

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Силачева М.В.¹, Грищенко Е.Г.¹, Петрова М.М.¹, Николаева Н.Н.¹, Байкова О.А.¹,
Николаева Л.В.¹

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), e-mail: rector@krasgmu.ru

Проведен обзор исследований, посвященных проблеме ассоциации цирроза печени и рака желудка. На основе анализа многочисленных отечественных и зарубежных литературных данных дана подробная характеристика эпидемиологии, основных причин развития, классификации степени тяжести и диагностики цирроза печени. Выделены аспекты распространенности рака желудка, преканцерозных состояний и изменений слизистой оболочки желудка у больных с циррозом печени. Показано, что цирроз печени является фактором риска для многих видов рака: риск развития рака желудка у пациентов с циррозом печени в 2,6 раза выше, чем в популяции. Представлен анализ современных методов диагностики предраковых состояний и изменений слизистой оболочки желудка. Приведены данные исследований, демонстрирующих распространенность инфицирования *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка и состояние последней у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, рак желудка, преанцерозные состояния, преанцерозные изменения, *H. Pylori*.

CIRRHOSIS AND GASTRIC CANCER: CURRENT STATE OF PROBLEM

Silacheva M.V.¹, Grishenko E.G.¹, Petrova M.M.¹, Nikolaeva N.N.¹, Baykova O.A.¹,
Nikolaeva L.V.¹

¹Krasnoyarsk State Medical University n.a. V.F. Voino-Yasensky, Krasnoyarsk, Russia (660022, Krasnoyarsk, street P.Zheleznyaka, 1), e-mail: rector@krasgmu.ru

We reviewed research works devoted to the problem of the association of cirrhosis and cancer of the stomach. Based on the analysis of numerous domestic and foreign research works gave a detailed description of epidemiology, the main causes of development, classification of the severity of the disease and diagnosis of cirrhosis. Selected aspects of the prevalence of gastric cancer, precancerous conditions and alterations of gastric mucosa in patients with cirrhosis. It was shown that cirrhosis is a risk factor for many cancers: the risk of gastric cancer in patients with cirrhosis is 2.6 times higher than in the population. Presented an analysis of modern methods of diagnosis of precancerous conditions and alterations of gastric mucosa. Research data showing the prevalence of *Helicobacter pylori* infection of the gastric mucosa and the condition of the latter in patients with cirrhosis.

Keywords: cirrhosis, gastric cancer, precancerous conditions, precancerous alterations, *H. pylori*.

Эпидемиология, основные причины развития и диагностика цирроза печени

Цирроз печени (ЦП) является исходом многих диффузных хронических патологий органа, и в первую очередь хронических вирусных гепатитов (ХВГ) и алкогольной болезни печени (АБП). ЦП представляет собой диффузное полиэтиологическое заболевание, характеризующееся образованием узлов-регенератов и выраженного фиброза, которые нарушают дольковую структуру органа и его сосудистую архитектуру [26].

По данным ВОЗ, более 20 миллионов человек в мире страдают ЦП [24]. Заболеваемость ЦП составляет около 20–40 больных на 100 тыс. населения, и этот показатель неуклонно растет. Ожидается, что вследствие широкого распространения ХВГ, АБП [24] и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [12] в ближайшие десятилетия, по прогнозам ВОЗ, число пациентов с ЦП увеличится более чем на 60% [24].

Среди неопухолевых патологий органов пищеварения ЦП отличается самым высоким показателем смертности. В экономически развитых странах патология входит в число шести основных причин смерти у лиц в возрасте 35-60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения [41].

Наиболее частыми причинами развития ЦП являются алкогольные гепатиты (АГ), ХВГ (прежде всего гепатит С), а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [12].

Алкогольные ЦП по общей численности и проценту летальных исходов среди всех этиологических групп заболевания выходят на первое место [54]. В Европе алкогольный ЦП встречается в 30-35% всех наблюдений [9]. В России насчитывается более 10 млн больных алкоголизмом, более 3 млн являются потенциальными пациентами гепатологов [30].

