

Эпителий-протективная терапия пациентов с аутоиммунным гастритом при различном статусе инфицирования *Helicobacter pylori*

А.В. Губанова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5989-6804>, anasta589@rambler.ru

М.А. Ливзан², <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

С.И. Мозговой², <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>, simozgovoy@yandex.ru

¹ Городская поликлиника №8; 644052, Россия, Омск, ул. Багратиона, д. 10

² Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Введение. Бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и аутоиммунное воспаление являются ведущими этиологическими факторами хронического гастрита. С учетом отсутствия этиологического лечения аутоиммунного гастрита (АИГ) существует необходимость рассмотреть назначение данной группе больных эпителий-протективной терапии с анализом ее эффективности.

Цель. Оценить эффективность терапии цитопротектором ребамипид у больных АИГ с различным статусом инфицирования бактерией *H. pylori*.

Материалы и методы. Проведено открытое когортное рандомизированное исследование с включением 60 пациентов с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ). Было сформировано три группы с учетом этиологического фактора ХАГ: основная группа – пациенты с АИГ, 1-я группа сравнения – с АИГ в сочетании с *H. pylori*, 2-я группа сравнения – с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Пациенты с АИГ, АИГ в сочетании с *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом получали терапию ребамипидом в течение 12 нед. Был проведен статистический анализ контрольных результатов динамики симптомов диспепсии и морфологического исследования гастробиоптатов.

Результаты. В группах пациентов, получающих терапию ребамипидом, отмечалось статистически значимое снижение выраженности и встречаемости симптомов диспепсии к 4-й и 12-й нед. наблюдения. При оценке результатов контрольного морфологического исследования в группах пациентов с АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori* статистически отмечена тенденция к снижению степени воспаления. В группе пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом – статистически значимое снижение степени воспаления.

Заключение. Назначение эпителий-протективной терапии пациентам с АИГ оказывает благоприятный эффект на проявления синдрома диспепсии. Статистически отмечена тенденция к уменьшению выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка у пациентов с АИГ на фоне приема ребамипида. Требуется дальнейшие исследования эффективности ребамипида у пациентов с АИГ с более длительным периодом наблюдения.

Ключевые слова: воспаление, диспепсия, хронический гастрит, атрофия, рак желудка, ребамипид

Для цитирования: Губанова АВ, Ливзан МА, Мозговой СИ. Эпителий-протективная терапия пациентов с аутоиммунным гастритом при различном статусе инфицирования *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2025;19(8):32–38. <https://doi.org/10.21518/ms2025-235>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epithelium-protective therapy for patients with autoimmune gastritis with different status of *Helicobacter pylori*

Anastasiya V. Gubanova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5989-6804>, anasta589@rambler.ru

Maria A. Livzan², <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>, mlivzan@yandex.ru

Sergei I. Mozgovoi², <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>, simozgovoy@yandex.ru

¹ City Polyclinic No. 8; 10, Bagration St., Omsk, 644052, Russia

² Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

Abstract

Introduction. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and autoimmune inflammation are leading etiologic factors of chronic gastritis. Given the lack of etiological treatment for autoimmune gastritis (AIG), there is a need to consider the use of epithelial-protective therapy for this group of patients and analyze of its effectiveness.

Aim. To assess the effectiveness of therapy with the cytoprotector rebamipide in patients with AIG with different status of infection with *H. pylori*.

Materials and methods. An open, cohort randomized study was conducted involving 60 patients with chronic atrophic gastritis (CAG). Three groups were formed considering the etiologic factor of CAG: the main group of patients with AIG, comparison

group 1 – with AIG in combination with *H. pylori*, comparison group 2 – with *H. pylori*-associated gastritis. Patients with AIG, some with AIG in combination with *H. pylori* and those with *H. pylori*-associated gastritis received rebamipide for 12 weeks. A statistical analysis of the control results of the dynamics of dyspepsia symptoms and a morphological study of gastrobiopsy samples, was performed.

Results. In groups of patients receiving rebamipide therapy, a statistically significant decrease in the severity and incidence of dyspepsia symptoms was observed by the 4th and 12th weeks of observation. When assessing the results of a control morphological study in the groups of patients with AIG and AIG in combination with *H. pylori*, a statistically significant trend towards a decrease in the degree of inflammation was observed. In the group of patients with *H. pylori*-associated gastritis, a statistically significant decrease in the degree of inflammation was also noted.

