

УДК 616.33-006.5-089	UDC 616.33-006.5-089
ФУНДАЛЬНЫЕ ПОЛИПЫ ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННЫЕ ДЛИТЕЛЬНЫМ ПРИЕМОМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ	GASTRIC FUNDIC GLAND POLYPS CAUSED BY LONG-TERM PROTON POMP INHIBITORS USE
Прядко Екатерина Игоревна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар</i>	Priadko Ekaterina Ihorevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar</i>
Серикова Светлана Николаевна – д-р мед. наук <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	Serikova Svetlana Nikolaevna – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Корочанская Наталья Всеволодовна – д-р мед. наук, профессор <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар</i>	Korochanskaya Natalia Vsevolodovna – MD, professor <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HE «Kuban state medical university», Krasnodar</i>
Представлены клинические случаи развития полипов фундальных желез желудка на фоне длительного приема ингибиторов протонной помпы. Обоснована тактика ведения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями после их отмены.	Two clinical cases of gastric fundic polyps development caused by long-term proton pump inhibitors use are presented. The management of patients with acid-related disorders after proton pump inhibitors discontinuation is discussed.
Ключевые слова: ПОЛИПЫ ФУНДАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА, ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ, КИСЛОТОЗАВИСИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Key words: GASTRIC FUNDIC GLAND POLYPS, PROTON POMP INHIBITORS, ACID-RELATED DISORDERS

Введение

В конце 1980-х гг. ингибиторы протонной помпы (ИПП) были впервые представлены на фармакологическом рынке в качестве нового класса препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний. В настоящее время они являются наиболее часто назначаемыми препаратами в мире. Однако высказываются опасения по поводу их долгосрочного применения, в том числе из-за риска развития рака и предраковых изменений слизистой оболочки желудка [1, 2].

В 1992 г. профессор Грэхем опубликовал письмо, в котором отметил три случая развития полипов фундальных желез желудка (ПФЖЖ), развившихся после одного года терапии омепразолом. С этого этапа описываются новые клинические случаи, демонстрирующие возникновение ПФЖЖ на фоне длительного приема ИПП [3]. Следствием длительного подавления секреции соляной кислоты препаратами ИПП является повышение уровня гастрина, что сопровождается гистопатологическими изменениями фундальных желез и фовеолярной эпителиальной гиперплазией. Они могут проявляться при эндоскопическом исследовании в виде ПФЖЖ [4, 5].

Не предусмотрено обязательное динамическое наблюдение полипов фундальных желез желудка ввиду крайне низкого онкогенного потенциала. Получены сведения об их способности к обратному регрессу при исключении провоцирующего фактора, главным образом – применения ИПП [6]. Одни авторы считают, что риск дисплазии может увеличиваться с размером ПФЖЖ, связанных с ИПП. Исследование 132 крупных (>1 см) спорадических полипов со средним периодом наблюдения 3,2 года показало частоту дисплазии – 2,6 случая на 1000 человеко-лет наблюдения и отсутствие карциномы [7]. Другие исследователи считают, что размер полипа не может предсказать риск злока-

чественности, так как в редких случаях встречаются ПФЖЖ с карциномами, большинство из них представляют небольшие полипы со средним размером 5,4 мм [8]. Ряд исследований показывают, что если дисплазия обнаружена при ПФЖЖ, то прогрессирование до рака желудка происходит медленно, поэтому повторная эндоскопия через 1–3 года после полипэктомии является обоснованной [9]. Таким образом, нет четких рекомендаций относительно последующего наблюдения за спорадическими ПФЖЖ.

Представляем два клинических случая развития ПФЖЖ у пациентов, длительно принимающих ИПП. У одного пациента наблюдали полный регресс полипов через 36 мес после полной отмены ИПП. Для контроля симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) был назначен ребамипид – цитопротектор, разработанный в Японии (успешно применяется для лечения заболеваний желудка на протяжении 30 лет). Препарат индуцирует синтез простагландинов, а также элиминацию свободных кислородных радикалов [10]. На сегодняшний день показаниями к применению ребамипида являются язва желудка, хронический гастрит с повышенной кислотностью в стадии обострения, эрозивный гастрит, профилактика поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, эрадикация *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) [11].

