

УДК 616.34-006.6-06:[616.98-579.835.12]

Инфекция *Helicobacter pylori* и рак желудка: современное состояние проблемы

А.А. Шептулин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Infection *Helicobacter pylori* and stomach cancer: state-of-the-art

А.А. Sheptulin

Цель обзора. Провести анализ публикаций, посвященных проблеме взаимосвязи инфекции *Helicobacter pylori* и рака желудка (РЖ).

Основные положения. Имеющиеся данные убедительно подтверждают, что инфекция *H. pylori* повышает риск развития РЖ, однако в тесном взаимодействии с факторами макроорганизма – генетическими, особенностями питания и др. Эрадикация *H. pylori* приводит к уменьшению выраженности атрофического гастрита, но не влияет на процессы кишечной метаплазии. В настоящее время ее проведение показано пациентам с высоким риском развития РЖ (с атрофическим гастритом, после резекций по поводу раннего РЖ, родственникам больных РЖ первой степени родства).

Заключение. Патофизиологические и клинические аспекты взаимоотношений между инфекцией *H. pylori* и РЖ требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, рак желудка, показания к эрадикации.

The aim of review. To carry out analysis of the publications devoted to *Helicobacter pylori* infection and stomach cancer (SC) interrelation.

Original positions. Available data convincingly confirm that *H. pylori* infection increases risk of SC development, however in close interaction with host factors – genetic factors, dietary habits, etc. Eradication of *H. pylori* results in decrease of atrophic gastritis severity, but does not affect intestinal metaplasia process. Nowadays it is indicated for patients with high risk of SC (having atrophic gastritis, postgastrectomy patients for early SC, first-degree relatives of patients with SC).

Conclusion. Pathophysiological and clinical aspects of interrelations between *H. pylori* infection and SC require the further studies.

Key words: *Helicobacter pylori*, stomach cancer, indications for eradication.

Лечение и профилактика рака желудка (РЖ) являются одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии и онкологии. По частоте и распространенности РЖ занимает в мире четвертое место среди всех форм рака и второе место после рака легких среди причин смерти от злокачественных новообразований (в Европе – третье место после рака легких и

колоректального рака). Ежегодно в мире регистрируется более 1 400 000 новых случаев рака желудка. Только в европейских странах от РЖ каждый год умирают 138 000 человек, а общая 5-летняя послеоперационная выживаемость не превышает 20–30%. Во многом это связано с тем, что у большинства больных рак диагностируется на поздних стадиях заболевания (у 65% пациен-

Шептулин Аркадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ Росздрава. Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Росздрава

тов на стадиях T3–T4), причем у 30% больных к моменту обнаружения опухоли выявляются метастазы в печень [7, 33, 38].

Выделяют две основные формы РЖ, различающиеся не только по характеру роста, но и по ряду других признаков. *РЖ кишечного типа* (экзогенный, экспансивный) обнаруживается преимущественно в возрасте 55–60 лет и старше, причем у мужчин в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин, и предполагает обычно наличие предраковых изменений. Частота этой формы рака в настоящее время снижается.

РЖ диффузного типа (инфильтративный, генетический) встречается нередко у лиц молодого возраста (одинаково часто у мужчин и женщин), возникает на фоне генетически обусловленного дефицита Е-кадгерина (молекул межклеточной адгезии) [9], характеризуется отсутствием предшествующих предраковых изменений слизистой оболочки желудка. Заболеваемость этой формой рака не имеет тенденции к снижению.

В последние годы большое внимание было привлечено к изучению роли в развитии РЖ инфекции *Helicobacter pylori*. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) отнесло ее к канцерогенам I класса («определенно доказанным») [22]. Наличие указанной инфекции повышает риск развития рака желудка в 4–20 раз, с ней ассоциированы 60–90% всех случаев его возникновения [21, 27, 30]. Наиболее высокий риск формирования опухоли отмечен при инфицированности CagA штаммами *H. pylori* [18].