Среди вирусной этиологии ЦП на первом месте находится вирус гепатита С (НСV). По данным ВОЗ, 150 млн человек в мире имеют хроническое поражение печени, вызванное НСV. В России хронический гепатит С (ХГС) диагностируется приблизительно у 1,1–2 млн человек [2]. С-инфекцию отличает высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях, четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [31]. В общей структуре ХВГ доля ХГС составляет 74,4% [31]. При инфицировании НСV за 20-летний срок ЦП формируется в 25-30% случаев, чаще у лиц старше 50 лет.

В странах Африки и Азии, где более 8% населения страдают от ХГВ, лидирующее место занимает вирусная В-этиология ЦП [51]. Следует отметить, что в этих регионах в большинстве случаев заражение происходит при реализации перинатального пути передачи вируса, что заканчивается формированием ХГВ в 85–95% случаев [15]. В России показатели заболеваемости хроническими формами В-инфекции составляют 33,7 на 100 тыс. населения. ХГВ и ХГВ + ХГД являются причиной ЦП в 15% случаев [4]. ХГВ относительно рано, по сравнению с ХГС, приводит к развитию ЦП. Ежегодный риск развития ЦП в исходе ХГВ составляет 5-9% [1].

Хроническая HDV-инфекция представляет собой одно из наиболее тяжелых и быстро прогрессирующих заболеваний печени с высоким риском развития ЦП и ГЦК. При инфицировании HDV ЦП формируется в 60-70% случаев [11]. При сравнении с ХВГ иной этиологии, при ХГД ЦП развивается не только несравненно чаще, но и в более ранние сроки.

Третьей значимой причиной развития ЦП в настоящее время считается один из вариантов НАЖБП — НАСГ [1]. В России, по данным большого эпидемиологического исследования (DIREG_L_01903, 2007), НАЖБП была зарегистрирована в 27% случаев. НАСГ регистрируется у 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всех взрослых), в 60–75% случаев у женщин в возрасте 40–50 лет [37]. С эпидемиологической точки зрения НАСГ, безусловно,

вышел на передовые позиции гепатологии, существенно изменив современные представления об этиологической структуре хронических диффузных заболеваний [32]. В странах Западной Европы распространенность НАСГ у лиц с избыточной массой тела достигает 20 и даже 30%. [18]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет формируется ЦП [37].

В настоящее время диагностика ЦП строится на основании клинических, морфологических, инструментальных и лабораторных признаков [19]. Предположить диагноз ЦП позволяют клинико-anamnestические данные, подтвердить – лабораторно-инструментальные. Кардинальными синдромами ЦП являются синдром печеночно-клеточной недостаточности (ПКН) и портальной гипертензии (ПГ) [50]. Главной причиной смерти при ЦП являются кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка. Частота летальных исходов при кровотечениях из ВРВП и желудка остается высокой и варьирует от 30 до 60% [10].

Для оценки тяжести ЦП и прогноза в течение последних почти 50 лет используется классификация Child-Turcotte-Pugh (ЧТП) [55]. Эпидемиологические исследования показывают, что оценка класса по ЧТП может предсказать продолжительность жизни у пациентов с ЦП. При сумме баллов менее 5 (класс А) средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме 12 и более (класс С) – 2 месяца [21]. По другим данным, в зависимости от активности процесса течение заболевания может быть длительным – в течение нескольких десятилетий или очень непродолжительным – 1–2 года [3].

Золотым стандартом диагностики ЦП в настоящее время остается пункционная биопсия печени. Вследствие того что биопсия печени относится к инвазивным вмешательствам с риском развития ряда осложнений, в России она не получила широкого распространения и остается прерогативой специализированных клиник.

По данным 9 многоцентровых исследований, количество летальных случаев варьирует от 0 до 3,3 на 1000 биопсий печени. По данным аналогичного исследования, проведенного в Швейцарии (1992), 0,3% серьезных осложнений включали смертельные исходы [23].

К надежным неинвазивным методам верификации фиброза и ЦП относятся эластометрия печени, биопрогностические лабораторные тесты, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) печени, ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов печени и селезенки с расчетом индексов фиброза и портальной гипертензии [7].

Альтернативой методу пункционной биопсии печени может служить метод ультразвуковой эластографии с помощью аппарата FibroScan [7] производства компании EchoSens (Франция), позволяющий неинвазивно судить о выраженности фиброза печени

(ФП) на основании определения плотности органа, которая возрастает пропорционально накоплению соединительной ткани [36]. Диагностическая точность идентификации поражения печени для F4 (ЦП) составляет 92% при чувствительности 100% [20]. В 2006 г. метод одобрен FDA для диагностики выраженности ФП [22].