Клинический случай 1. Пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и приемом ИПП в течение 10 лет.

Пациент М., 32 лет, находился на амбулаторном лечении в Гастроэнтерологическом центре специализированного курсового амбулаторного лечения (ГЦ СКАЛ) с 18 по 28 июля 2016 г. Беспокоили жалобы на периодическую изжогу, в течение пяти лет регулярно принимал омепразол – 20 мг. Объективный статус пациента без особенностей. Ультразвуковое исследование ор-

ганов брюшной полости (УЗИ ОБП) от 19.07.2016 не выявило признаков органической патологии. Результаты общего (ОАК) и биохимического (БАК) анализа крови – в пределах нормы. От выполнения фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) пациент отказался. На основании жалоб был выставлен диагноз Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) (клинически) и назначена терапия рабепразолом – 20 мг в сутки в течение 4 нед, далее – прием препарата «по требованию» при изжоге.

В 2021 г. пациент обратился в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2) для выполнения ФГДС с жалобами на изжогу при отмене ингибитора протонной помпы (ИПП). По данным ФГДС обнаружены множественные полипы желудка (на уровне дна, верхней и средней третях тела по большой кривизне, передней и задней стенкам – 13 полипов на ножках в диаметре – от 0,4 до 1,7 см. Все полипы с усилением сосудистого рисунка, неравномерным ветвлением капилляров, с ворсинчатым рельефом (рисунок 1). Взяты биопсии: из полипа средней трети желудка по большой кривизне и ближе к задней стенке, полип – 1,7 см в диаметре, на ножке – 0,7 см, отмечают ворсинчатый рельеф и среднебугристую поверхность.

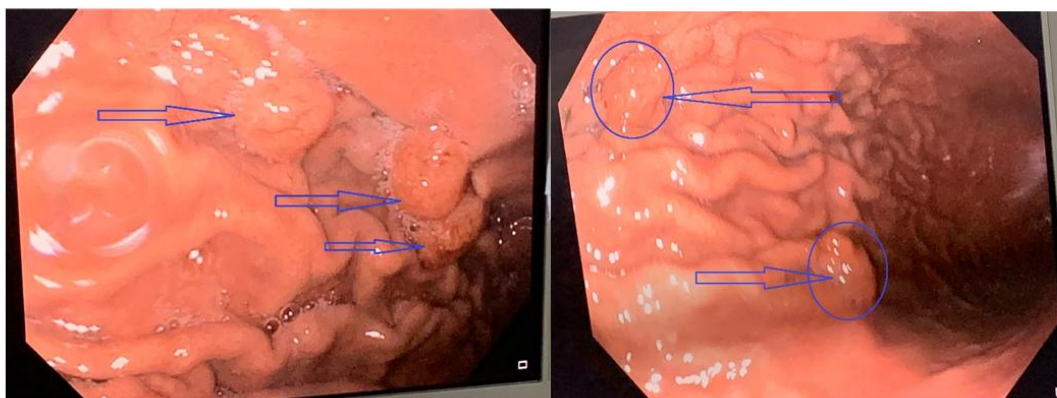


Рисунок 1 – Множественные полипы фундальных желез дна и тела желудка размерами от 0,4 до 1,7 см на фоне неизменной слизистой

Результат гистологического исследования биоптатов – полипы фундальных желез дна и тела желудка. В связи с результатами эндоскопического и гистологического исследования было рекомендовано отменить прием ИПП. Для контроля симптомов ГЭРБ был назначен ребамипид – 100 мг три раза в сутки 8 нед курсами. Назначено выполнение фиброколоноскопии (ФКС), от которой больной отказался, и ФГДС в динамике через год для полипэктомии.

Пациент обратился в ККБ № 2 для выполнения плановой ФГДС через 36 мес, диагностирован дистальный эрозивный рефлюкс-эзофагит класс А по Лос-Анджелесской классификации рефлюкс-эзофагита. Недостаточность кардии Хилл 1. Дуоденогастральный рефлюкс. В связи с отсутствием жалоб и регресса всех ПФЖЖ пациенту было рекомендовано продолжить прием ребамипида курсами и ИПП в режиме «по требованию» при изжоге.