Сегодня хорошо изучена последовательность структурных изменений слизистой оболочки желудка, возникающих при ее колонизации *H. pylori* и ведущих в конце концов к развитию рака (так называемый «каскад Correa») [8]. Эти микроорганизмы благодаря наличию у них ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и др.) и способности вырабатывать цитотоксины проникают в межклеточные пространства, приводят к повреждению эпителиальных клеток слизистой желудка и запускают каскад иммунновоспалительных реакций. Гастритические изменения, первоначально поверхностные и локализованные в антральном отделе, со временем распространяются на фундальный отдел, становясь диффузными, и могут в дальнейшем приобретать атрофический характер (с частотой 1–3% ежегодно) с перестройкой эпителия (метаплазией) по кишечному и пилорическому типу.

Из 100% больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом у 10% на фоне атрофических изменений развивается дисплазия эпителия (предраковое состояние), а у 1–2% — рак желудка.

В настоящее время идентифицированы факторы, с помощью которых *H. pylori* реализует свой канцерогенный потенциал. Так, протеазы,

освобождающиеся полиморфно-ядерными лейкоцитами в ответ на инфекцию, разрушают эпителий желез слизистой оболочки желудка, что в итоге ведет к развитию атрофии [10]. Кроме того, *H. pylori* способствует выработке антител, которые перекрестно реагируют с париетальными клетками и могут вызывать их атрофию. В свою очередь, ахлоргидрия способствует размножению бактерий в желудке, трансформирующих нитраты в нитриты и приводящих к образованию N-нитрозосоединений, которые обладают канцерогенными свойствами. Под действием *H. pylori* изменяется баланс между процессами пролиферации и апоптоза, в результате чего нарушается физиологическая регенерация слизистой оболочки, повышается образование свободных радикалов, аммиака, оксида азота, также обладающих канцерогенными свойствами.

При длительном существовании инфекции *H. pylori* возможны мутации гена p53, обеспечивающего противоопухолевую защиту, вследствие чего могут накапливаться эпителиальные клетки с поврежденной ДНК и прогрессировать явления дисплазии эпителия. Наличие микроорганизма приводит к снижению содержания аскорбиновой кислоты, β -каротина и α -токоферола, обеспечивающих противоопухолевую защиту [6]. Кроме того, установлена связь *H. pylori* с экспрессией в слизистой оболочке желудка циклооксигеназы-2, играющей важную роль в онкогенезе [35].

Наконец, в последние годы появились данные о возможном участии стволовых клеток в реализации канцерогенного действия инфекции. В эксперименте на мышах было показано, что воспаление, ассоциированное с *H. pylori*, вызывает миграцию стволовых клеток костного мозга в слизистую желудка, где они путем последовательных превращений (метаплазия, дисплазия) могут трансформироваться в клетки раковой опухоли [17].

Однако анализируемая инфекция не является единственным этиологическим фактором РЖ, иначе трудно было бы объяснить, почему в среднем только у 1% больных с *H. pylori*-ассоциированным гастритом в последующем развивается РЖ, а в Японии — стране с наиболее высокой заболеваемостью раком данной локализации — лишь у 0,4% инфицированных [2]. Это же подтверждает и так называемая «африканская загадка» (African enigma) — низкая частота РЖ в странах Южной и Западной Африки (в частности, в Кении), несмотря на высокую инфицированность населения этих стран *H. pylori* [13].

В настоящее время развитие РЖ рассматривается как результат комбинированного действия генетических и эпигенетических факторов. В последнюю группу — помимо инфекции *H. pylori* — принято включать особенности питания, вредные привычки и т. д. [35].

К факторам, связанным с макроорганизмом — в литературе их принято называть факторами «хозяина» (host factors), относят прежде всего генетические. В одном из исследований было показано, что частота инфекции *H. pylori* у родственников больных РЖ первой степени родства и родственников здоровых лиц практически одинакова (соответственно 64 и 63%), однако частота атрофического гастрита и гипохлоргидрии в первой группе оказалась существенно выше (34 и 27%), чем во второй (5 и 3%) [12]. В одной из последних работ было подтверждено, что относительный риск развития атрофии и кишечной метаплазии у родственников больных РЖ первой степени родства соответственно в 2,20 и 1,98 раза выше, чем у лиц без наследственной предрасположенности [36].