Conclusion. The use of epithelium-protective therapy in patients with AIG has a beneficial effect on the manifestations of dyspepsia syndrome. A statistically significant trend towards a decrease in the severity of inflammatory changes in the gastric mucosa in patients with AIG was observed while taking rebamipide. Further studies are required regarding the effectiveness of rebamipide in patients with AIG with a long follow-up period.

Keywords: inflammation, dyspepsia, chronic gastritis, atrophy, gastric cancer, rebamipide

For citation: Gubanov AV, Livzan MA, Mozgovoi SI. Epithelium-protective therapy for patients with autoimmune gastritis with different status of *Helicobacter pylori*. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(8):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-235>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно консенсусу RE.GA.IN. (Real-World Gastritis Initiative), ведущими причинами хронического гастрита (ХГ) с риском формирования предраковых изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) – атрофии и кишечной метаплазии – являются бактерия *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и аутоиммунное воспаление [1, 2]. В отношении риска развития рака желудка (РЖ) экспертами подчеркивается связь инфекции *H. pylori* и аденокарциномы желудка [3–5], тогда как риск РЖ в условиях аутоиммунного воспаления увеличивается только при наличии текущей или предшествующей инфекции *H. pylori* [6]. Для изолированного аутоиммунного гастрита (АИГ) риск РЖ сопоставим с общепопуляционным, а наблюдение необходимо для скрининга и ранней диагностики нейроэндокринных опухолей [7–9]. В этой связи в условиях реальной клинической практики крайне актуальным является поиск высокоэффективных и безопасных схем терапии для курации больного и профилактики злокачественных новообразований СОЖ.

Ведение пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом регламентировано действующими клиническими рекомендациями [10, 11], в то время как курация больных АИГ ограничивается только восполнением дефицита витамина B₁₂ и микронутриентов без прицельного воздействия на аутоиммунное воспаление СОЖ [12–14]. Вместе с тем в утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации клинических рекомендациях по ведению пациентов с гастритом и дуоденитом больным с хроническим атрофическим гастритом (ХАГ) показано назначение цитопротективной терапии в течение 4–8 нед. [15]. Однако в данных клинических рекомендациях не уточнены показания к применению данной терапии с учетом причинного фактора ХГ, а также необходимость в повторных курсах. Ввиду отсутствия этиологического лечения АИГ, при сохраняющемся иммуноопосредованном воспалении в теле и дне желудка [16, 17], актуально изучение эффективности эпителий-протективной терапии. Одним из препаратов с цитопротективным

эффектом является ребамипид, который относится к производным α-аминокислоты 2(1H)-хинолинона [18, 19]. Данный препарат потенцирует свое эпителий-протективное действие через стимуляцию синтеза эндогенных простагландинов E2 и G12, усиление секреции гликопротеинов слизи в СОЖ [20, 21]. Ребамипид улучшает кровоснабжение в СОЖ, а также уменьшает проницаемость эпителиального барьера с помощью повышения экспрессии белков zonula occludens-1 (ZO-1) и клаудинов [22, 23]. Важной особенностью данного лекарственного препарата является его способность оказывать действие на воспаление в СОЖ посредством уменьшения количества пероксидов липидов в желудке, нейтрализации свободных радикалов кислорода, а также снижать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов нейтрофилами, связанными с бактерией *H. pylori* [24–26].

Доступные результаты проведенных клинических исследований у пациентов с ХГ по оценке эффективности ребамипида в большинстве случаев связаны с наличием инфекции *H. pylori*. Информация о применении данного лекарственного препарата в отношении аутоиммунного воспаления СОЖ достаточно ограничена.

Цель исследования – оценить эффективность терапии цитопротектором ребамипид у больных АИГ с различным статусом инфицирования бактерией *H. pylori*.

С учетом поставленной цели было проведено открытое, когортное, рандомизированное исследование с параллельным контролем клинических, эндоскопических признаков ХАГ и анализом структурных изменений СОЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели была сформирована исследовательская когорта из 60 человек с ХАГ.

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 75 лет.
2. Установленный диагноз ХАГ.
3. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Извечная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки.
2. Перенесенные оперативные вмешательства на желудке или объемные операции на желудочно-кишечном тракте.
3. Случаи гиперчувствительности или непереносимости ребамипида в анамнезе.
4. Противопоказания к эндоскопическому исследованию.
5. Беременность, период грудного вскармливания или неиспользование методов контрацепции у мужчин и женщин фертильного возраста.
6. Прием лекарственных препаратов группы гастропротекторов (ребамипида, висмута трикалия дицитрата) в течение 4 нед., предшествующих скрининговому визиту.
7. Рефрактерность к терапии препаратом ребамипида в анамнезе.
8. Любые причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании.
9. Зарегистрированные случаи отсутствия приема назначенного лекарственного препарата.
10. Участие в другом клиническом исследовании лекарственного препарата (или медицинского изделия) в настоящий момент или в течение последних 30 дней.