Клинический случай 2. Пациентка, 69 лет, с ГЭРБ и постоянным приемом ИПП в течение 25 лет.

Больная находилась на амбулаторном лечении в ГЦ СКАЛ с 30.07 по 05.09.2024. Предъявляла жалобы на изжогу (1–2 раза в неделю), дискомфорт в эпигастрии натошак, регулярно принимает ИПП. Из анамнеза известно, что пациентке выполняли ФГДС и ФКС более 10 лет назад, она наблюдалась в поликлинике по месту жительства с диагнозом: ГЭРБ, хронический эрозивный гастрит. При объективном обследовании: живот умеренно болезненный в эпигастральной области. Стул тугой, без примесей.

В условиях ГЦ СКАЛ выполнена ФГДС, в теле желудка визуализируются единичные ПФЖЖ – 3–4 мм в диаметре.

Результаты общего (ОАК) и биохимического (БАК) анализа крови в пределах нормы. УЗИ органов брюшной полости (ОБП): диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. На основании данных анамнеза

и объективного обследования был выставлен диагноз: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), неэрозивная форма, ПФЖЖ, обусловленные длительным приемом ИПП. Пациентке рекомендовано: постепенная отмена ИПП в течение 6–8 нед, прием ребамипида в терапевтической дозе по 8 нед курсами, антацидов в режиме «по требованию». При достаточном контроле за симптомами ГЭРБ на фоне измененной терапии контрольная ФГДС не показана.

Обсуждение

Ингибиторы протонной помпы приобрели большое значение для лечения кислотозависимых заболеваний. Продемонстрировано, что эти препараты имеют ряд побочных эффектов, в частности, прогрессирование атрофического гастрита у пациентов, инфицированных хеликобактерной инфекцией (*H. Pylori*). Доказано, что длительный прием ИПП может вызывать такие гистопатологические изменения, как протрузию париетальных клеток в просвет железы, кистозное расширение фундальных желез, фовеолярную эпителиальную гиперплазию [4], что морфологически определяется как ПФЖЖ.

Полипы фундальных желез составляют около 80 % всех полипов желудка. Обычно они являются спорадическими, но также могут возникать в сочетании с синдромами полипоза, такими как семейный аденоматозный или MUTYH-ассоциированный полипоз. Спорадические ПФЖЖ тесно связаны с длительным приемом ИПП и чаще встречаются у женщин среднего возраста, локализуются в теле или дне желудка, часто множественные, менее 8 мм в диаметре [6].

В проспективном исследовании на 2723 пациентах, выполнивших ФГДС, полипы желудка (75 % ПФЖЖ и 22 % гиперпластические) были обнаружены у 16,4 % пациентов, 60 % из которых длительно принимали ИПП. Исследова-

ния показали, что наиболее высокий риск развития полипов отмечали у пациентов, принимающих терапию длительностью более 10 лет [12]. Эти материалы сходны с данными метаанализа 12 исследований, включающих 87 324 пациентов. Результаты подтверждают, что риск развития ПФЖЖ увеличивается с продолжительностью терапии ИПП [3]. Из клинического анамнеза представленных пациентов известно, что длительность приема ИПП в стандартной и/или половинной дозе в обоих случаях составляла 10 лет и более. Как правило, полипы желудка не сопровождаются клинической симптоматикой [13].

