако, высокая вариабельность чувствительности (29-74%) при опухолевых поражениях, наблюдаемая в других исследованиях, по мнению экспертов, пока не позволяет пока рекомендовать её в широкой клинической практике [15, 16].

По-прежнему остается актуальным использование обычной хромоэндоскопии с применением красителей (индигокармина, метиленового синего, уксусной кислоты или гематоксилина), демонстрирующей высокую чувствительность при выявлении предраковых изменений и онкологической патологии желудка [17]. Более широкое применение виртуальной хромоэндоскопии с узкополосной визуализацией (NBI), показавшей в недавнем систематическом обзоре достаточную чувствительность и специфичность в диагностике КМ (86% и 77%) и дисплазии/раннем раке (90% и 83%), позволяет устранить недостатки методики (сложность использования красителей, удлинение времени эндоскопического исследования), ограничивавшие ранее её использование [18]. Такая комбинация на 11% превосходит точность диагностики при эндоскопии в белом свете с режимом высокого разрешения, имея более высокую чувствительность как при КМ (87% против 53%, $p < 0,001$), так и неоплазии (92% против 74%) [15]. Было продемонстрировано, что опытный эндоскопист, используя режим NBI второго поколения, способен диагностировать распространенную атрофию/КМ без проведения биопсии. Взятие прицельных биоптатов в этом случае почти всегда позволяло не только верифицировать предраковые состояния, но и своевременно диагностировать ранний рак желудка [18].

В тоже время экспертная группа заявляет, о невозможности экстраполировать результаты, полученные с использованием NBI, на другие методы виртуальной хромоэндоскопии (технологии цифровой обработки изображения в реальном времени i-Scan и технологию спектрального цветового выделения (FICE) [19]. Отмечается так же ограниченность применения в рутинной клинической практике таких передовых эндоскопических технологий, как конфокальная эндомироскопия, эндоцитоскопия, ра-

мановская спектроскопия и поляриметрия [20].

Учитывая зачастую мозаичность атрофических и метапластических изменений СО, в рамках консенсуса была предложена система эндоскопической классификации кишечной метаплазии желудка (EGGIM), позволяющая, по сравнению с использованием только данных гистологического исследования, провести всестороннюю оценку СО, ещё более оптимизировав определение стадии гастрита [15].

Однако её применение требует дополнительной подготовки специалистов, а предложенные классификации находятся на стадии уточнения и доработки, не позволяя в настоящее время оценивать стадию гастрита исключительно по эндоскопическим паттернам. Поэтому в рутинной практике рекомендовано отдавать предпочтение проведению прицельной биопсии по данным хромоэндоскопии. И только при её отсутствии или сомнениях эндоскописта в правильности интерпретации визуальных изменений СО, поднимается вопрос количества биоптатов, необходимых для верификации диагноза. Безусловно, увеличение числа биоптатов позволяет лучше верифицировать клинический диагноз, однако это влечет за собой увеличение продолжительности эндоскопической процедуры и её стоимости [6].

В первом консенсусе MAPS I рекомендовалось взятие, по крайней мере, по двух биоптатов из антрального отдела (из большой и малой кривизны, на 3 см проксимальнее пилорического отдела) и тела (из малой кривизны, на 4 см проксимальнее угла желудка и из большей кривизны посередине) желудка, что отличалось от рекомендаций обновленной Сиднейской классификации взятия дополнительного образца СО из угла желудка, наиболее частой и ранней анатомической локализацией атрофических/метапластических изменений [21]. Проведенное в связи с этим исследование 400 738 биопсии, результаты которого были опубликованы после принятия консенсуса MAPS I, показало, что использование протокола исходной Сиднейской классификации (оценка двух биоптатов из антрального отдела и из тела желудка), по сравнению с другими методиками забора биопсии, наиболее оптимально для диагностики инфекции *H. pylori* и КМ. Взятие большего числа биоптатов или биопсия из угла желудка имело минимальную дополнительную диагностическую значимость при росте расходов на проведение исследования [22].