На этапе скрининга всем участникам проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с использованием аппарата экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI с помощью видеогастроскопа Olympus CF-HQ190. Во время проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) обязательно выполнялся забор биоптатов СОЖ из 5 точек для дальнейшего морфологического исследования [27]. По результатам гистологического исследования степень и стадия гастрита (от 0 до IV) была установлена на основании российской пересмотра Международной классификации ХГ [28].

В исследовательскую когорту вошли пациенты, удовлетворяющие критериям включения и не имеющие критериев исключения. Каждый пациент с ХАГ мог задать интересующие его вопросы, далее всеми участниками было подписано информированное согласие.

На момент включения в исследование и во время контрольных визитов у всех пациентов оценивалась встречаемость и выраженность симптомов диспепсии с помощью опросника GSRS, валидированного Российским Межнациональным центром исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург) [29].

При уточнении анамнеза жизни внимание уделялось наличию сопутствующих заболеваний и принимаемым в связи с этим лекарственным препаратам. Все пациенты с ХАГ были опрошены о ранее проводимой эрадикационной терапии и ее эффективности, а также о принимаемых препаратах с цитопротективным действием.

Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* среди участников проводилась у 21 (35%) человека. На момент включения в исследование, по данным быстрого уреазного теста (тест-система Biohit) и морфологического исследования биоптатов СОЖ, у 25 (41,7%) пациентов была выявлена бактерия *H. pylori*. В данном случае больным было

рекомендовано проведение эрадикационной терапии согласно действующим рекомендациям [15] с обязательным контролем проведенного лечения с помощью ¹³C-уреазного дыхательного теста через 4 нед. В таком случае пациент был включен в исследование только при отрицательном контрольном статусе на *H. pylori*.

Всем пациентам при первичном и контрольных визитах выполнялся физикальный осмотр, включавший оценку состояния кожных покровов, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Фиксировались показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений. Проводилась поверхностная и глубокая пальпация передней брюшной стенки с выявлением зон болезненности.

Лабораторное исследование включало общий и биохимический анализы крови с определением значений ферритина, витамина B₁₂ и фолиевой кислоты. Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено серологическое исследование для определения IgG-антител к париетальным клеткам желудка. Дополнительно выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

С учетом этиологии ХАГ участники исследования были разделены на три группы. Основная группа (14 человек) состояла из больных АИГ, получающих цитопротективную терапию ребамипидом в течение 12 нед. (84 дня) в суточной дозировке 300 мг в сутки; 1-я группа сравнения (20 человек) включала пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori*; 2-я группа сравнения (26 человек) – с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Далее больные с ХАГ смешанного генеза (АИГ + *H. pylori*) и *H. pylori*-ассоциированным гастритом дополнительно были рандомизированы внутри групп на две подгруппы: одна получала эпителий-протективную терапию ребамипидом, а вторая находилась только под наблюдением.

Контрольные осмотры участников исследования проводились через 4 и 12 нед. и включали в себя анализ распространенности и интенсивности проявлений синдрома диспепсии с помощью опросника GSRS, физикальный осмотр. У пациентов, получающих эпителий-протективную терапию, уточнялось наличие нежелательных явлений, а также проводилась оценка комплаентности.

Через 12 нед. после включения в исследование каждому участнику выполнялась контрольная ЭГДС аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI с забором гастробиоптатов по системе OLGA с последующим морфологическим исследованием.

Статистический анализ выполнялся с применением пакета StatSoft Statistica 8.0 и программы Microsoft Excel. Согласно проверке на основании критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка, распределение в выборках не удовлетворяло требованиям параметрического анализа. В связи с этим при сравнении количественных признаков в двух независимых друг от друга группах нами использовался критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U test), а в трех и более – критерий Краскала – Уоллиса (Kruskal – Wallis H test). При сравнении количественных данных в двух зависимых друг от друга группах применялся критерий Вилкоксона, трех и более – критерий Фридмана. При сопоставлении качественных

признаков в группах использовался критерий сопряженности χ^2 Пирсона и критерий Фишера. Критический уровень значимости p принимался равным 0,05. В тексте количественные данные обозначены как медиана (Me) и межквартильный интервал в виде «Me [P25; P75]».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 60 участников в возрасте от 34 до 70 лет, медиана возраста составила 58 [49; 65] лет. По гендерному составу среди пациентов отмечалось превалирование женщин – 52 (86,7%) с медианой возраста 58 [47,5; 65] лет над мужчинами – 8 (13,3 %) с медианой возраста 59 [55; 64] лет.