Терапевтический подход к спорадическим ПФЖЖ заключается во взятии биопсии одного или нескольких репрезентативных полипов при тщательном осмотре оставшихся. При атипичной морфологии, изъязвлениях, размере свыше 1 см или расположении в антральном отделе необходимо выполнить удаление полипа для подтверждения диагноза и устранения возможности малигнизации. Снижение дозы, полное прекращение терапии ИПП или переход на другой ИПП могут быть рассмотрены у пациентов с множественными ПФЖЖ и гипергастринемией, а также в случаях анемии, вызванной ИПП. У пациентов с 20 полипами и более, их присутствием в антральном отделе желудка, манифестацией в возрасте до 40 лет необходимо провести фиброколоноскопию (ФКС) для исключения синдрома наследственного полипоза [6, 14]. Согласно этим рекомендациям пациенту в первом клиническом случае на момент диагноза множественных ПФЖЖ была рекомендована плановая ФГДС с целью выполнения полипэктомии ввиду наличия полипа размером 1,7 см, а также ФКС в плановом порядке для исключения синдрома наследственного полипоза.

Клиницистам важно знать, что необоснованно длительное использование ИПП может повышать риск развития полипов. У пациентов с симптомами, соответствующими ГЭРБ, увеличение дозы или продолжительности приема ИПП при их недостаточной эффективности для купирования симптомов предусматривает уточнение/пересмотр диагноза. Важно также предупреждать пациента о том, что после прекращения приема ИПП их симптомы могут временно рецидивировать, что обусловлено синдромом «рикошета».

Гипергастринемия, вызванная длительным применением ИПП, провоцирует пролиферацию париетальных и энтерохромаффинных клеток. Однако их секреторная активность ингибируется препаратом. При прекращении действия кислотоподавляющего препарата повышенный кислотопродуцирующий потенциал увеличенных париетальных клеток способствует значимому снижению кислотности желудочного сока, что вызывает симптомы. Этот эффект наиболее выражен у пациентов, принимавших ИПП минимум 2 мес, и продолжается в течение 2–8 нед после отмены препарата. Таким образом, при отмене терапии ИПП необходимо использовать постепенное титрование дозы. В этот период пациентам можно рекомендовать принимать H₂-блокаторы короткого действия или антациды, чтобы избежать необоснованного бесконтрольного продления приема ИПП [2, 15].

Полное исчезновение гиперпластических полипов и ПФЖЖ после прекращения длительного приема ИПП, как в представленном случае, описано в литературных источниках [16–18]. Ретроспективное исследование на 23 пациентах, принимающих ИПП более 6 мес с гистопатологически подтвержденными ПФЖЖ, показало, что прекращение терапии ИПП способствует уменьшению более чем на 50 % в размере либо полному исчезновению полипов при контрольном ФГДС через два года. Исследования подтвердили ре-

гресс полипов у 83 % пациентов, которые полностью отказались от ИПП и у 0 % пациентов, которые продолжили прием препарата. У двух из шести пациентов, отказавшихся от ИПП, полипы подверглись полному регрессу [19]. Примечательны опубликованные клинические случаи пациентов, принимающих длительный курс ИПП, в которых описываются обратимые морфологические изменения при аденокарциноме желудка фовеолярного типа [20].

Новое поколение ингибиторов секреции соляной кислоты, такие как вонопризан, применяют в случаях кислотозависимых заболеваний, рефрактерных к ИПП. Следуя сходному с ИПП патогенетическому механизму, блокаторы кальциевых каналов при длительном использовании также способны вызывать образование полипов, которые также подвергаются обратному развитию после отмены препарата [21]. Однако исследований, посвященных изучению взаимосвязи этой группы препаратов и возникновению ПФЖЖ, недостаточно.

Открытым для дискуссии является вопрос роли ребамипида в регрессе ПФЖЖ. Это цитопротектор, обладающий способностью увеличивать секрецию слизистых оболочек и регулировать физиологические защитные функции, направленные на поддержание целостности тканей. Исследования на животных показали, что ребамипид способствует уменьшению побочных эффектов длительного приема омепразола у крыс [22]. Проспективное рандомизированное исследование на 53 пациентах с дисплазией или ранним раком желудка показало статистически значимое гистологическое улучшение атрофического гастрита у пациентов, принимающих ребамипид. Снизилась выраженность кишечной метаплазии с разницей в один год, особенно заметным положительным изменениям подверглись слизистые пациентов, не инфицированных *H. Pylori* [23]. Опубликован клинический случай полного регресса

гиперпластических полипов у пациентки с портальной гипертензией после отмены ИПП и длительного применения ребамипида. Однако у таких пациентов следует учитывать сложный патогенез гиперпластических полипов, обусловленных в большей степени индукцией пролиферации капилляров и неоангиогенезом [17, 24].