Среди наиболее информативных и доступных инструментальных методов диагностики ЦП, в том числе явлений ПГ, ведущее место занимают ультразвуковые методы [34]. Сложность диагностики ЦП при ультразвуковом исследовании заключается практически в полном отсутствии специфических признаков на ранних стадиях заболеваний [22]. В настоящее время УЗДГ является высокоинформативным методом для верификации патологических сдвигов в системе портальных сосудов [38]. Исследование печеночного кровотока включено в стандарт диагностики ЦП. Изменение печеночного кровотока при естественном течении ЦП характеризуется уменьшением воротного и увеличением артериального кровотока на уровне микроциркуляторного русла. Относительное уменьшение кровотока в печеночной артерии является плохим прогностическим признаком и критерием декомпенсации течения заболевания [27]. Необходимо отметить, что чувствительность УЗИ в диагностике ЦП, в зависимости от индекса массы тела у пациентов всех категорий, составляет от 49 до 100%, специфичность – 75-95% [23].

Для подтверждения наличия ПГ, установления степени ее тяжести и уровня обструкции, кроме УЗДГ, применяется эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), рентгенография пищевода с барием [40]. В международных классификациях при проведении ЭГДС используют максимально упрощенное деление ВРВП на 2 стадии: мелкие вены (до 5 мм); крупные вены (более 5 мм), поскольку риски, связанные с кровотечением, одинаковы для средних и крупных вен [43].

Распространенность рака желудка, преканцерозных состояний и изменений слизистой оболочки желудка у больных с циррозом печени

По мировым оценкам, рак желудка (РЖ) занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости и является второй по частоте причиной смерти от раковых заболеваний [25], уступая лишь раку легкого.

Несмотря на снижение заболеваемости некардиального РЖ за последние 10 лет, около 40 тыс. россиян ежегодно умирают от этой патологии. В России более чем у 70% пациентов РЖ диагностируется уже при III–IV стадиях заболевания, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения и плохой прогноз [14].

В последние годы сформировалось представление о предраковой патологии желудка [28] – преанцерозные состояния и преанцерозные изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ). Согласно рекомендациям ВОЗ, предраковые состояния – это заболевания,

значительно увеличивающие риск возникновения рака, а предраковые изменения – это морфологические изменения ткани, в которой рак может возникнуть с большей вероятностью, чем в нормальной ткани [6].

К основным предраковым состояниям относят хронический атрофический пангастрит с метаплазией, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (H. p.) [6]. Основными предраковыми изменениями являются гистологически доказанные диспластические изменения СОЖ [6]. По данным ВОЗ (2010), дисплазия характеризуется вариабельной клеточной и цитоархитектурной атипией, без убедительных доказательств инвазии [8]. Существует несколько систем оценки дисплазии: Падуанская (1998), Венская (1998) и классификация ВОЗ (2010). В практической работе применяется двухстадийное деление дисплазии на низкую и высокую (тяжелую) степени [13]. Считается, что тяжелая дисплазия СОЖ трансформируется в рак *in situ* в срок от 3 месяцев [16].

В отношении РЖ всегда проводится разграничение между аденокарциномой проксимального отдела желудка, расположенной в пределах 2 см от гастроэзофагеального соединения, которая классифицируется как кардиальный РЖ, и аденокарциномой дистального отдела – некардиальный РЖ, который составляет около 80% всех случаев и ассоциирован с H. p. [29].

В настоящее время получены неопровержимые доказательства основной роли H. p. в развитии некардиального рака. При наличии инфекции H. p. риск РЖ увеличивается в 6 раз. С 1994 года инфекция H. p. Международным агентством по исследованию рака объявлена канцерогеном 1 порядка для человека [44].

Установлено, что при отсутствии H. p. и атрофии СО рак желудка не возникает. По данным литературы, риск появления РЖ повышается параллельно тяжести атрофического гастрита [16]. По некоторым данным, атрофический гастрит и кишечная метаплазия рассматриваются как состояния, после которых путь к РЖ становится необратимым [62].

