



<sup>1</sup> Московский  
клинический  
научный центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

<sup>3</sup> Российский  
университет  
медицины, Москва

# Клинико-морфологическая оценка изменений слизистой оболочки желудка при длительной терапии ребамипидом у пациентов с аутоиммунным гастритом и нейроэндокринными опухолями 1-го типа

А.А. Коняхина<sup>1</sup>, И.Ю. Фейдоров, к.м.н.<sup>1</sup>, Н.С. Карнаухов, д.м.н.<sup>1</sup>, С.Г. Хомерики, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, К.О. Абрамов<sup>1</sup>, М.В. Волошин<sup>1</sup>, Д.А. Салимгереева<sup>1</sup>, Н.А. Малкина, к.м.н.<sup>1</sup>, О.В. Круглова<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1, 2, 3</sup>

Адрес для переписки: Анна Андреевна Коняхина, anutakon2@yandex.ru

Для цитирования: Коняхина А.А., Фейдоров И.Ю., Карнаухов Н.С. и др. Клинико-морфологическая оценка изменений слизистой оболочки желудка при длительной терапии ребамипидом у пациентов с аутоиммунным гастритом и нейроэндокринными опухолями 1-го типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (7): 20–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-7-20-26

*Частота выявления нейроэндокринных опухолей желудка (жНЭО) растет. Большинство этих опухолей развивается на фоне аутоиммунного гастрита (АИГ), однако влияние терапии АИГ на течение жНЭО не изучено.*

***Цель** – оценить характер патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка у пациентов с жНЭО 1-го типа и проанализировать влияние пролонгированной терапии ребамипидом (Ребагит) на ключевые гистологические параметры.*

***Материал и методы.** Ретроспективное когортное исследование включало 121 пациента с верифицированным жНЭО 1-го типа. Все получали ребамипид: 100 мг три раза в сутки, восьминедельными курсами три раза в год. Эффективность оценивали по данным ежегодной эзофагогастродуоденоскопии и морфологии биоптатов по протоколу Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA). Динамику атрофии и воспаления проанализировали у 58 пациентов с полными данными (наблюдение 12–48 месяцев).*

*Для углубленной оценки гиперплазии нейроэндокринных клеток было проведено иммуногистохимическое исследование (хромогранин А) у случайно отобранной подгруппы пациентов (n = 11), получавших ребамипид.*

***Результаты.** Антитела к париетальным клеткам желудка выявлены у 92,98% пациентов с жНЭО. Распространенность выраженной атрофии (OLGA II–IV) – у 95,86% пациентов. На фоне терапии ребамипидом > 24 месяцев (n = 33) достигнут статистически значимый регресс атрофии (p = 0,049) при тенденции к снижению воспаления (p = 0,065). Регресс гиперплазии нейроэндокринных клеток отмечен у 6 (54,55%) из 11 пациентов. Выявлена корреляция улучшения гистологических параметров по OLGA с положительной эндоскопической динамикой.*

***Заключение.** Пролонгированная терапия ребамипидом ассоциирована с положительной динамикой ключевых патоморфологических маркеров жНЭО 1-го типа, включая регресс атрофии и уменьшение гиперплазии нейроэндокринных клеток. Результаты обосновывают включение длительной гастропротекторной терапии в комплексное ведение пациентов и определяют гиперплазию нейроэндокринных клеток как мишень для мониторинга лечения.*

***Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли желудка, аутоиммунный гастрит, ребамипид, OLGA, гиперплазия нейроэндокринных клеток*



## Введение

В последние десятилетия отмечается значительный рост выявляемости нейроэндокринных неоплазий, что, очевидно, связано с повышением доступности высокотехнологичных методов визуализации [1]. Этот тезис во многом подтверждается проведенными популяционными и регистровыми исследованиями в различных странах мира и в России. Согласно имеющимся отчетам, наиболее распространенными являются нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта [2, 3]. По данным регистра Московского клинического научного центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, 77% всех нейроэндокринных неоплазий составляют опухоли с первичной локализацией в поджелудочной железе, желудке и тонкой кишке. Наибольший прирост темпов заболеваемости среди подтипов НЭО в г. Москве отмечается у опухолей с первичной локализацией в желудке, что, очевидно, связано с открытием центров эндоскопической диагностики. Общеизвестно, что нейроэндокринные опухоли желудка (жНЭО) в ряде случаев возникают на фоне хронического аутоиммунного гастрита (АИГ) [4]. По данным регистра МКНЦ им. А.С. Логинова, около 92% больных с жНЭО имеют АИГ, согласно классификации жНЭО, предложенной G. Rindi и соавт. в 1996 г., такие опухоли относятся к 1-му типу [5].