Большое внимание в настоящее время уделяется полиморфизму различных генов. Так, например, мутация гена *интерлейкина-1β* (IL-1β) приводит к тому, что этот цитокин приобретает способность оказывать ингибирующее действие на соляную кислоту, в 100 раз более выраженное, чем у блокаторов протонной помпы [11]. Относительный риск возникновения РЖ при мутации этого гена возрастает в 1,9 раза. Комбинация нескольких факторов, в частности полиморфизма нуклеотидов IL-1β, IL-RN, IL-10, фактора некроза опухоли-α (TNF-α), повышает вероятность развития рака в 27 раз [17].

Успехи молекулярной биологии, достигнутые в последние годы, привели к значительному увеличению числа генов, полиморфизм которых способен играть роль в возникновении РЖ. Помимо уже упоминавшихся IL-1, IL-10, IL-RN и TNF-α, к ним относят IL-17F, гены муцина 1 и 6 (MUC-1, MUC-6), промотор энзима ДНК метилтрансферазы (DNMT3B), ингибитор пептидазы серпина (SERPINE1) и др. Получены данные о значении в канцерогенезе повышенной экспрессии генов киназы гликоген-синтазы-3β (GSK-3β), трансмембранного протеина CD133, мембранного протеина десмоколлина-2 (DSC-2), Р-кадгерина, рецепторов гиалуриновой кислоты SD168 и CD44, металлопротеиназ 7 и 11 (MMP7, MMP11), некодирующих молекул РНК (miRNAs) и, наоборот, роли сниженной экспрессии (silencing [«приглушение»]) туморсупрессорных генов, например фактора *трефоила-1* (TFF1) и др. [35].

Молекулярно-биологические аспекты патогенеза РЖ требуют дальнейшего глубокого изучения, однако уже сейчас результаты некоторых генетических исследований находят применение в клинической практике. Так, согласно последним рекомендациям Всемирного конгресса по гастроинтестинальному раку касающимся диагностики и лечения РЖ, обнаружение у больных мутации Е-кадгерина служит показанием к ежегодному проведению у них гастроскопии, начиная с 40-летнего возраста [37].

К другим факторам, повышающим риск развития рака желудка, относятся низкий социально-экономический статус и А (II) группа крови [26], избыточный прием поваренной соли (*относительный риск* [OR]=2,0) [34], курение (OR=1,59) и злоупотребление алкоголем (OR=1,47) [31].

Напротив, как показал мета-анализ 12 когортных исследований, включавший более 54 000 человек, употребление свежих овощей и фруктов (в частности, лука и чеснока) обладает протективным действием в отношении развития РЖ, особенно у *H. pylori*-положительных лиц (OR=0,54) [15]. Защитный эффект оказывают также длительный (не менее 10–20 лет) прием ацетилсалициловой кислоты (OR=0,62) [41] и высокая физическая активность (OR=0,44) [19].

Значительное число исследований было посвящено изучению эффективности эрадикации *H. pylori* для профилактики развития рака. Элиминация этих микроорганизмов приводит к существенным положительным сдвигам, имеющим важное значение для предупреждения возникновения РЖ, — уменьшению выраженности воспаления в слизистой оболочке желудка, устранению повреждающего действия свободных кислородных радикалов, нормализации процессов пролиферации и апоптоза, повышению секреции соляной кислоты у больных с гипохлоргидрией и уровня аскорбиновой кислоты в желудочном соке [10].

Что касается возможности обратного развития атрофических изменений и кишечной метаплазии, то она на сегодняшний день оценивается неоднозначно. M.F. Dixon [10] проанализировал выводы большого числа работ, посвященных обратимости атрофии слизистой оболочки желудка и кишечной метаплазии после эрадикации *H. pylori*, и пришел к малоутешительному заключению, что лишь в единичных публикациях была отмечена такая возможность, тогда как многими авторами не выявлено положительной динамики. Правда, справедливости ради, нужно заметить, что время, прошедшее с момента эрадикации до оценки уровня атрофии и кишечной метаплазии, в большинстве работ было сравнительно коротким (6–12 мес). Кроме того, как полагает M.F. Dixon, отсутствие положительной динамики обусловлено и тем обстоятельством, что на развитие изучавшихся изменений могли влиять и другие факторы (желчный рефлюкс, диетические особенности, аутоиммунные нарушения).

Мета-анализ 51 работы показал, что эрадикация *H. pylori* может способствовать уменьшению выраженности атрофических изменений у некоторых пациентов, однако не влияет на процессы кишечной метаплазии [16].