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по возрасту и полу. Медиана возраста участников с АИГ составила 55 [46; 60] лет, с АИГ в сочетании с *H. pylori* – 57,5 [46; 63] года, больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом – 58,5 [50; 65] года ($p = 0,345$). Основная группа включала 2 пациентов мужского пола и 12 женского; 1-я группа сравнения состояла из 3 участников мужского пола и 17 женского; 2-я группа сравнения – из 3 участников мужского пола и 23 женского ($p = 0,936$).

На момент включения в исследование с целью оценки встречаемости и выраженности симптомов синдрома диспепсии всеми участниками был заполнен опросник GSRS, по данным которого в подгруппах пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом статистически значимые различия не определялись.

Контрольные визиты проводились через 4 и 12 нед. от момента включения в исследование с повторной оценкой распространенности и интенсивности симптомов синдрома диспепсии с помощью опросника GSRS.

В группе пациентов с АИГ, получающих цитопротективную терапию, к 4-й и 12-й нед. исследования определялось статистически достоверное уменьшение выраженности синдрома эпигастральной боли (СЭБ) ($p = 0,033$ и $p = 0,017$ соответственно), к 12-й нед. дополнительно отмечалось статистически достоверное снижение интенсивности боли в животе натошак ($p = 0,012$) и проявлений постпрандиального дистресс-синдрома (ППДС) ($p = 0,041$). При анализе встречаемости симптомов диспепсии в основной группе к 12-й нед. наблюдения отмечалось статистически значимое снижение распространенности СЭБ ($p = 0,028$).

В подгруппе пациентов с ХАГ смешанного генеза (АИГ + *H. pylori*) на фоне эпителий-протективной терапии к 12-й нед. исследования определялось статистически достоверное уменьшение выраженности ($p = 0,018$) и встречаемости СЭБ ($p = 0,035$), а также снижение интенсивности чувства распирания, переполнения в животе ($p = 0,028$).

Среди больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом, получающих цитопротективную терапию, к 4-й нед. наблюдения отмечалось статистически достоверное снижение выраженности боли в верхних отделах живота ($p = 0,023$). К 12-й нед. наблюдения в данной группе определялось статистически значимое уменьшение

интенсивности ($p = 0,017$) и встречаемости ($p = 0,019$) боли в верхних отделах живота. Наряду с этим, у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом на фоне терапии ребамипидом к 12-й нед. отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли в животе натошак ($p = 0,048$), проявлений ППДС ($p = 0,028$), а также отрыжки воздухом ($p = 0,021$).

При анализе полученных данных согласно опроснику GSRS в группе сравнения у пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом без эпителий-протективной терапии не отмечено статистически достоверных различий в отношении интенсивности и встречаемости проявлений синдрома диспепсии на 4-й и 12-й нед. наблюдения.

Был проведен сравнительный анализ выраженности и распространенности симптомов диспепсии на контрольных визитах у пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* на фоне приема ребамипида и находящихся под наблюдением. В подгруппе, получавшей цитопротективную терапию, отмечалось статистически значимое снижение выраженности ($p = 0,008$) и распространенности ($p = 0,024$) боли в верхних отделах живота.

Следующим этапом выполнялась оценка результатов морфологического исследования биоптатов СОЖ на момент включения и через 12 нед. Сформированные подгруппы в процессе рандомизации в группах больных АИГ в сочетании с *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом на момент включения в исследование были статистически сопоставимы по данным степени и стадии гастрита на основании системы OLGA с учетом российского пересмотра Международной классификации ХГ. В 1-й группе сравнения в подгруппах преобладала степень гастрита III ($p = 0,705$), стадия III ($p = 0,326$), а во 2-й группе сравнения – степень II и III ($p = 0,329$), стадия III ($p = 0,682$).

В основной группе пациентов при анализе результатов морфологического исследования биоптатов СОЖ статистически выявлена тенденция к снижению степени гастрита ($p = 0,091$). В подгруппе пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* на фоне эпителий-протективной терапии при контрольном морфологическом исследовании статистически определялась тенденция к снижению степени гастрита ($p = 0,068$).