Существует множество противоречий в оценке злокачественного потенциала таких неоплазий, однако за последние 20 лет все авторы сходятся во мнении о благоприятном прогнозе долгосрочной онкологической выживаемости [6, 7].

Патогенетические аспекты предпосылок формирования жНЭО 1-го типа описаны в литературе, однако в клинических исследованиях нами не обнаружено работ по оценке состояния слизистой оболочки желудка у больных АИГ и поиску взаимосвязи с течением жНЭО (поиск в базах данных PubMed, eLibrary за период 2015–2024 гг. по ключевым словам: gastric neuroendocrine tumor type 1, autoimmune gastritis, mucosal assessment, OLGA) [8].

В качестве стандартизированного подхода к оценке состояния слизистой оболочки желудка в настоящее время широко применяется система OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). Данный протокол продемонстрировал высокую прогностическую значимость в отношении риска развития злокачественных опухолей у больных атрофическим гастритом, ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori* [9]. Согласно консенсусу RE.GA.IN, применение системы OLGA у пациентов с АИГ имеет ограничения, обусловленные интактностью антрального отдела, однако протокол может быть использован для оценки гистологических изменений слизистой оболочки желудка [10].

В связи с этим авторам этой статьи представляется уместным проследить взаимосвязи изменений слизистой оболочки желудка у больных с жНЭО 1-го типа, что может лечь в основу новых подходов к формированию тактических решений в отношении этой группы больных.

## Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование на основании данных медицинского регистра МКНЦ им. А.С. Логинова. Начиная с 2020 г., в регистр включали пациентов, обратившихся за консультацией к специалистам по лечению нейроэндокринных опухолей в Центр эндокринной и метаболической хирургии и давших согласие на обработку персональных данных. Географическое покрытие регистра – субъекты Российской Федерации. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; установленный диагноз жНЭО 1-го клинико-морфологического типа; первичная оценка состояния слизистой оболочки желудка путем биопсии по протоколу OLGA; отсутствие активной инфекции *H. pylori* на момент включения в исследование и в течение предшествующих 12 месяцев (подтвержденное данными анамнеза, гистологического исследования и/или дыхательного теста). Диагноз жНЭО 1-го типа верифицировали на основании комплекса критериев: морфологическое подтверждение жНЭО, наличие гипергастринемии (уровень гастрин в сыворотке выше референсных значений), подтвержденная атрофия слизистой оболочки желудка (по данным эндоскопического и морфологического исследований), а также исключение синдрома Золлингера – Эллисона (гастриномы) по клинико-анамнестическим данным и отрицательным результатам визуализирующих исследований (при наличии показаний).

Пациентам назначался ребамипид (торговое наименование «Ребагит») – синтетическое гастропротекторное средство, обладающее комплексным механизмом действия [11, 12]. Препарат применяли в стандартной суточной дозе 300 мг, разделенной на три приема по 100 мг. Курс терапии продолжительностью восемь недель назначали трижды в год с интервалами, что составляло 24 недели активного лечения в год. Такая схема, соответствующая инструкции по применению и рекомендациям по лечению хронического гастрита, была выбрана для обеспечения цитопротективного, противовоспалительного и репаративного воздействия на слизистую оболочку желудка [13, 14]. Контроль приверженности лечению осуществляли путем анализа записей в амбулаторных картах и данных регулярного устного опроса пациентов во время плановых контрольных визитов.

Для диагностики жНЭО и аутоиммунного гастрита применяли комплексный подход, включавший проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с первичной оценкой количества (единичные – 1–2, множественные –  $\geq 3$ ), размеров (мм) и локализации полипов (с указанием отдела желудка), а также описанием состояния окружающей слизистой (наличие атрофии, метаплазии). При ежегодном динамическом контроле проводилось: сопоставление с первичными данными по количеству, локализации и размерам полипов; выявление новых образований; контроль состояния слизистой в зонах изменений и интактных отделах. Положительной эндоскопической динамикой считали уменьшение размеров имеющихся полипов (любое), уменьшение их количества или полное исчезновение; отрицательной – увеличение размеров или появление новых очагов.



Оценку гистологических изменений проводили по международной стандартизированной системе OLGA. Протокол OLGA предусматривает многофокусный забор биопсийного материала из пяти анатомически значимых точек желудка: два образца из слизистой оболочки антрального отдела (по малой и большой кривизне), один – из угла желудка и два образца – из тела желудка (по малой и большой кривизне) [15]. В рамках данного исследования оценивали степень воспаления и стадию атрофии слизистой оболочки желудка, также проводили анализ гистологических биоптатов на наличие или отсутствие очагов кишечной метаплазии и гиперплазии нейроэндокринных клеток. Оценку материала проводили разными патоморфологами для минимизации субъективности. При этом полноценная динамика по OLGA (с сопоставлением первичной и повторной биопсий по всем анатомическим зонам и параметрам) была доступна для анализа лишь у 58 (47,93%) пациентов из 121 включенного в исследование.