В последние годы отмечено, что фактором риска для многих видов рака, таких как рак молочной железы, желудка, прямой кишки, является ЦП [60]. Кроме этого, был найден повышенный риск развития рака для всех алкоголь- и табакосвязанных злокачественных новообразований: рака легких, гортани, полости рта и глотки, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря и почек [56].

По результатам ряда исследований, РЖ и ЦП часто сопутствуют [47]. Так, по данным 15-летнего наблюдения за 1379 пациентами с ЦП, обнаружено значительное 2,6-кратное увеличение развития РЖ в этой группе по сравнению с общей популяцией [63]. Ретроспективное исследование, проведенное в США, основанное на анализе 4131 случая РЖ, показало, что превышение риска в 1,5 раза отмечено только среди пациентов с ЦП [56; 63].

Канцерогенный эффект ЦП может быть опосредован через два различных механизма: прямой неопластической эффект заболевания или неопластический эффект от употребления алкоголя [56].

Как показывает анализ данных немногочисленных исследований, хронический гастрит при ЦП встречается в 93,2% случаев, а атрофические изменения СОЖ различных отделов наблюдаются в 2,8-3,1 раза чаще, чем у больных хроническими гастритами без ЦП [17]. В 35,1% случаев регистрируются признаки дисплазии, в 36,5% – очаговая тонкокишечная метаплазия СОЖ [35].

Распространенность инфицирования *H. p.* СОЖ у пациентов ЦП колеблется в широком диапазоне от 10 до 49% и не отличается от пациентов без ЦП [49]. По данным других авторов, *H. p.* находили у 66,3% [33] — 70,2% у пациентов с ЦП и у 47,5% пациентов без ЦП [59] и у 86,1% [33] пациентов с хроническим гастритом.

В корейском исследовании была показана распространенность *H. p.* в зависимости от степени тяжести ЦП. Так, при ЦП класса А, В и С по Чайлд-Пью бактерия регистрировалась соответственно у 51,5, 30,5 и 20,0% больных соответственно ($p < 0,001$) [48].

Считается, что этиология ЦП не влияет на распространенность инфекции *H. p.* [49]. Между тем иракское исследование показывает, что распространенность бактерии у пациентов с ВГВ, ВГС, с ВГВ+ВГС составляет 70,8, 20 и 3,1% соответственно [53]. При ЦП в исходе ХВГ частота встречаемости *H. p.* была 42,5%, у больных с ЦП алкогольного генеза – 22,0% ($p < 0,001$) [48].

H. p. - инфекция считается отрицательным прогностическим фактором для пациентов с ЦП в исходе НСВ [46]. В одном из исследований указано, что ликвидация *H. p.* у больных с НСВ может быть полезной превентивной мерой против кровотечения из ВРВП [42].

Современная диагностика преанцерозных состояний и изменений слизистой оболочки желудка

Диагностика предраковых состояний и изменений включает: серологические методы диагностики атрофии с применением сывороточных биомаркеров - пепсиногена I (PGI), пепсиногена II (PGII) и гастрин-17 (G-17) [8], диагностику *H. p.* [61]; эндоскопическое обследование желудка с биопсией и морфологическим исследованием. Надежные серологические тесты для определения *H. p.* и маркеры атрофии (пепсиногены) являются наилучшими неинвазивными тестами для выявления субъектов с высоким риском возникновения РЖ [5; 52]. Сывороточные пепсиногены (PG) связаны с атрофическими изменениями СОЖ и состоят из двух типов: PG I - в основном выделяется слизистой оболочкой фундального отдела и PG II, который выделяют главные клетки. Концентрация пепсиногенов в сыворотке крови коррелирует с тяжестью поражения СОЖ, которая была

подтверждена морфологически [5]. В европейских странах критерием атрофии считается концентрация сывороточного РГ 1 ниже 25 мкг/л, в Японии – ниже 70 мкг/л [5]. Чувствительность и специфичность тестовой панели биомаркеров, получивших название «Гастропанель» для диагностики атрофического гастрита, составила 71–83% и 95–98%, соответственно [5].

Из всех методов диагностики высококвалифицированное эндоскопическое исследование желудка — наиболее эффективный метод диагностики предопухолевой патологии. Вместе с тем признано, что обычная эндоскопия не позволяет точно диагностировать предраковые изменения СОЖ [45; 52].