Таким образом, необходимо продолжить проспективные сравнительные исследования для установления роли ребамипида в возможном потенцировании регресса ПФЖЖ, вызванных длительным приемом ИПП.

Вывод

Представленные клинические случаи показали важность осведомленности клиницистов относительно эндоскопических и морфологических особенностей слизистой оболочки желудка у пациентов с длительным использованием ИПП. Снижение или прекращение терапии ИПП может быть рассмотрено у пациентов с множественными ПФЖЖ и гипергастринемией. Роль ребамипида как вспомогательного фармакологического агента в процессе регресса ПФЖЖ предстоит установить.

Список литературы

1. *Sawaid I. O.* Proton Pump Inhibitors and Cancer Risk: A Comprehensive Review of Epidemiological and Mechanistic Evidence / *I. O. Sawaid, A. O. Samson* // *J Clin Med.* – 2024. – № 13(7). – С 1970. – Doi: 10.3390/Jcm13071970.
2. *Targownik L. E.* AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review / *L. E. Targownik, D. A. Fisher, S. D. Saini* // *Gastroenterology.* – 2022. – № 162(4). С. 1334–1342. – Doi: 10.1053/j.Gastro.2021.12.247.
3. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis / *A. Tran-Duy, B. Spaetgens, A. W. Hoes, N. J. de Wit, C. D. Stehouwer* // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2016. № 14 (12). – С. 1706–1719. E5. Doi: 10.1016/j.Cgh.2016.05.018.
4. *Kim G. H.* Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes / *G. H. Kim* // *Gut Liver.* – 2021. – № 15(5). – С. 646–652. – Doi: 10.5009/Gnl20036.
5. Rebamipide Contributes to Reducing Adverse Effects of Long-Term Administration of Omeprazole in Rats / *T. Hagiwara, K. Mukaisho, Z. Q. Ling, T. Sakano, H. Sugihara, T. Hattori* // *Dig Dis Sci.* – 2007. – № 52(4). – С. 988–94. – Doi: 10.1007/S10620-006-9415-7.
6. *Costa D.* Novel Classification of Gastric Polyps: The Good, the Bad and the Ugly / *D. Costa, D. Ramai, A. Tringali* // *World J Gastroenterol.* – 2024. – № 30(31). – С. 3640–3653. – Doi: 10.3748/Wjg.V30.I31.3640.
7. Long-Term Outcomes of Sporadic Large Fundic Gland Polyps: A Single Center Experience / *A. Mohammed, R. Garg, S. Trakroo, A. Singh, M. R. Sanaka* // *Scand J Gastroenterol.* – 2021. – № 56 (12). – С. 1391–1395.
8. Sporadic Fundic Gland Polyps with Dysplasia or Carcinoma: Clinical and Endoscopic Characteristics / *W. Sano, F. Inoue, D. Hirata et al.* // *World J Gastrointest Oncol.* – 2021. № 13 (7). – С 662–672.
9. Clinicopathologic Evaluation of Incidental Fundic Glandular Polyps with Dysplasia: Implications for Clinical Management / *I. E. Lloyd, V. K. Kohlmann, K. Gligoric et al.* // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – № 12(7). – С 1094–1102.
10. *Zvyaglova M. Y.* Pharmacological and Clinical Feature of Rebamipide: New Therapeutic Targets / *M. Y. Zvyaglova, O. V. Knyazev, A. I. Parfenov* // *Ter Arkh.* – 2020. – № 27. – 92(2). – С. 104–111. Russian. – Doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569.
11. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rebamipide. New Possibilities of Therapy: A Review / *N. V. Bakulina, S. V. Tikhonov, S. V. Okovityi, E. A. Lutaenko, A. O. Bolshakov et al.* // *Ter Arkh.* – 2023. – № 94(12). – С. 1431–1437. – Russian. – Doi: 10.26442/00403660.2022.12.202000.
12. The Association between Duration of and Indications for Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric Polyps / *R. Kroupa, T. Pavlik, S. Konecny, B. Packova, M. Dastyh et al.* // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2023. – № 35(8). – С 829–835. – Doi: 10.1097/MEG.0000000000002587.
13. *Колесникова И. Ю.* Полипы желудка и атрофический гастрит / *И. Ю. Колесникова, А. С. Новикова* // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2021. – № 31(2). – С. 27–33.
14. *Varaye A.* Large Gastric Hyperplastic Polyps: To Resect or Not to Resect, That Is the Question / *A. Varaye* // *Endoscopy.* – 2020. – № 52(6). – С. 424–426. Doi: 10.1055/a-1151-8628.