Далее определяли антитела к париетальным клеткам (АТ к ПК) желудка в сыворотке крови в качестве основного серологического маркера АИГ. При отрицательном результате проводили эндоскопическую и морфологическую оценки интактности антрального отдела желудка (отсутствие признаков атрофии слизистой оболочки) [16].

Эффективность гастропротекторной терапии оценивали по комплексу показателей. Морфологическое исследование по системе OLGA в подгруппе из 58 пациентов включало оценку динамики атрофических и воспалительных изменений слизистой оболочки желудка. Гистологический анализ также позволил отследить изменения частоты выявления кишечной метаплазии и выраженности гиперплазии нейроэндокринных клеток. С помощью эндоскопического контроля оценивали изменение размеров и количества полипов, а также состояние окружающей слизистой оболочки.

Для углубленного морфологического исследования была сформирована случайная выборка из 11 пациентов, у которых имелись полные данные морфологического исследования до и после терапии ребамипидом. Проведен комплексный анализ биоптатов, включающий оценку степени атрофических изменений и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка. Дополнительно осуществлено иммуногистохимическое исследование с применением моноклональных антител к хромогранину А (клон LK2H10), что позволило количественно оценить динамику гиперплазии нейроэндокринных клеток в слизистой желудка на фоне проводимой терапии [17]. Подсчет нейроэндокринных клеток проводили в участках слизистой оболочки, свободных от опухолевого роста; наличие неоплазии (НЭО) в биоптате делало невозможным оценку гиперплазии данного участка.

Весь комплекс статистической обработки проводили с помощью программного обеспечения SPSS 23.0. Для номинальных переменных использовали абсолютные и относительные значения (%), для количественных – среднее значение и медиану. Для анализа распределения значений использовали тест Колмогорова – Смир-

нова, обнаруживший отличие характера распределения полученных результатов от нормального. С целью определения достоверности и оценки значимости межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Доверительный интервал (ДИ) составил 95%, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В данное исследование были включены все пациенты с жНЭО I-го типа, зарегистрированные в базе данных МКНЦ им. А.С. Логинова, которым была проведена первичная оценка состояния слизистой оболочки желудка методом биопсии согласно протоколу OLGA. В общей сложности из регистра был отобран 121 пациент, соответствующий критериям включения.

Первичные данные биопсии по протоколу OLGA оценены у 121 пациента с жНЭО. Среди пациентов была 101 (82,11%) женщина и 20 (17,89%) мужчин. Средний возраст составил  $60,6 \pm 11,9$  года.

Единичные образования были выявлены у 64 (52,89%) пациентов, множественные – у 57 (47,11%) пациентов.

При морфологической верификации жНЭО установлено следующее распределение по степени дифференцировки (G): большинство составили случаи опухолей G1 – 79 (65,29%) пациентов, опухоли G2 – 42 (34,71%) пациента, при этом случаев обнаружения опухолей G3 в исследуемой выборке зафиксировано не было (0%).

Первичный анализ степени воспаления слизистой оболочки желудка показал преобладание II степени – 93 (76,86%) пациента, при этом III степень выявлена у 17 (14,05%) пациентов, I степень – у 7 (5,78%), а IV степень зарегистрирована лишь у 1 (0,83%) пациента. Минимальная степень воспаления (0) наблюдалась у 3 (2,48%) пациентов.

При оценке стадии атрофии установлено, что наиболее распространенной оказалась III стадия – 76 (62,81%) пациентов, за ней следовала II стадия – 22 (18,18%) пациента, IV стадия – 18 (14,87%) пациентов, а I и 0 стадии – 3 (2,48%) и 2 (1,65%) пациента соответственно.

Исследование наличия кишечной метаплазии показало значительную разницу в зависимости от отдела желудка. Метаплазия выявлена в теле желудка – у 97 (80,17%) пациентов, в антральном отделе – у 11 (9,09%), а в области угла желудка – у 5 (4,13%) пациентов.