Современная гастроскопия – это хромокопия (с метиленовым синим, индигокармином и др.), узкоспектральная и увеличительная эндоскопия, аутофлуоресцентная эндоскопия [8]. Метиленовый синий селективно окрашивает кишечную метаплазию (КМ) в синий цвет, но не окрашивает очаги неоплазии и дисплазии [16]. Эффективность хромогастроскопического исследования в диагностике КМ составляет 98%, обычной эндоскопии 69%. Специфичность хромогастроскопического метода - 90,9%, чувствительность – 99%, обычного эндоскопического исследования – 58,8 и 70,4%, соответственно [6].

«Золотым стандартом» диагностики преканцерозных изменений СОЖ считается гистологическое исследование. Для изучения биоптатов целесообразно использовать систему OLGA или OLGIM [57]. Система OLGA комбинирует показатели атрофии в теле и антруме желудка. Такой подход позволит клиницисту получить представление о распространенности повреждения СОЖ и степени риска развития РЖ у данного пациента [45; 52]. Стадия III, IV по системе OLGA показывает вероятность развития РЖ [58]. Несомненные положительные предпосылки OLGA омрачают громоздкая система количественного анализа морфологических изменений и отсутствие четкого визуального аналога градации атрофии [39]. Так как атрофический гастрит и КМ остаются сложными гистологическими диагнозами, недавно была предложена система OLGIM в качестве альтернативы OLGA [57]. В системе OLGIM только КМ рассматривается как ключевое поражение [57].

Использование инвазивных методов скрининга предраковых изменений и выявления лиц с высоким риском рака желудка (ЭГДС, морфологическое исследование по системе OLGA) высокоэффективно, однако ограничивается значительными финансовыми и организационными трудностями [5].

Таким образом, среди неопухолевых заболеваний органов пищеварения циррозы печени оказываются наиболее частой причиной инвалидизации и смерти больных.

Коэффициент смертности при ЦП в России превышает среднемировой в 3 раза, составляя 36 умерших на 100 000 населения. Основной причиной смерти больных ЦП являются кровотечения из ВРВП. Кроме этого, причиной летальных исходов у этой категории пациентов может являться онкологическая патология: считается, что ЦП является фактором риска для многих видов рака, в том числе РЖ, толстой кишки, молочной железы. По данным единичных исследований, риск развития РЖ у пациентов с ЦП в 2,6 раза выше, чем в популяции. А послеоперационная летальность при выполнении хирургических пособий по поводу РЖ составляет от 4,3 до 27,2%.

Список литературы

1. Бакулин И.Г. Лечение больных с циррозом печени HBV-этиологии: успехи, нерешенные вопросы // Терапевт. архив. – 2013. – № 12. – С. 120–124.
2. Барамзина С.В. Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика гепатита С у больных, проживающих на Севере Волго-Вятского региона // Мед. альманах. – 2013. – № 2 (26). – С. 83–86.
3. Бессонова Е.Н., Кокина К.Ю. Современные возможности оценки тяжести состояния и прогноза жизни больных циррозом печени в терминальной стадии // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 5. – С. 19–26.
4. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. – 2011. – № 1 (33). – С. 76-80.
5. Бордин Д.С., Бяхов М.Ю., Федуленкова Л.В. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 2 (9). – С. 30-36.
6. Вернигородский С.В. Сравнительная оценка и анализ патоморфологической и эндоскопической картины слизистой оболочки желудка при кишечной метаплазии // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2014. – № 1. – С. 8-17.
7. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени // Архивъ внутренней медицины. – 2012. – № 3 (5). – С. 48-57.
8. Гвоздев А.А. Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (проект рекомендаций Российского эндоскопического общества для эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов) // Доказательная гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – С. 58-81.
9. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современная классификация, диагностика и лечение. – М. : Медпрактика, 2010. - 328 с.