В связи с этим, рекомендации MAPS II в отношении взятия биопсии не претерпели значимых изменений: рекомендовано взятие двух биоптатов из антрального отдела и из тела желудка. Взятие дополнительного биоптата из угла желудка допускается при необходимости достижения максимально высокого уровня выявления предраковой патологии, особенно при невозможности использования хромоэндоскопии для обеспечения прицельной биопсии. Так же это позволяет более точно оценить стадию хронического гастрита по шкалам OLGA и

OLGIM, коррелирующими с риском прогрессии рака желудка [23]. При этом не рекомендуется помещать все биоптаты в один флакон, поскольку СО антрального отдела и тела желудка будут легко различимы только при отсутствии выраженных атрофических изменений, в присутствии выраженной атрофии и КМ гистологическое заключение будет сильно зависеть от опыта морфолога [6].

Сохраняет свою актуальность положение MAPS I о важности использования в качестве маркеров атрофии СО желудка пепсиногена I сыворотки крови, соотношения пепсиногена I/II и их комбинации. Оптимальными прогностическими пороговыми значениями для диагностики рака желудка (AUC 0,78) и атрофического гастрита (AUC 0,87) приняты снижение уровня пепсиногена I ≤ 50 нг/мл и соотношения пепсиногена I/II ≤ 3 [24]. Но, в связи с использованием в практическом здравоохранении различных методов количественного определения пепсиногена, отмечается, что пороговые значения этих маркеров на разных типах лабораторных систем могут отличаться. Пепсиноген I рассматривается оптимальным неинвазивным скрининговым маркером выраженного, распространенного атрофического гастрита, прогностическое значение которого повышается при дополнительном определении антител (Ig G) к *H. pylori*. Это подтверждалось линейным ростом относительного риска (ОР) развития рака желудка у пациентов с распространенным хроническим атрофическим гастритом (пепсиноген I < 70 нг/мл и соотношению пепсиногена I/II < 3) с ОР 17,7 при *H. pylori*-позитивном (95% ДИ 5,4-108) до ОР 69,7 (95% ДИ 14-503) при *H. pylori*-отрицательном статусе, свидетельствуя о наличии распространенной КМ, высоком риске рака желудка, требующих обязательного проведения эндоскопического исследования. Использование с этой целью в диагностических наборах гастрин-17 не получило широкой поддержки среди экспертов в связи с незначительным повышением эффективности скрининга [25].

Данные по другим неинвазивным маркерам атрофии СО желудка, включая низкий уровень грелина сыворотки крови, микроРНК панель и летучие органические соединения в выдыхаемом воздухе, несмотря на их перспективность, пока не позволили рекомендовать их для внедрения в широкую клиническую практику [6].

Несмотря на сохраняющуюся ключевую роль *H. pylori* в многофакторной стадийной модели каскада Корреа, высказано сомнение в клинической целесообразности генотипирования штаммов *H. pylori* при наблюдении пациентов с предраковыми состояниями / поражениями желудка, несмотря на генетическую неоднородность микроорганизма (различие штаммов *H. pylori* по канцерогенному потенциалу, факторам вирулентности: цитотоксин-ассоциированному антигену (cagA) и вакуолизирующему токсину А (vacA)). Так же, из-за неоднородности результатов клинических исследований,



Рис. 1. Алгоритм диагностики и лечения пациентов с атрофическим гастритом, кишечной метаплазией и дисплазией СО желудка

проблематична имплементация в повседневную клиническую практику определения генетического полиморфизма интерлейкина-IL-1В человека, антагонистов рецепторов IL1 (IL-1RN), IL8, IL10 и TNF- α , обуславливающих выраженность воспалительной реакции, скорость развития атрофии СО и рака желудка в ответ на инфицирование *H. pylori* [6].

Не менее сложные вопросы перед участниками консенсуса были поставлены в отношении наблюдения за пациентами с поражениями СО желудка. Отмечено, что большинство рутинных гастроскопий выполняются с использованием стандартного белого света. В систематическом обзоре и мета-анализе приблизительно у 10% пациентов с диагнозом РЖ на предыдущей эндоскопии, данной патологии выявлено не было (пропущенная патология или изменения, ошибочно расцененные как незлокачественные) [26]. Частота пропущенных поражений, как правило, была выше на уровне первичного звена, чем на последующих этапах оказания специализированной помощи. А более высокая вероятность выявления опухолевых поражений (отношение шансов [OR] 3,42, 95% CI 1,25-10,38) коррелировала с большей продолжительностью эндоскопического исследования (> 7 минут) [27].

В связи с этим в консенсусе рекомендовано обязательное гистологическое уточнение выявленных участков неопределенной дисплазии или образований, несмотря на то, что в большинстве случаев они имеют благоприятный прогноз. На примере анализа изменений угла желудка показано, что 26,8% выявленной патологии, расцененной до резекции как неопределенная дисплазия/неоплазия, при последующем морфологическом анализе операционного материала перекалфицировалось в аденому и ранний рак желудка [28].