Исследование уровня АТ к ПК было выполнено у 114 (94,21%) пациентов из общей выборки. Положительный результат выявлен у 106 (92,98%) пациентов, которые составили группу с достоверным серопозитивным аутоиммунным гастритом. У 2 (1,75%) пациентов определены пограничные значения титра (1 : 40) на фоне инфекции *H. pylori*; они были исключены из дальнейшего анализа. Среди 6 (5,27%) пациентов с нормальным уровнем АТ к ПК у трех диагноз АИГ подтвержден морфологически (интактный антральный отдел по данным ЭГДС и морфологического исследования), у одного в анамнезе подтверждена инфекция *H. pylori*, у двух не удалось установить этиологию атрофических изменений. Для оценки эффективности терапии мы ограничились только серопозитивными пациентами

( $n = 106$ ) с целью обеспечения однородности группы. При динамическом наблюдении методом ЭГДС в данной когорте выявлены следующие закономерности: стабильная эндоскопическая картина сохранялась у 88 (83,02%) пациентов, уменьшение размеров жНЭО зафиксировано у 2 (1,89%) пациентов, снижение количества полипов отмечено у 3 (2,83%) пациентов. При этом у 5 (4,72%) пациентов наблюдалось увеличение размеров жНЭО, а у 8 (7,54%) – рост количества образований. У всех пациентов с положительной эндоскопической динамикой (уменьшение размеров и количества жНЭО) также отмечалось улучшение состояния слизистой оболочки желудка, подтвержденное результатами морфологического исследования по протоколу OLGA. Оценка динамики гистологических параметров слизистой оболочки желудка на фоне терапии Ребагитом проведена в когорте из 58 пациентов с подтвержденным диагнозом аутоиммунного гастрита, находившихся под наблюдением от 12 до 48 месяцев. Наблюдалось снижение выраженности воспалительной инфильтрации, близкое к статистически значимому ( $p = 0,053$ ) (рис. 1). При оценке стадии атрофии слизистой во всей наблюдаемой когорте не было статистически значимых сдвигов на фоне лечения ( $p = 0,383$ ) (рис. 2). Однако в подгруппе пациентов, получавших Ребагит более 24 месяцев ( $n = 33$ ), регресс атрофии достиг статистической значимости ( $p = 0,049$ ), при этом отмечалась тенденция к уменьшению воспаления ( $p = 0,065$ ).

Углубленное морфологическое и иммуногистохимическое исследование на фоне терапии Ребагитом проведено в подгруппе из 11 пациентов. Количественная оценка гиперплазии нейроэндокринных клеток методом иммуногистохимии с использованием антител к хромогранину А продемонстрировала отчетливый регресс у большинства пациентов: уменьшение количества клеток зафиксировано у 6 (54,55%) из 11 пациентов (рис. 3), тогда как увеличение наблюдалось у 3 (27,27%) человек. При этом у 1 (9,09%) пациента отмечен рост количества гиперплазированных нейроэндокринных клеток в теле желудка на фоне уменьшения их количества в биоптате из угла (табл. 1). При оценке кишечной метаплазии положительная динамика отмечена у 4 (36,36%) пациентов, отрицательная – также у 4 (36,36%) пациентов, а у оставшихся 3 (27,27%) пациентов значимых изменений выявлено не было (табл. 2). Наиболее стабильная положительная тенденция выявлена при оценке атрофических изменений, где у 7 (63,64%) из 11 пациентов констатировано улучшение состояния слизистой оболочки в области угла желудка (табл. 3).

## Обсуждение

Проведенное исследование позволило получить значимые данные о характере течения и особенностях терапии жНЭО 1-го типа. Анализ демографических характеристик показал преобладание женского пола (82,11%) и средний возраст пациентов (60,6 года), что соответствует литературным данным о гендерной и возрастной специфике заболевания [18].

Морфологический анализ выявил преимущественно высокодифференцированные опухоли G1 – 65,29%, что

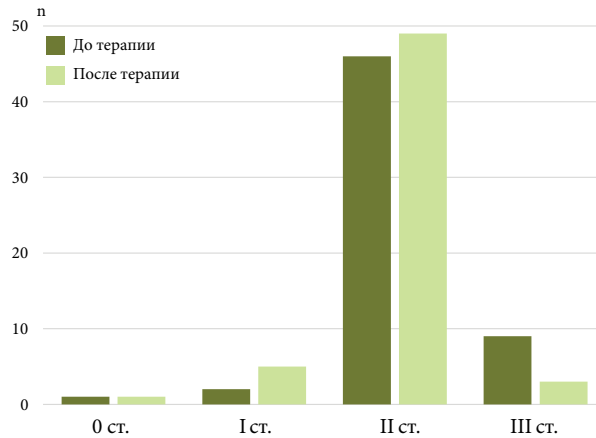


Рис. 1. Степени воспаления до и после терапии Ребагитом, количество пациентов (n)