В подгруппе больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом на фоне приема ребамипида при гистологическом исследовании гастробиоптатов через 12 нед. терапии было выявлено статистически достоверное снижение степени гастрита ($p = 0,043$), что, вероятно, связано не только с приемом ребамипида, но и с эрадикацией *H. pylori*.

При анализе контрольных результатов морфологического исследования биоптатов СОЖ в подгруппах пациентов с АИГ в сочетании с *H. pylori* и с *H. pylori*-ассоциированным гастритом без эпителий-протективной терапии не отмечалось статистически значимых различий ($p = 0,593$ и $p = 0,225$ соответственно).

При оценке полученных контрольных данных гистологического исследования гастробиоптатов через 12 нед., статистически значимых различий в исследовательских группах по стадии гастрита не было получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов проведенного исследования в группах больных ХАГ различного генеза на фоне цитопротективной терапии препаратом ребамипидом было выявлено статистически значимое уменьшение встречаемости и интенсивности проявлений синдрома диспепсии (СЭБ, ППДС) в группах пациентов с АИГ, с АИГ в сочетании с бактерией *H. pylori* и *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

Важно отметить, что использование ребамипида у пациентов с наличием аутоиммунного воспаления в СОЖ при синдроме диспепсии является перспективной лечебной мерой ввиду ограничения использования ингибиторов протонной помпы у данных больных. Согласно утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации клиническим рекомендациям по курации больных гастритом и дуоденитом, при наличии симптомов диспепсии у пациентов с ХГ рекомендовано назначение ребамипида в течение 2–8 нед. как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения [15], в том числе в комбинации с препаратами, имеющими прокинетический эффект. У пациентов с АИГ клинические проявления могут как отсутствовать, так и иметь разнообразный характер. У части пациентов с аутоиммунным поражением СОЖ могут преобладать жалобы на ППДС с ранним насыщением и/или постпрандиальным чувством полноты в сочетании с СЭБ [30]. В данном случае терапевтически оправдано назначение комбинации ребамипида с прокинетическими препаратами.

В исследовании X. Han et al. [18] с участием 178 пациентов с ХГ, ассоциированным с инфекцией *H. pylori*, и без инфицирования данной бактерией (без уточнения этиологического фактора ХГ) на фоне приема ребамипида в течение 26 нед. проводился анализ как динамики клинических проявлений, так и эндоскопическая и гистологическая оценка в сочетании с иммуногистохимическим исследованием. Пациентам с *H. pylori*-ассоциированным гастритом проводилась эрадикация. Динамика клинических проявлений оценивалась на основании заполнения опросника с визуально-аналоговой шкалой от 0 до 3 до и после лечения, где учитывались следующие симптомы: боль в верхней части живота, вздутие живота, кислотный рефлюкс, отрыжка, потеря аппетита, тошнота и рвота. При анализе результатов опроса наблюдалось статистически значимое улучшение клинических симптомов в группах пациентов с ХГ и различным статусом инфицирования *H. pylori* на фоне приема ребамипида через 26 нед. терапии по сравнению с контрольными группами, что составило $2,48 \pm 1,84$ и $1,52 \pm 1,81$ ($p = 0,004$) и $2,83 \pm 1,90$ и $1,59 \pm 1,81$ ($p = 0,001$).

По итогам морфологического исследования гастробиоптатов нами была статистически отмечена тенденция к снижению степени гастрита в группах пациентов с АИГ и АИГ в сочетании с *H. pylori*, а у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом определялось статистически значимое уменьшение степени воспаления на фоне приема ребамипида через 12 нед. терапии.

При этом по результатам статистического анализа нами не были получены данные о снижении стадии гастрита в исследуемых группах, что, вероятно, связано с относительно непродолжительным приемом ребамипида. В проведенных ранее клинических исследованиях по оценке динамики регресса атрофических изменений в СОЖ у пациентов с ХГ применялась терапия данным препаратом в течение 26–56 нед. до 2 лет.

В приведенном ранее исследовании X. Han et al. [18] по результатам гистологической оценки гастробиоптатов с забором по Сиднейской системе отмечалось статистически значимое снижение выраженности нейтрофильной инфильтрации в группах пациентов, принимающих терапию ребамипидом ($0,44 \pm 1,08$ против $0,04 \pm 0,88$, $p = 0,037$ и $0,40 \pm 0,77$ по сравнению с $-0,04 \pm 0,36$, $p = 0,006$). При анализе данных больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом в контрольной группе также наблюдалось снижение инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами, что, вероятно, связано с элиминацией *H. pylori*, но без статистической значимости. При анализе динамики выраженности атрофических изменений в группах пациентов, получающих ребамипид, определялось статистически достоверное снижение частоты кишечной метаплазии ($p = 0,017$ против $p = 0,123$) и интраэпителиальной неоплазии низкой степени ($p = 0,005$ против $p = 0,226$). При проведении иммуногистохимического исследования отмечалась положительная динамика на фоне приема ребамипида в виде снижения процента клеток, способных к экспрессии CDX2 (31,5 против 15,7%, $p = 0,021$) и TFF3 (44,9 против 25,8%, $p = 0,012$).

В исследовании J. Lee et al. [31] с участием 64 пациентов, перенесших эндоскопическую резекцию СОЖ и эндоскопическую подслизистую диссекцию по поводу дисплазии и раннего РЖ, проводилась терапия ребамипидом в течение 1 года. В исследование были включены пациенты с активной инфекцией *H. pylori* с обязательным проведением эрадикационной терапии и больные ХГ с негативным статусом инфицирования *H. pylori* без уточнения этиологического фактора. При контрольном морфологическом исследовании гастробиоптатов в группе пациентов без инфицирования *H. pylori*, получающих терапию ребамипидом, отмечалось статистически достоверное уменьшение выраженности атрофии (до приема ребамипида – $1,880 \pm 1,040$ по сравнению с контрольным исследованием – $1,250 \pm 0,894$, $p = 0,028$) и кишечной метаплазии в антральном отделе (до приема – $1,840 \pm 1,012$, после – $1,180 \pm 0,912$, $p = 0,02$) без уточнения динамики атрофических изменений в теле желудка. В группе пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом не выявлено статистически значимых различий при контрольном морфологическом исследовании через 1 год.

В исследовании T. Kamada et al. [32] с включением 169 пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом проводилась терапия ребамипидом в течение 1 года. По данным контрольного исследования гастробиоптатов наблюдалось статистически достоверное снижение степени воспаления в теле желудка по малой кривизне в группе пациентов на фоне приема ребамипида ($1,12 \pm 0,08$ против

1,35 ± 0,88, $p = 0,043$). При этом в обеих группах отмечалось снижение выраженности атрофии и кишечной метаплазии без статистической значимости при сравнении между группами, что может быть связано с успешно проведенной эрадикационной терапией *H. pylori*.

В исследовании И.Г. Бакулина и соавт. [33] с включением 178 пациентов с ХАГ различного генеза оценивали динамику серологических маркеров атрофии и воспаления на фоне приема ребамипида в течение 6 мес. У больных АИГ отмечалось статистически значимое увеличение значений соотношения пепсиногена I к пепсиногену II ($p < 0,001$) в группе, получающей ребамипид, при снижении данного показателя в контрольной группе ($p < 0,001$). При анализе уровня пепсиногена I в данных группах определялось статистически значимое снижение данного маркера, что было расценено авторами как возможный факт прогрессирования атрофии или физиологические колебания. В группах пациентов с ХАГ, развившимся вследствие перенесенной инфекции *H. pylori* и имеющим смешанный генез (АИГ в сочетании с эксхеликобактерным), было выявлено статистически значимое снижение уровня пепсиногена I и II как на фоне приема ребамипида, так и без цитопротективной терапии. Уменьшение выраженности воспаления СОЖ в исследуемых группах, вероятно, было связано с эрадикацией бактерии *H. pylori*.

Тем не менее масштабные клинические исследования эффективности и безопасности приема ребамипида с фокусом на аутоиммунное воспаление СОЖ не проводились.

В отношении длительности приема ребамипида необходимы дальнейшие исследования с оценкой безопасности пролонгированных сроков приема и эффективности в снижении выраженности атрофических изменений СОЖ у пациентов с АИГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе нашего исследования результаты отражают значимость использования ребамипида как у пациентов с АИГ, так и при наличии анамнеза инфицирования *H. pylori* в купировании проявлений синдрома диспепсии. У больных АИГ и различным статусом *H. pylori* отмечена тенденция к уменьшению степени гастрита, но без статистической значимости, что, вероятно, связано с непродолжительным курсом приема ребамипида и требует проведения дальнейших исследований с длительным периодом наблюдения. У пациентов с анамнезом инфицирования бактерией *H. pylori* на фоне эпителий-протективной терапии выявлено статистически значимое снижение выраженности воспалительных изменений СОЖ, что, возможно, также связано с эрадикацией *H. pylori*. Использование ребамипида регламентировано действующими клиническими рекомендациями и оправданно у пациентов с ХГ, в том числе при наличии аутоиммунного воспаления СОЖ.