Последний мета-анализ 12 исследований, включавший 2648 больных, свидетельствует о том, что эрадикация приводит к уменьшению выражен-

ности атрофии и кишечной метаплазии, хотя статистическая достоверность была подтверждена лишь применительно к динамике атрофических изменений. По мнению авторов мета-анализа, недостатком многих работ было то, что в них не учитывалась степень атрофии [39].

Сходным оказался и вердикт согласительного совещания «Маастрихт-4», обнародованный в ходе 19-й Объединенной Европейской Недели Гастроэнтерологии. В нем указывалось, что эрадикация *H. pylori* может способствовать уменьшению степени атрофии в слизистой оболочке фундального отдела желудка, но не влияет на выраженность кишечной метаплазии [32].

Одним из наиболее важных аспектов проблемы взаимосвязи инфекции *H. pylori* и РЖ остается целесообразность проведения эрадикации в профилактических целях. Доказана эффективность данной меры в отношении снижения частоты рецидивов раннего рака. Так, в группе из 544 больных с ранним РЖ, которым была выполнена эндоскопическая резекция опухоли, рецидивы в течение последующих 3 лет возникли у 8,8% пациентов, которым не проводилась эрадикация инфекции, и у 3,3%, которым она была проведена сразу после операции ($p=0,009$) [14]. При наблюдении 2089 больных с аденомой и ранним РЖ после эндоскопической резекции рецидивы в течение 51 мес возникли у 25,9% пациентов, которым не проводилась эрадикация *H. pylori*, и у 11,2%, которым она была проведена ($p=0,01$) [4]. Эти убедительные результаты дали основание 13-му Всемирному конгрессу по гастроинтестинальному раку рекомендовать проведение эрадикации после операции эндоскопической резекции опухоли или частичной гастрэктомии по поводу РЖ [37].

Не столь однозначно оценивается целесообразность эрадикации для первичной профилактики РЖ. В группе больных численностью 3021 человек, разделенных на основную подгруппу, в которой проводилась эрадикация *H. pylori*, и контрольную (без эрадикации) и наблюдавшихся затем в течение почти 7 с половиной лет, РЖ возник в 1,3 и 3,6% случаев соответственно, причем в основной подгруппе опухоль была меньших размеров [25].

В Китае, в провинции с высокой заболеваемостью РЖ, в течение аналогичного времени наблюдались 1628 больных, разделенных на основную и контрольную группы. Частота развития РЖ в них достоверно не различалась, однако при анализе подгрупп пациентов, у которых исходно не было атрофии и кишечной метаплазии, случаи развития рака были отмечены только у тех, у кого эрадикация не проводилась [40].

Длительные (в течение 9 лет) наблюдения за большой группой больных с различными заболеваниями желудка (язвенной болезнью, после операции резекции по поводу раннего РЖ), которым

была проведена эрадикация *H. pylori*, показали, что частота развития рака за этот период составила 1,1%, при этом у всех больных, у которых возникла опухоль, исходно отмечалась выраженная атрофия слизистой оболочки тела желудка [24]. Это свидетельствует о том, что, *во-первых*, эрадикация должна проводиться больным хроническим гастритом до развития тяжелой степени атрофии, а, *во-вторых*, что пациенты с атрофическим гастритом и после эрадикации нуждаются в динамическом эндоскопическом наблюдении.

Недавно опубликованный систематический обзор литературы показал, что эрадикация *H. pylori* способствует снижению риска развития РЖ примерно на одну треть [23]. Однако эти данные касаются только японской популяции и требуют подтверждения другими исследованиями [37].

В настоящее время проведение эрадикации *H. pylori* для предупреждения возникновения РЖ — так называемая стратегия «search and treat» («искать и лечить») — рекомендуется лишь в группах повышенного риска развития РЖ [20, 30]. Этот же подход был закреплен в решениях согласительного совещания «Маастрихт-3», признавшего необходимость проведения эрадикации с целью профилактики рака лишь у больных атрофическим гастритом и перенесших операцию резекции желудка по поводу злокачественного новообразования, а также у родственников больных РЖ первой степени родства [29]. Что касается остальных категорий населения, то в соответствии с рекомендациями 13-го Всемирного Конгресса по Гастроинтестинальному Раку «проведение эрадикации инфекции *H. pylori* у больных, не имеющих повышенного риска развития РЖ, нецелесообразно» [37].

Применительно к скринингу больных атрофическим гастритом необходимо отметить: применение эндоскопического исследования для выявления таких пациентов, несмотря на то, что этот метод — при условии взятия биоптатов — является сейчас наиболее точным, признано нерациональным с позиций соотношения эффективности/стоимость [5]. Неинвазивный метод косвенной оценки изменений слизистой оболочки желудка с помощью определения антител к *H. pylori*, уровня гастрина и пепсиногена-I в крови («Гастропанели») считается в настоящее время наиболее оптимальным. При этом точность совпадения уровня пепсиногена-I с оценкой гистологической картины достигает 94% [28]. Обнадешивающие результаты применения данного метода с целью неинвазивной диагностики атрофического гастрита получены и в нашей стране [1].

По-существу, сходные положения в отношении связи инфекции *H. pylori* и РЖ были сохранены и в решениях согласительного совещания «Маастрихт-4». Оно подтвердило наличие поло-

жительной корреляции между атрофией слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазией и риском развития РЖ, отметило, что наиболее высокий риск возникновения РЖ определяется на поздних стадиях атрофического гастрита, когда *H. pylori* уже исчезают, указало на целесообразность проведения эрадикации с целью профилактики рецидивов после резекции желудка по поводу раннего рака и подчеркнуло, что лучшие результаты достигаются тогда, когда эрадикация проводится до возникновения выраженной атрофии и кишечной метаплазии [3].

Список литературы

1. Пюрвеева К.В., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Л. и др. Значение сывороточных показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрина-17 в диагностике атрофического гастрита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 3. — С. 48–51.
2. Pyurveyeva K.V., Lapina T.L., Ivashkin V.L. et al. Value of serum pepsinogen I, pepsinogen II and gastrin-17 in diagnostics of atrophic gastritis // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. koloproktol. — 2005. — Vol. 15, N 3. — P. 48–51.
3. Asaka M., Kudo M., Kato M. et al. Review article: long-term *Helicobacter pylori* infection — from gastritis to gastric cancer // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 12. (suppl. 1). — P. 9–15.
4. Axon A. H. *pylori* eradication for prevention gastric cancer // Management of *H. pylori* infection: The Maastricht 4 Consensus. Symposium 19.UEGW. — Stockholm, 2011. — Oral presentation.
5. Bae S., Jung H., Choi K. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on recurrence after endoscopic mucosal resection of gastric adenoma and early gastric cancer // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16 (suppl. 1). — P. 92 (Abstract).
6. Bornschein L., Rokkas T., Selgrad M., Malfertheiner P. Gastric cancer: clinical aspects, epidemiology and molecular background // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16 (suppl. 1). — P. 45–52.
7. Ceung T.K., Cy Wong B. Treatment of *Helicobacter pylori* and prevention of gastric cancer // J. Dig. Dis. — 2008. — Vol. 9. — P. 8–13.
8. Coleman M.P., Gatta G., Verdecchia A. et al. EURO-CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century // Ann. Oncol. — 2003. — Vol. 5 (suppl. 14). — P. 128–149.
9. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process — First American Cancer Society award lecture on gastric cancer epidemiology and prevention // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 7635–7640.
10. Correia M., Machado J.C., Ristimäki A. Basic aspects of gastric cancer // *Helicobacter*. — 2009. — Vol. 14 (suppl. 1). — P. 36–40.
11. Dixon M.F. Gastric atrophy and metaplasia: does *Helicobacter pylori* eradication suffice? // Recent Advances in Gastrointestinal Oncology / Eds. Tytgat G.N.J., Lundell L. — Paris, 2001. — P. 11–18.
12. El Omar E.M., Carrington M., Chow W.H. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer // Nature. — 2000. — Vol. 404. — P. 398–402.
13. El Omar E.M., Oien K., Murray L.S. et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori* // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 22–30.
14. Ferlay J., Bray F., Pisani P. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence world-wide. — Lion, IARC Press, 2004.
15. Fukase K., Kato M., Kikushi S. et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial // Lancet. — 2008. — Vol. 372. — P. 392–397.
16. Gonzales C.A., Lopez-Carillo L. *Helicobacter pylori*, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45. — P. 6–14.
17. Hojo M., Miwa H., Ohkusa T. et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 1923–1932.
18. Houghton J., Wang T.C. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 128. — P. 1567–1578.
19. Huang J.Q., Zheng G.F., Sumana K. et al. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125. — P. 1636–1644.
20. Huerta J.M., Navarro C., Chirlaque M.D. et al. Prospective study of physical activity and risk of primary adenocarcinoma of the esophagus and stomach in the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort // Cancer Causes Control. — 2010. — Vol. 21. — P. 657–659.
21. Hunt R., Fallone C., Veldhuyzen van Zanten S. et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the management of *Helicobacter pylori* — an evidence-based evaluation of six topics relevant to clinical outcomes in patients evaluated for *H. pylori* infection // Can. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18. — P. 547–554.
22. Hunt R.H. Risks of untreated *H. pylori* infection // AGA Institute Postgraduate Course. — 2006. — P. 333–348.
23. International Agency for Research on Cancer (IARC), Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. — Lyon, 1994.
24. Ito M., Takata S., Tatsugami M. et al. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review // J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 44. — P. 365–371.
25. Kamada T., Hata J., Sugiu K. et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from 9-year prospective follow-up study in Japan // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 21. — P. 1121–1126.
26. Kato M., Shimizu Y., Nagakawa M. et al. Investigation of gastric cancer occurred in successful *H. pylori* eradication and persistent *H. pylori* infected patients // Gastroenterology — 2005. — Vol. 128 (suppl. 2). — Abstract M1346.
27. Koh T.C., Wang T.C. Tumors of the stomach // Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease

- / Ed. *Feldman M.* et al. — 7th ed. — Philadelphia—London—Toronto—Montreal—Sydney—Tokyo, 2002. — P. 829–855.
27. *Leja M.* Gastric cancer: epidemiology, diversity and pathogenesis // *GI Oncology and Innovative Aspects in Gastroenterology* / Ed. *Arnold R.* et al. — Paris, 2005. — P. 63–68.
28. *Lombardo L., Leto R., Molinaro G.* et al. Prevalence of atrophic gastritis in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2010. — Vol. 48. — P. 1327–1332.
29. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.* et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 772–781.
30. *Malfertheiner P., Sipponen P., Naumann M.* et al. *Helicobacter pylori* eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-the art critique // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 2100–2115.
31. *Moy K.A., Fan Y., Wang R.* et al. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2010. — Vol. 19. — P. 2287–2297.
32. *O'Morain C.* Indications for *H. pylori* treatment // Management of *H. pylori* infection: The Maastricht 4 Consensus. Symposium 19.UEGW. — Stockholm, 2011. — Oral presentation.
33. *Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.* — 2005. — Vol. 55. — P. 74–108.
34. *Peleteiro B., Lopes C., Figueiredo C., Lunet N.* Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumor site and histological type // *Br. J. Cancer*. — 2011. — Vol. 104. — P. 198–207.
35. *Resende C., Thiel A., Machado J.C., Ristimäki A.* Gastric cancer: basic aspects // *Helicobacter*. — 2011. — Vol. 16 (suppl. 1). — P. 38–44.
36. *Rokkas T., Sechopoulos P., Pistiolas D.* et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 23. — P. 253–260.
37. *Van Cutsem E., Dicato M., Geva R.* The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/Worlds Congress on Gastrointestinal Cancer // *Ann. Oncology*. — 2011. — Vol. 22 (suppl. 5). — P. 1–9.
38. *Van de Velde C.J.H.* What is optimal surgery for gastric cancer? // 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer. — Barcelona, 2011. — P. 131–150.
39. *Wang J., Xu L., Shi R.* et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis // *Digestion*. — 2011. — Vol. 83. — P. 253–260.
40. *Wong B.C., Lam S.K., Wong W.M.* et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomised controlled trial // *JAMA*. — 2004. — Vol. 291. — P. 187–194.
41. *Yang P., Zhou Y., Chen B.* et al. Aspirin use and the risk of gastric cancer: a meta-analysis // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 1533–1539.