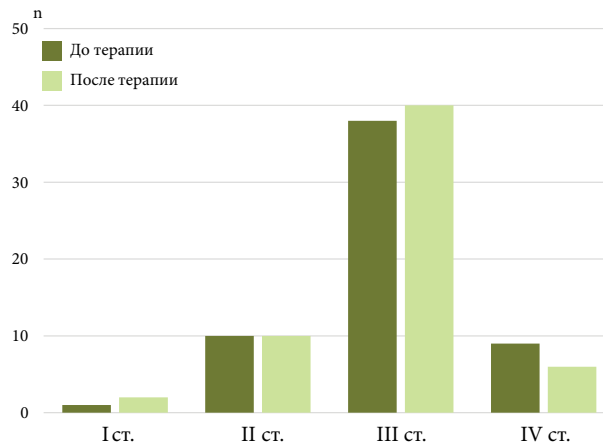


Рис. 2. Стадии атрофии до и после терапии Ребагитом, количество пациентов (n)

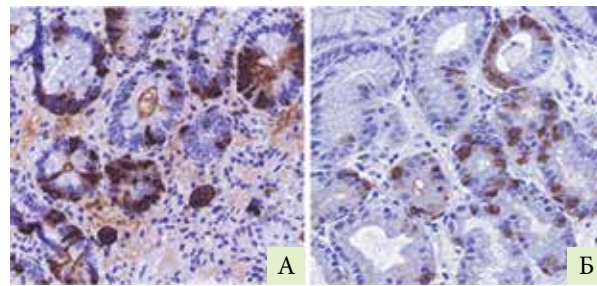


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование с антителами к хромогранину А (увеличение  $\times 400$ ). Гиперплазия нейроэндокринных клеток слизистой оболочки желудка антрального отдела желудка в динамике: А – до лечения (диффузная, линейная и мелкоузловая); Б – после лечения (диффузная и линейная)

характерно для данного типа патологии [18]. Стоит отметить полное отсутствие опухолей G3, что указывает на относительно благоприятный биологический потенциал выявленных опухолей.

Полученные данные подтверждают тесную патогенетическую связь жНЭО 1-го типа с АИГ. В исследуемой когорте антитела к париетальным клеткам выявлены



**Таблица 1. Количественное отражение гиперплазии нейроэндокринных клеток на 1 мм<sup>2</sup>**

Пациент	Антрум		Угол		Тело	
	до	после	до	после	до	после
1	0	0	0	0	НЭО	20
2	0	0	0	0	11	6
3	5	0	4	0	НЭО	12
4	0	0	0	0	16	20
5	0	0	0	0	35	12
6	0	0	0	0	5	2
7	0	0	0	0	15	34
8	23	10	12	9	НЭО	10
9	9	0	11	9	26	19
10	0	0	0	2	23	24
11	0	0	6	2	17	35

Примечание. В таблицах 1–3: зеленым цветом выделены положительные изменения (уменьшение выраженности гиперплазии нейроэндокринных клеток, степени кишечной метаплазии или стадии атрофии), розовым цветом отмечены отрицательные изменения (увеличение соответствующих показателей).

**Таблица 2. Степень поражения кишечной метаплазией различных отделов желудка**

Пациент	Антрум		Угол		Тело	
	до	после	до	после	до	после
1	0	0	0	0	3	3
2	0	0	0	0	3	3
3	0	0	0	0	3	2
4	0	0	0	0	2	1
5	0	0	0	0	1	1
6	0	0	0	0	3	1
7	0	0	0	0	1	2
8	0	0	0	0	3	3
9	0	1	0	0	3	3
10	1	1	0	0	1	2
11	0	1	0	0	3	3

**Таблица 3. Стадия атрофии слизистой оболочки по отделам желудка**

Пациент	Антрум		Угол		Тело	
	до	после	до	после	до	после
1	1	2	1	1	3	3
2	1	1	1	0	3	3
3	1	2	2	1	3	3
4	1	1	2	0	3	3
5	1	1	0	0	3	3
6	1	1	2	1	3	3
7	2	1	1	0	3	3
8	1	1	2	1	3	3
9	1	1	1	1	3	3
10	1	1	2	1	3	3
11	1	1	0	1	3	3