Поступила / Received 27.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2025
Принята в печать / Accepted 29.04.2025



Список литературы / References

- Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, Dinis-Ribeiro M, El-Serag H, Graham DY et al. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407–441. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331164>.
- Бордин ДС, Мозговой СИ, Ливзан МА, Гаус ОВ, Маев ИВ. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 1: дефиниции, *Helicobacter pylori*-ассоциированный и аутоиммунный гастрит. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(2):54–70. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70>.
- Bordin DS, Mozgovoy SI, Livzan MA, Gaus OV, Maev IV. Interdisciplinary Consensus RE.GA.IN.: What is New? Part I: Definitions, *Helicobacter pylori*-Associated and Autoimmune Gastritis. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(2): 54–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70>.
- Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26–38. <https://doi.org/10.5114/pg.2018.80001>.
- Wataji J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5461–5473. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5461>.
- Salvatori S, Marafini I, Laudisi F, Monteleone G, Stolfi C. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2895. <https://doi.org/10.3390/ijms24032895>.
- Goldenring J. No *H. pylori*, no adenocarcinoma for patients with autoimmune gastritis. *Gut*. 2023;72(1):1–2. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328068>.
- Nehme F, Rowe K, Palko W, Tofield N, Salyers W. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(3):299–307. <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01074-7>.
- Губанова АВ, Ливзан МА, Кролевец ТС, Мозговой СИ, Рубцов ВА, Степанченко МА. Аутоиммунный гастрит и рак желудка: оцениваем риски. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;211(3):112–119. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ilvnvd>. Gubanova AV, Livzan MA, Krolevets TS, Mozgovoy SI, Rubtsov AV, Stepanchenko MA. Autoimmune gastritis and stomach cancer: assessing the risks. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3):112–119. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ilvnvd>.
- Castellana C, Eusebi LH, Dajti E, Iacone V, Vestito A, Fusaroli P et al. Autoimmune Atrophic Gastritis: A Clinical Review. *Cancers*. 2024;16(7):1310. <https://doi.org/10.3390/cancers16071310>.
- Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Лапина ТЛ, Федоров ЕД, Шептулин АА, Трухманов АС и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.
- Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Fedorov ED, Sheptulin AA, Trukhmanov AS et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4): 70–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>.
- Бордин ДС, Ливзан МА, Осипенко МФ, Мозговой СИ, Андреев ДН, Маев ИВ. Ключевые положения консенсуса Маастрихт VI. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;205(9):5–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kqdiij>. Bordin DS, Livzan MA, Osipenko MF, Mozgovoy SI, Andreyev DN, Maev IV. The key statements of the Maastriht VI consensus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9):5–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kqdiij>.
- Orgler E, Dabsch S, Malfertheiner P, Schulz C. Autoimmune Gastritis: Update and New Perspectives in Therapeutic Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2023;21:64–77. <https://doi.org/10.1007/s11938-023-00406-4>.
- Кайбышева ВО, Тихонов СВ, Кашин СВ, Куваев РО, Крайнова ЕА, Бакулина НВ и др. Алгоритм диагностики и лечения аутоиммунного гастрита. *Профилактическая медицина*. 2024;27(9):101–110. <https://doi.org/10.17116/profmed202427091101>.
- Kaibysheva VO, Tykhonov SV, Kashin SV, Kuvaev RO, Kraynova EA, Baculina NV et al. Algorithm of autoimmune gastritis diagnosis and treatment. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2024;27(9):101–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202427091101>.
- Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>.
- Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Алексеева ОП, Алексеев СА, Андреев ДН, Барановский АЮ и др. *Гастрит и дуоденит: клинические рекомендации*. М.: 2024. 70 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2.
- Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>.

17. Miceli E, Vanoli A, Lenti MV, Klersy C, Di Stefano M, Luinetti O et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(11-12):1172–1180. <https://doi.org/10.1111/apt.15540>.
18. Han X, Jiang K, Wang B, Zhou L, Chen X, Li S. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665–673. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0329-z>.
19. Андреев ДН, Маев ИВ. Ребамипид: доказательная база применения в гастроэнтерологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
- Andreev DN, Maev IV. Rebamipide: evidence base for use in gastroenterology. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(12):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200455>.
20. Лапина ТЛ, Ивашкин ВТ. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):81–87. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87>.
- Lapina TL, Ivashkin VT. Rebamipide During chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87>.
21. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бакулина НВ и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):940–956. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
- Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bakulina NV et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(8):940–956. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
22. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N, Isozaki Y, Kajikawa H, Takagi T et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):469–477. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0071422>.
23. Звяглова МЮ, Князев ОВ, Парфенов АИ. Ребамипид: перспективы применения в гастроэнтерологии и не только. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):104–111. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000569>.
- Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(2):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000569>.
24. Маев ИГ, Казюлин АН. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):101–109. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017894101-109>.
- Maev IG, Kazyulin AN. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;89(4):101–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017894101-109>.
25. Nishizawa T, Suzuki H, Nakagawa I, Minegishi Y, Masaoka T, Iwasaki E, Hibi T. Rebamipide-promoted restoration of gastric mucosal sonic hedgehog expression after early *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2009;79(4):259–262. <https://doi.org/10.1159/000213241>.
26. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261–270. <https://doi.org/10.1586/egh.10.25>.
27. Ruge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, Graham DY. Gastritis staging in clinical practice: the OLG staging system. *Gut*. 2007;56(5):631–636. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.106666>.
28. Аруин ЛИ, Кононов АВ, Мозговой СИ. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения. *Архив патологии*. 2009;71(4):11–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kwqqol>.
- Aruin LI, Kononov AV, Mozgovoi SI. International classification of chronic gastritis: what should be taken and what is in doubt. *Arkhiv Patologii*. 2009;71(4):11–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kwqqol>.
29. Новик АА, Ионова ТИ, Шевченко ЮЛ (ред.). *Руководство по исследованию качества жизни в медицине*. 2-е изд. М.: ОЛМА Медиа групп; 2007. 320 с. Режим доступа: <https://rehab-base.ru/wp-content/uploads/2023/03/novik.pdf>.
30. Rossi RE, Elvevi A, Sciola V, Mandarino FV, Danese S, Invernizzi P, Massironi S. Paradoxical association between dyspepsia and autoimmune chronic atrophic gastritis: Insights into mechanisms, pathophysiology, and treatment options. *World J Gastroenterol*. 2023;29(23):3733–3747. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i23.3733>.
31. Lee JS, Jeon SW, Lee HS, Kwon YH, Nam SY, Bae HI, Seo AN. Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2395–2402. <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07038-7>.
32. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Murao T, Matsumoto H et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. <https://doi.org/10.1155/2015/865146>.
33. Бакулин ИГ, Сушилова АГ, Жарков АВ, Мальков ВА. Эффективность шестимесячной терапии ребамипидом при хроническом атрофическом гастрите: результаты исследования «ОПЛОТ». *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(46):28–34. Режим доступа: <https://elibrary.ru/lhqcds>.
- Bakulin IG, Sushilova AG, Zharkov AV, Malkov VA. Effectiveness of 6-Month Rebamipide Therapy in Chronic Atrophic Gastritis: Results of the OPLLOT Study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2024; 20(46):28–34. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/lhqcds>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Губанова, М.А. Ливзан
 Концепция и дизайн исследования – М.А. Ливзан, С.И. Мозговой
 Написание текста – А.В. Губанова
 Сбор и обработка материала – А.В. Губанова, С.И. Мозговой
 Анализ материала – А.В. Губанова, М.А. Ливзан, С.И. Мозговой
 Редактирование – А.В. Губанова, М.А. Ливзан
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Ливзан

Contribution of authors:

Concept of the article – Anastasiya V. Gubanova, Maria A. Livzan
 Study concept and design – Maria A. Livzan, Sergei I. Mozgovoi
 Text development – Anastasiya V. Gubanova
 Collection and processing of material – Anastasiya V. Gubanova, Sergei I. Mozgovoi
 Material analysis – Anastasiya V. Gubanova, Maria A. Livzan, Sergei I. Mozgovoi
 Editing – Anastasiya V. Gubanova, Maria A. Livzan
 Approval of the final version of the article – Maria A. Livzan

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Губанова Анастасия Викторовна, врач-гастроэнтеролог, Городская поликлиника №8; 644052, Россия, Омск, ул. Багратиона, д. 10; ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; anasta589@rambler.ru
Ливзан Мария Анатольевна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; mlivzan@yandex.ru
Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; imozgovoy@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasiya V. Gubanova, Gastroenterologist, City Polyclinic No. 8; 10, Bagration St., Omsk, 644052, Russia; Assistant of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; anasta589@rambler.ru
Maria A. Livzan, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; mlivzan@yandex.ru
Sergei I. Mozgovoi, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; simozgovoy@yandex.ru