Пациентам с диагностированной неопределенной дисплазией/ неоплазией или внутрислизистой карциномой, выявленных при неприцельной биопсии (без видимых изменений СО при эндоскопическом осмотре) рекомендовано повторное исследование cito! с использованием эндоскопии высокого разрешения с хромоэндоскопией (с красителем или виртуальной) в специализированном экспертном центре, с повторным исследованием, при отсутствии изменений на этом диагностическом этапе, спустя 6 месяцев (наличие в первичном биоптате дисплазии высокой степени) – 12 месяцев (наличие в первичном биоптате дисплазии низкой степени), с коррекцией плана дальнейшего наблюдения в зависимости от выраженности и распространенности предраковых изменений СО желудка (Рис 1.) [6].

Оценка экономической эффективности наблюдения пациентов с предраковыми состояниями желудка показала свою целесообразность в регионах с средним и высоким риском заболеваемости РЖ. Areia et al., сравнивая экономическую эффективность трех подходов эндоскопического наблюдения (с интервалами в 3, 5 или 10 лет) у пациентов с распространенной предраковой патологией в возрасте 50-75 лет, показал, что эндоскопический контроль с периодичностью в 3 года был не только более экономически оправданным по сравнению с отсутствием диспансерного наблюдения, но и превосходил по экономическим показателям наблюдение с 5- и 10-летними интервалами [32].

Что касается эндоскопического скрининга рака желудка среди населения в целом, в настоящее время он применяется только в группах высокого риска, таких как в Японии и Корее, и уже опубликовано несколько экономических исследований, доказывающих его экономическую эффективность [34].

Эффективность регулярного эндоскопического наблюдения, рекомендованного руководством MAPS I при распространенной атрофии или КМ (неполной КМ типа III), позволяющего диагностировать РЖ на ранних стадиях, поддающийся в большинстве случаев эндоскопической резекции, была подтверждена последующими исследованиями, продемонстрировавшими, что стадии III/IV OLGА и I-IV OLGIM являются независимыми факторами риска развития РЖ, особенно кишечного типа [29]. При этом отношение шансов развития РЖ для разных стадий атрофии и КМ составило: 2,09 для OLGА III, 2,04 для OLGА IV; 2,38 для OLGIM I, 2,97 для OLGIM II, 7,89 для OLGIM III, 13,20 для OLGIM IV [30]. Для пациентов с высокими стадиями атрофического гастрита (выраженная, распространенная атрофия или КМ, OLGА III/IV / OLGIM I/IV стадий) было рекомендовано проводить эндоскопию высокого разрешения с биопсией каждые 3 года. Такая же частота обследования, при использовании хромоэндоскопии, была рекомендована и пациентам с КМ (неполной КМ) при наличииотягощенного семейного анамнеза по РЖ или хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*.

При фокальной атрофии или КМ, ограниченной антральным отделом, распространенность которой в популяции может достигать 25%, авторы консенсуса посчитали необоснованным рекомендовать постоянное наблюдение, поскольку риск РЖ в этом случае, по сравнению с больными без КМ или с фокальной атрофией повышается незначительно [11].

Лица с аутоиммунным гастритом и пернициозной анемией, имеющие повышенный риск развития некардиальной аденокарциномы желудка (ОР 2,18, 95% ДИ 1,94-2,45) и карциноидных опухолей желудка (ОР 11,43, 95% ДИ 8,90-14,69), эндоскопический мониторинг был рекомендован каждые 3-5 лет. Эти рекомендации основывались на результатах последнего мета-анализа 27 исследований, расчетный показатель заболеваемости РЖ в котором составил 0,27% на человека в год, а общий ОР рака желудка при пернициозной анемии достигал 6,8 (95% ДИ 2,6-18,1) [31].