у подавляющего большинства пациентов – 92,98%, что согласуется с литературными данными о ведущей роли АИГ в развитии данного типа опухолей [4, 19]. Даже у пациентов с нормальными показателями АТ к ПК (5,27%) были обнаружены морфологические признаки АИГ (интактный антральный отдел), что подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике, включая как серологические, так и морфологические методы [20]. При оценке слизистой оболочки желудка по системе OLGA выявлено преобладание II степени воспаления (76,86%) и III стадии атрофии (62,81%). Особого внимания заслуживает высокая частота кишечной метаплазии в теле желудка (80,17%) при относительной сохранности антрального отдела (9,09%). Такой «нисходящий» паттерн поражения является типичным для аутоиммунного гастрита и дополнительно подтверждает этиологию процесса у большинства пациентов [21]. Центральным результатом работы является демонстрация модулирующего эффекта длительной терапии ребамипидом на течение атрофического гастрита у пациентов с жНЭО 1-го типа. В общей когорте (наблюдение 12–48 месяцев) выявлена лишь тенденция к снижению воспаления ( $p = 0,053$ ) при отсутствии значимой динамики атрофии ( $p = 0,383$ ). Однако стратификация по длительности лечения показала принципиально иную картину: в подгруппе пациентов, получавших терапию более 24 месяцев, достигнут статистически значимый регресс атрофии ( $p = 0,049$ ) при сохраняющейся тенденции к уменьшению воспаления ( $p = 0,065$ ). Полученные данные позволяют предположить последовательный характер изменений: регресс воспаления является первичным и более ранним событием, тогда как для уменьшения атрофии требуется пролонгированное терапевтическое воздействие, причем оно становится значимым лишь при длительности лечения более 24 месяцев. Этот результат обладает клинической значимостью, поскольку прогрессирующая атрофия слизистой оболочки рассматривается в качестве ключевого морфологического субстрата и предиктора риска неопластической трансформации при хроническом гастрите [22].

Результаты углубленного морфологического и иммуногистохимического исследований в подгруппе ( $n = 11$ ) дополняют эту картину. Регресс гиперплазии нейроэндокринных клеток у 54,55% пациентов и улучшение атрофии в области угла желудка у 63,64% указывают на положительное влияние терапии на ключевые звенья патогенеза жНЭО 1-го типа. Можно предположить, что улучшение состояния слизистой оболочки и снижение атрофических изменений привели к уменьшению патологической стимуляции для пролиферации нейроэндокринных клеток, что в долгосрочной перспективе может способствовать снижению риска прогрессирования неоплазии. Вариабельность динамики кишечной метаплазии (есть как положительная, так и отрицательная динамика у 36,36% пациентов) отражает ее гетерогенную природу и, возможно, меньшую чувствительность к терапии в исследуемых временных рамках. Обращает на себя внимание выявленная корреляция: у всех пациентов с положительной эндоскопической



динамикой ( $n = 5$ ) также наблюдалось улучшение гистологических параметров по OLGA. Это позволяет рассматривать морфологический ответ слизистой оболочки как потенциальный предиктор благоприятного течения заболевания.

Настоящее исследование имеет ограничения, связанные с его ретроспективным дизайном. Динамическая оценка гистологических параметров по системе OLGA оказалась возможной лишь у 58 (47,9%) из 121 пациента из-за отсутствия полных данных повторных биопсий, что могло привести к систематической ошибке отбора, хотя исходные характеристики включенных и не включенных в анализ пациентов были сопоставимы. Ретроспективный характер не позволил полностью учесть факторы, влияющие на состояние слизистой оболочки желудка: длительный прием ингибиторов протонной помпы, коррекция дефицита витамина B12 и железа, а также предшествующая инфекция *H. pylori*. Мы располагали данными об отсутствии активной инфекции на момент включения и за предшествующие 12 месяцев (на основании анамнеза), однако более ранние эпизоды инфицирования, давность и эффективность проведенной эрадикации не могли быть верифицированы у всех пациентов. Значения  $p$ , близкие к порогу статистической значимости, и проведение множественных сравнений в подгруппах повышают риск ошибки первого рода, поэтому полученные результаты следует рассматривать как предварительные, с необходимостью подтверждения в проспективных многоцентровых исследованиях. Несмотря на указанные ограничения, представленные данные обладают клинической значимостью и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения роли длительной гастропротекторной терапии у пациентов с жНЭО 1-го типа.