15. *Pouw R. E. Mistakes in the Use of PPIs and How to Avoid Them / R. E. Pouw, A. J. Bredenoord // UEG Education. – 2017. – № 17. – C. 15–17.*
16. *Fundic Gland Polyposis Associated with Proton-Pump Inhibitor Use / K. Hamada, Y. Takeuchi, T. Akasaka, H. Iishi // Eur J Case Rep Intern Med. – 2017. – № 4(5). – C. 000607. – Doi: 10.12890/2017_000607.*
17. *Disappearance of Gastric Hyperplastic Polyps after the Discontinuation of Proton Pump Inhibitor in a Patient with Liver Cirrhosis / K. Yasugi, K. Haruma, M. Kawanaka, M. Suehiro, J. Nakamura et al. // Case Rep Gastroenterol. – 2021. – № 15(1). – C. 202–209. – Doi: 10.1159/000511885.*
18. *Spontaneous Resolution of Multiple Fundic Gland Polyps after Cessation of Treatment with Omeprazole / J. S. Kim, H. S. Chae, H. K. Kim, Y. S. Cho, Y. W. Park et al. // Korean J Gastroenterol. – 2008. – № 51(5). – C 305–8. Korean.*
19. *Gastric Hyperplastic Polyps Can Shrink After Discontinuation of Proton Pump Inhibitors: A Case Series Compared With Continuation of Proton Pump Inhibitors / M. Nikaido, S. Miyamoto, T. Utsumi, T. Shimizu, Y. Nakanishi et al. // J Clin Gastroenterol. – 2022. – № 56(3). – C E216-E221. Doi: 10.1097/MCG.0000000000001577.*
20. *Morphological Change of Foveolar-Type Gastric Adenocarcinoma after Proton Pump Inhibitor Discontinuation in a Short Time Period: A Case Report / S. Igarashi, N. Hanabata, K. Furusawa, S. Suto, M. Satake, S. Yoshida et al. // DEN Open. – 2023. – № 4(1). – C. E293. – Doi: 10.1002/Deo2.293.*
21. *Long-Term Endoscopic Change of Gastric Polyp Associated with Administration of Vonoprazan / Y. Ochiai, S. Ito, D. Kikuchi, S. Hoteya // Clin J Gastroenterol. – 2024. – № 17(4). – C. 598–601. – Doi: 10.1007/S12328-024-01961-8.*
22. *Rebamipide Contributes to Reducing Adverse Effects of Long-Term Administration of Omeprazole in Rats / T. Hagiwara, K. Mukaisho, Z. Q. Ling, T. Sakano, H. Sugihara, T. Hattori // Dig Dis Sci. – 2007. – № 52(4). – C. 988–94. – Doi: 10.1007/S10620-006-9415-7.*
23. *Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study / J. S. Lee, S. W. Jeon, H. S. Lee, Y. H. Kwon, S. Y. Nam et al. // Dig Dis Sci. – 2022. – № 67(6). – C. 2395–2402. – Doi: 10.1007/S10620-021-07038-7.*
24. *Differences between Sporadic Hyperplastic Gastric Polyps and Portal Hypertensive Gastric Polyps: A Review. / L. Héroin, A. Saviano, T. Fenouil, L. Sosa-Valencia, T. F. Baumert et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2022. – № 34(3). – C. 260–266. – Doi: 10.1097/MEG.0000000000002278.*