10. Дзидзава И.И. Эффективность эндоскопического лигирования в лечении и профилактике кровотечений и варикозно расширенных вен пищевода у больных циррозом печени // *Endosk. Ниг.* – 2010. – № 5. – С. 25–30.
11. Дудина К.Р. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С // *Лечащий врач.* – 2013. – № 10. – С. 36–39.
12. Дядык А.И., Багрий А.Э., Вишневский И.И. Цирроз печени // *Новости медицины и фармации.* – 2013. – № 5 (449). – С. 24–31.
13. Зак М.Ю. Классификация хронического гастрита: от Сиднейской системы к системе OLGA // *Соврем. гастроэнтерология.* – 2010. – № 6 (56). – С. 116-126.
14. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М. : ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава РФ. – 2012. – 260 с.
15. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2014. – № 3. – С. 58–88.
16. Кобиашвили М.Г. Диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка методом узкоспектральной эндоскопии с функцией увеличения // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* – 2012. – № 1. – С. 62–65.
17. Краснова М.В. Клинико-морфологическая характеристика патологии гастродуоденальной зоны у больных с циррозами печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2007. – 28 с.
18. Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Ахтаева М.Л. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? // *Мед. совет.* – 2013. – № 3. – С. 46-51.
19. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома - звенья одной цепи // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2012. – № 5. – С. 3–12.
20. Лазебник Л.Б. Фиброэластометрия печени у пожилых // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* – 2010. – № 12. – С. 24-26.
21. Лечение осложнений цирроза печени (методические рекомендации для врачей) // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 78-86.

22. Морозов С.В. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 40-48.
23. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Современный методический подход к проведению эластографии печени и селезенки при диффузных заболеваниях печени // Ученые записки Орловского гос. ун-та. Сер.: Естественные, технические и медицинские науки. – 2012. – № 3. – С. 214-220.
24. Назыров Ф.Г. Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 4. – С. 45-50.
25. Нечаева М.Н., Левит М.Л., Вальков М.Ю. Собственный опыт адьювантной химиотерапии при операбельном раке желудка (ретроспективный анализ) // Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 1, № 13. – С. 13.
26. Николаева Н.Н. Эффективность комбинированной противовирусной терапии у больных с компенсированным циррозом печени в исходе ХГС // Сиб. мед. обозрение. – 2012. – № 5. – С. 49-53.
27. Ничитайло М.Е., Ганжий В.В., Тугушев А.С. Оценка печеночного кровотока при циррозе печени // Клин. хирургия. – 2014. – № 3. – С. 12-15.
28. Павлович И.М. Влияние *Helicobacter pylori* на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2013. – № 2. – С. 32-35.
29. Передерий В.Г., Ткач С.М., Иоффе А.Ю. Скрининг, ранняя диагностика и стратегии предупреждения рака желудка // Здоров'я України ІНФОМЕДІА. 27.03.2015. - URL: <http://health-ua.com/article/2170.html> (дата обращения: 01.05.2015).
30. Полунина Т.Е., Маев И.В. Алкогольное поражение печени // Мед. совет. – 2009. – № 2. – С. 11-18.
31. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Российское общество по изучению печени. – М. : [Б.и.], 2013. – 91 с.
32. Русских А.В. Применение тиоктовой кислоты при неалкогольном стеатогепатите // Фарматека. – 2011. – № 12. – С. 69-74.
33. Сайфутдинов Р.Г. Взаимосвязь между пролиферативной активностью клеток слизистой оболочки желудка и обсемененностью *Helicobacter pylori* у больных с хроническими заболеваниями желудка // Казанский мед. журн. – 2007. – Т. 88, № 3. – С. 233-237.