## Заключение

Настоящее исследование подтверждает, что развитие и течение жНЭО 1-го типа неразрывно связаны с тяжестью фонового АИГ. Установлено, что пролонгированная терапия ребамипидом способна оказывать положительное влияние на гистологическую архитектуру слизистой оболочки желудка: при длительности лечения свыше 24 месяцев достигается статистически значимый регресс атрофии ( $p = 0,049$ ) на фоне тенденции к снижению воспалительной активности ( $p = 0,065$ ). Выявленная последовательность изменений (первичное уменьшение воспаления с последующим регрессом атрофии) свидетельствует о необходимости длительного терапевтического воздействия для достижения клинически значимых результатов. В онкологическом аспекте наиболее значимым представляется выявленный регресс гиперплазии нейроэндокринных клеток у большинства пациентов, что убедительно демонстрирует потенциал фармакологического воздействия на доклиническую стадию жНЭО. Также продемонстрирована прямая корреляция между положительной динамикой гистологических параметров по системе OLGA и улучшением эндоскопической картины в виде уменьшения размеров или количества образований. В свете полученных данных дальнейшие проспективные исследования на расширенных когортах должны быть сфокусированы на динамике гиперплазии нейроэндокринных клеток как наиболее раннего и значимого предиктора риска развития и прогрессирования жНЭО 1-го типа. Полученные результаты обосновывают целесообразность включения длительной гастропротекторной терапии в комплексное ведение пациентов с данной патологией. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Mangion J., Vassallo J., Gruppeta M. Epidemiological insights and survival patterns in neuroendocrine neoplasia: a geographic perspective. *Endocr. Oncol.* 2025; 5 (1): e250039.
2. Panzuto F., Partelli S., Campana D., et al. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a review and protocol presentation for bridging tumor registry data with the Italian association for neuroendocrine tumors (Itanet) national database. *Endocrine.* 2024; 84 (1): 42–47.
3. Dasari A., Shen C., Halperin D., et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (10): 1335–1342.
4. Poveda J.C., Chahar S., Garcia-Buitrago M.T., et al. The morphologic spectrum of gastric type 1 enterochromaffin-like cell neuroendocrine tumors. *Mod. Pathol.* 2023; 36 (4): 100098.
5. Rindi G., Bordi C., La Rosa S., et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J. Surg.* 1996; 20 (2): 168–172.
6. Yang Z., Wang W., Lu J., et al. Gastric neuroendocrine tumors (G-Nets): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018; 45 (1): 389–396.
7. Chen Y.Y., Guo W.J., Shi Y.F., et al. Management of type 1 gastric neuroendocrine tumors: an 11-year retrospective single-center study. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23 (1): 440.
8. Exarchou K., Stephens N.A., Moore A.R., et al. New developments in gastric neuroendocrine neoplasms. *Curr. Oncol. Rep.* 2022; 24 (1): 77–88.
9. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. Рак желудка у больного хроническим гастритом после эрадикации *H. pylori*: оцениваем риски. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022; 9 (205): 22–28.
10. Rugge M., Genta R.M., Malfertheiner P., et al. R.E.G.A.IN.: the real-world gastritis initiative-updating the updates. *Gut.* 2024; 73 (3): 407–441.
11. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20 (1): 2758.



12. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022; 94 (8): 940–956.
13. Simadibrata M., Syam A., Rani A., et al. Anti free radical & anti inflammatory effect of rebamipide in chronic gastritis. Open J. Gastroenterol. 2013; 3: 72–77.
14. Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., et al. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: a prospective, randomized, pilot study. Dig. Dis. Sci. 2022; 67 (6): 2395–2402.
15. Ruge M., Fassan M., Pizzi M., et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. World J. Gastroenterol. 2011; 17 (41): 4596–4601.
16. Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoï S.I., Bordin D.S. Chronic autoimmune gastritis: modern diagnostic principles. Diagnostics (Basel). 2021; 11 (11): 2113.
17. Uccella S., La Rosa S. Neuroendocrine neoplasms of the stomach: update on diagnostic criteria, classification, and prognostic markers. Virchows Arch. 2026; 488 (1): 79–94.
18. Rossi R.E., Masoni B., Poletti V., et al. Management of type I gastric neuroendocrine tumors: the less the better? Front. Endocrinol. (Lausanne). 2025; 16: 1666699.
19. Shah S.C., Piazuelo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. Gastroenterology. 2021; 161 (4): 1325–1332.e7.
20. Бордин Д.С., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Междисциплинарный консенсус RE.GA.IN.: что нового? Часть 1: дефиниции, *Helicobacter pylori*-ассоциированный и аутоиммунный гастрит. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (2): 54–70.
21. Кирюхин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В. и др. Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; 34 (1): 58–69.
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025; 35 (6): 115–136.
23. Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Пачуашвили Н.В. и др. Клинико-морфологическая характеристика пациентов с хроническим гастритом и высоким риском развития рака желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 9 (217): 107–116.

### Clinical and Morphological Features and Rebamipide Treatment Outcomes in Type 1 Gastric Neuroendocrine Tumors Associated with Autoimmune Gastritis

A.A. Konyakhina<sup>1</sup>, I.YU. Feidorov, PhD<sup>1</sup>, N.S. Karnaukhov, PhD<sup>1</sup>, S.G. Khomeriki, PhD, Prof.<sup>1</sup>, K.O. Abramov<sup>1</sup>, M.V. Voloshin<sup>1</sup>, D.A. Salimgereeva<sup>1</sup>, N.A. Malkina, PhD<sup>1</sup>, O.V. Kruglova<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>2</sup> Tver State Medical University

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow

Contact person: Anna A. Konyakhina, anutakon2@yandex.ru

*The incidence of gastric neuroendocrine neoplasms (g-NENs) is increasing, with most cases developing against a background of autoimmune gastritis (AIG). The impact of AIG treatment on the prognosis of g-NENs remains unstudied.*

**Aim** – to assess the histopathological changes in the gastric mucosa in patients with type 1 g-NENs and to analyze the effect of prolonged rebamipide therapy on key histological parameters.

**Material and Methods.** This retrospective cohort study included 121 patients with verified type 1 gNETs.

All received rebamipide (100 mg three times daily in 8-week courses, three times per year). Efficacy was assessed based on annual esophagogastroduodenoscopy (EGD) data and biopsy morphology according to the Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA) protocol. The dynamics of atrophy and inflammation were analyzed in 58 patients with complete data (follow-up 12–48 months). For an in-depth assessment of neuroendocrine cell hyperplasia, an immunohistochemical study (Chromogranin A) was performed in a randomly selected subgroup of patients (n = 11).

**Results.** A close association between gNETs and AIG was confirmed: parietal cell antibody seropositivity was 92.98%, and the prevalence of marked atrophy (OLGA stages II–IV) was 95.86%. In patients on rebamipide therapy for > 24 months (n = 33), a statistically significant regression of atrophy was achieved (p = 0.049) with a trend towards reduced inflammation (p = 0.065). Regression of neuroendocrine cell hyperplasia was noted in 6 out of 11 patients (54.55%). A correlation was found between the improvement in histological parameters according to OLGA and positive endoscopic dynamics.

**Conclusion.** Prolonged rebamipide therapy is associated with positive dynamics of key histopathological markers in type 1 g-NENs, including regression of atrophy and reduction of neuroendocrine cell hyperplasia. These results justify the inclusion of long-term gastroprotective therapy in the comprehensive management of such patients and identify neuroendocrine cell hyperplasia as a potential target for treatment monitoring.

**Keywords:** gastric neuroendocrine tumors, autoimmune gastritis, rebamipide, OLGA, neuroendocrine cell hyperplasia



ИЗЖОГА  
ОТРЫЖКА  
БОЛЬ  
ТЯЖЕСТЬ  
ВЗДУТИЕ  
ДИАРЕЯ  
ЗАПОР



# РЕБАГИТ®

СПОСОБСТВУЕТ УСТРАНЕНИЮ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ — ОСНОВНОЙ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ 1,2,3,4,5

[www.rebagit.ru](http://www.rebagit.ru) 

**МАКСИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ(А) И ДОСТОВЕРНОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА И СИМПТОМОВ ДИСПЕПСИИ, СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ 2.\***

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

**1.** Клинические рекомендации. Синдром раздраженного кишечника. Взрослые, дети. Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Научное общество по содействию клиническому изучению микробиома человека; Ассоциация колопроктологов России; Союз педиатров России. Утверждена Минздравом России в 2024 г. М., 2024. **2.** Клинические рекомендации. Гастрит и дуоденит. Взрослые. Российская гастроэнтерологическая ассоциация; Ассоциация «Эндоскопическое общество РФНО»; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; Межрегиональная общественная организация «Научное общество по содействию клиническому изучению микробиома человека». Год утверждения: 2024. М., 2024. **3.** Ивашкин В.Т., Труфанов А.С., Маев И.В., Дралкина О.М., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. и др. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, редакция 2024 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34. **4.** Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеев С.А., Андреев Д.Н., Бакулина Н.В., Бакулин И.Г., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневич В.Б., Губоина И.В., Дробязев М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривооборотов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лила А.М., Маевская М.В., Некрасова А.С., Полуэктова Е.А., Попова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022;94(8):6–22. DOI: 10.26404/00403660.2022.08.201522. **5.** Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеев С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С., Власов Т.Д., Воробьева Н.М., Гриневич В.Б., Губоина И.В., Дробязев М.Ю., Ефремов Н.С., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Кривооборотов Г.Г., Кульчавеня Е.В., Лила А.М., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Попова Т.В., Саблин О.А., Соловьева О.И., Суворов А.Н., Тарасова Г.Н., Трухан Д.И., Федотова А.В. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758.doi:10.15829/1728-8800-2021-2758. **\*** Максимальный уровень рекомендаций указан для молекулы ребамипида. Упомянутый представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.СЦ», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedics.ru. Дата утверждения: 02.03.26

ЛП-№001532-1/РФ-РУ от 09.12.2022 г.

РЕКЛАМА