В продолжение положений Маастрихтского консенсуса V и Киотского соглашения, в руководстве MAPS II эрадикация *H. pylori* у пациентов с неатрофическим гастритом и минимальными атрофическими изменениями рассматривается как оптимальный терапевтический подход в излечении неатрофического хронического гастрита, регрессии атрофии и снижении риска развития РЖ. При этом указывается, что максимальный эффект эрадикации *H. pylori* будет достигаться у пациентов с неатрофическим гастритом, значительно снижаясь при выраженной атрофии. В присутствии КМ, несмотря на уменьшение выраженности воспаления и атрофии, эрадикация *H. pylori* к значимому снижению риска развития РЖ, по крайней мере в краткосрочной перспективе, приводить не будет. В связи с этим вопрос о назначении эрадикационной терапии в ру-

ководстве рекомендуется всегда рассматривать как можно раньше [6].

Использование НПВП и наблюдение пациентов

Более низкий уровень заболеваемости РЖ у пациентов, принимающих ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), отмеченные в ранее опубликованных мета-анализах (2003, 2010), нашли свое подтверждение в последующих клинических исследованиях, проведенных после публикации MAPS I [32].

Однако, на примере целекоксиба, отсутствовало статистически значимое влияние данной группы препаратов на риск заболеваемости РЖ. Эффект приема НПВП на прогрессию предраковых состояний желудка оказался незначительным, не сравнимым по эффективности с эрадикационной терапией. Учитывая, тяжесть побочных эффектов, возникающих на фоне приема НПВП, несмотря на способность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 замедлять развитие предраковой патологии желудка, все это не позволило рекомендовать их назначение с целью канцеропревенции. В качестве исключения допускается назначение низких доз аспирина, имеющего оптимальный профиль безопасности и разнонаправленные клинические эффекты: снижение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение риска развития рака различных локализаций.

Литература

1. de Vries A.C., van Grieken N.C., Looman C.W. et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952
2. Lahner E., Esposito G., Pilozzi 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
3. Рак желудка. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. Российское общество клинической онкологии. 2018.
4. 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; 44: 74-94;
5. Bisschops R., Areia M., Coron E. et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy* 2016; 48: 843-864;
6. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R. 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 Apr;51(4):365-388.;
7. Kapadia C.R. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: S29-36;
8. 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;
9. Cotruin B., Gheorghe C., Iacob R. et al. The orientation of gastric biopsy samples improves the inter-observer agreement of the OLGА staging system. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26: 351-356;
10. Yue H., Shan L., Bin L. The significance of OLGА and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21: 579-587, Epub 2018 Feb 19;
11. 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 2017 Jun 24;
12. Pimentel-Nunes P., Mourao F., Veloso N. et al. Long-term follow-up

- after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy* 2014; 46: 933-940
13. 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
 14. Panteris V., Nikolopoulos S., Lountou A. et al. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 594-601
 15. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Lage J. et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016; 48: 723-730
 16. Ang T.L., Pittayanon R., Lau J.Y. et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for 45
 17. Tanaka K., Toyoda H., Kadowaki S. et al. Surface pattern classification by enhanced-magnification endoscopy for identifying early gastric cancers. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 430-437 detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1473-1478
 18. Zhang Q., Wang F., Chen Z.Y. et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016; 19: 543-552
 19. Kikuste I., Marques-Pereira R., Monteiro-Soares M. et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1108-1117
 20. Lee J.W., Lim L.G., Yeob K.G. Advanced endoscopic imaging in gastric neoplasia and preneoplasia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000105
 21. Kim Y.I., Kook M.C., Cho S.J. et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter* 2017;
 22. Lash J.G., Genta R.M. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of *Helicobacter gastritis* and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 424-431
 23. 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; 71: 1150-1158
 24. 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; 11: 141-147
 25. Yashida T., Kato J., Inoue I. et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134: 1445-1457
 26. Pimenta-Melo A.R., Monteiro-Soares M., Libanio D. et al. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1041-1049
 27. Teh J.L., Tan J.R., Lau L.J. et al. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 480-487.e2
 28. Goo J.J., Choi C.W., Kang D.H. et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: Who need bloc resection? *Surg Endosc* 2015; 29: 3761-3767
 29. Cho S.J., Choi I.J., Kook M.C. et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1292-1302
 30. Kodama M., Murakami K., Okimoto T. et al. Histological characteristics of gastric mucosa prior to *Helicobacter pylori* eradication may predict gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1249-1256
 31. Vannella L., Labner E., Osborn J. et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 375-382
 32. Tian W., Zhao Y., Liu S. et al. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 288-298
 33. Areia M., Dinis-Ribeiro M., Rocha Goncalves F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter* 2014; 19: 425-436
 34. Areia M., Carvalho R., Cadime A.T. et al. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter* 2013; 18: 325-337