34. Сапронова Н.Г., Ерошенко О.Л., Косовцев Е.В. Особенности диагностики и лечения внепеченочной портальной гипертензии // *Фундам. исслед.* – 2013. – № 9. – С. 1139-1145.
35. Сафонова М.В. Клинические особенности, механизмы развития и диагностические критерии патологии гастродуоденальной зоны при хронических диффузных заболеваниях печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2007. – 22 с.
36. Труфанова Ю.М. Возможности ультразвуковой эластографии печени у лиц с избыточной массой тела // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* – 2010. – № 5. – С. 19-26.
37. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта // *Гастроэнтерология.* - 2014. - № 2. - С. 10-15.
38. Тухбатуллин М.Г., Ахунова Г.Р., Галеева З.М. Возможности эхографии в диагностике цирроза печени и портальной гипертензии // *Практ. медицина.* – 2014. – № 3 (79). – С. 54-61.
39. Шиманская А.Г. Возможность верификации атрофии слизистой оболочки желудка по рекомендациям российского пересмотра международной классификации хронического гастрита в рутинной практике врача-патологоанатома // *Омский науч. вестн.* – 2012. – № 1 (108). – С. 75-79.
40. Эттингер О.А. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома портальной гипертензии // *Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология.* – 2012. – № 4. – С. 30-37.
41. Яковенко А.В. Цирроз печени, клинико-патогенетические аспекты // *Фарматека.* – 2012. – № 13 (246). – С. 32-36.
42. Abdel-atti E., Masoud B., Abou elnour E. Helicobacter Pylori Infection in HCV infected patients: Prevalence and its relation to endoscopic features // *Menoufiya Med. J. Helicobacter Pylori Infection.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 83-93.
43. De Franchis R. Revising consensus in portalhypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – № 4. – P. 762-768.
44. de Martel C. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis // *Lancet Oncol.* – 2012. – № 13 (6). – P. 607–615.
45. Dinis-Ribeiro M. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // *Endoscopy.* – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 74–94.
46. El-Karmouty K.Z., Mohamed I. The prognostic value of Helicobacter Pylori infection in HCV cirrhotic patients // *Nature and Science.* – 2014. – Vol. 12, № 12. – P. 60-64.

47. Kato M., Nishida T., Hamasaki T. Outcomes of ESD for patients with early gastric cancer and comorbid liver cirrhosis: a propensity score analysis // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 1560-1566.
48. Kim D.J., Kim H.Y., Kim S.J. Helicobacter pylori Infection and Peptic Ulcer Disease in Patients with Liver Cirrhosis // *Korean J. Intern. Med.* – 2008. – № 23. – P. 16-21.
49. Kirchner G.I., Beil W., Bleck J.S. Prevalence of Helicobacter pylori and occurrence of gastroduodenal lesions in patients with liver cirrhosis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2011. - Vol. 4, № 1. – P. 26-31.
50. Kumar R., V. Bhatia Structured approach to treat patients with acute liver failure: A hepatic emergency // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 16. – P. 1-7.
51. Lin J., Wu J.-F., Zhang Q. Virus-related liver cirrhosis: molecular basis and therapeutic option // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 7, № 20 (21). – P. 6457-69.
52. Malfertheiner P. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV Florence Consensus Report // *Gut.* – 2012. – № 61. – P. 646–664.
53. Mohammed N.A., Hossien Y.K. Detection of Helicobacter pylori antibodies in Patients with Chronic Liver Disease in Iraq // *J. Thi-Qar Sci.* – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 9-15.
54. Prystupa A., Szpetnar M., Boguszewska-Czubara A. Activity of MMP1 and MMP13 and Amino Acid Metabolism in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – № 21. – P. 1008–1014.
55. Pugh R. N.H. Transection of the esophagus in bleeding esophageal varices // *Br. J. Surg.* – 1973. – Vol. 60. – P. 648–652.
56. Randi G. History of cirrhosis and risk of digestive tract neoplasms // *Ann. of Oncology.* – 2005. – Vol. 16, № 9. - P. 1551–1555.
57. Rigoli L., Caruso R.A. Mitochondrial DNA alterations in the progression of gastric carcinomas: Unexplored issues and future research needs // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 43. – P. 16159-16166.
58. Rugge M. OLGA staging for gastritis: a tutorial // *Dig. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40 (8). – P. 650-658.
59. Sathar S.A., Kunnathuparambil S.G., Sreesh S. Helicobacter pylori infection in patients with liver cirrhosis: prevalence and association with portal hypertensive gastropathy // *Ann. Gastroenterol.* – 2014. - Vol. 27, № 1. – P. 48–52.
60. Sorensen H.T. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark // *Hepatology.* – 1998. – № 28. – P. 921–925.

61. Tu H., Sun L., Dong X. Temporal changes in serum biomarkers and risk for progression of gastric precancerous lesions: a longitudinal study // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. 425-34.
62. Vannella L. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. - № 31. – P.1042–1050.
63. Zullo A. Gastric cancer prevalence in patients with liver cirrhosis // *Eur. J. Cancer Prev.* – № 12 – P. 179–182.

Рецензенты:

Никулина С.Ю., д.м.н., профессор, проректор по УР, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск;

Демко И.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск.