

ЧАСТОТА АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С *H. PYLORI*, У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ СЕРОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ГАСТРОПАНЕЛЬ» И ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ДАННЫМ

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

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru

Целью настоящего исследования явилось определение частоты атрофического гастрита фундального отдела желудка, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у больных с циррозом печени различной этиологии по данным серологического исследования «Гастропанель» и морфологическим данным. У 57 пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени класса А и В по Чайлд-Пью, а также у 14 человек контрольной группы проведен иммуноферментный анализ «Гастропанель» сыворотки крови с определением в ней концентрации пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17 и антител к *Helicobacter pylori*. У 32 пациентов с циррозом печени произведена хромоэндоскопия с применением 0,25%-ного водного раствора метиленового синего с последующим морфологическим исследованием слизистой оболочки желудка. Результаты ранжировались в соответствии с классификацией OLGA. Распространенность выраженной атрофии слизистой оболочки тела желудка в 2,7 раза чаще регистрировалась среди пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени по сравнению с контрольной группой. По результатам морфологического исследования I–II стадия хронического гастрита по системе OLGA регистрировалась у 26% пациентов с циррозом печени, III–IV стадия атрофического гастрита с кишечной метаплазией – у 74% пациентов. Морфологическое исследование слизистой оболочки желудка подтвердило диагностическую значимость иммуноферментного метода диагностики атрофии тела желудка: при выраженном атрофическом гастрите, выявленном по серологической методике, III–IV стадия атрофического гастрита по системе OLGA с кишечной метаплазией подтверждалась в 100% случаев. Также у пациентов с циррозом печени и атрофией средней степени тяжести, выявленной по серологической методике, в 25% случаев при морфологическом исследовании был диагностирован хронический гастрит III–IV стадии по системе OLGA, который может указывать на лиц, подверженных более высокому риску развития рака желудка.

Ключевые слова: рак желудка, атрофический гастрит, *H. pylori*, хромоэндоскопия, система OLGA, Гастропанель, пепсиногены, цирроз печени.

FREQUENCY OF ATROPHIC GASTRITIS ASSOCIATED WITH *H. PYLORI* IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS ACCORDING TO THE DATA OF THE SEROLOGICAL STUDY "GASTRO PANEL" AND HISTOLOGICAL DATA

Silacheva M.V.¹, Grishchenko E.G.¹, Petrova M.M.¹, Nikolaeva N.N.¹, Baikova O.A.¹, Nikolaeva L.V.¹

¹FGBOU VO «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky» Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru

The aim of this study was to determine the frequency of atrophic gastritis of the fundus stomach associated with *Helicobacter pylori* in patients with liver cirrhosis of various etiologies according to the serological study "GastroPanel" and morphological data. In 57 patients with compensated and subcompensated cirrhosis of the class A and B according to Child-Pugh, as well as in 14 people of the control group, an enzyme-linked immunosorbent assay «GastroPanel» of blood serum was carried out, with the determination of the concentration of pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin-17 and antibodies to *Helicobacter pylori*. In 32 patients with liver cirrhosis, chromoendoscopy was performed using a 0.25% aqueous solution of methylene blue, followed by morphological examination of the gastric mucosa. The results were ranked according to the OLGA classification. Results. The prevalence of severe atrophy of the mucous membrane of the gastric body was 2.7 times more often recorded among patients with compensated and subcompensated liver cirrhosis compared with the control group. According to the results of morphological studies, stage I-II of chronic gastritis according to the OLGA system was recorded in patients with liver cirrhosis in 26% of patients, stage III-IV of atrophic gastritis with intestinal metaplasia - in 74%. Morphological examination of the gastric mucosa confirmed the diagnostic significance of the enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosing atrophy of the body of the stomach: with severe atrophic gastritis, identified by the serological method, stage III-IV atrophic gastritis

according to the OLGA system with intestinal metaplasia was confirmed in 100% of cases. Also, in patients with cirrhosis of the liver and atrophy of moderate severity, identified by serological methods, 25% of patients with morphological examination were diagnosed with chronic gastritis III–IV stages according to the OLGA system, which may indicate patients at a higher risk of developing stomach cancer.

Keywords: stomach cancer, atrophic gastritis, *H. pylori*, chromoendoscopy, OLGA system, GastroPanel, pepsinogens, liver cirrhosis

В настоящее время, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, рак желудка (РЖ) остается серьезной мировой проблемой: занимает шестое место по уровню заболеваемости и второе – в структуре смертности от онкологических патологий [1]. Ежегодно в РФ регистрируют около 36 тыс. новых случаев РЖ, более 34 тыс. больных умирают от этого заболевания [2]. Необходимо отметить, что смертность при первично выявленном РЖ практически равна заболеваемости [3], поэтому в последнее время все большее значение придается ранней диагностике РЖ в группах фоновых и предраковых заболеваний, мерам канцерпревенции.

К основным предраковым заболеваниям желудка относится хронический атрофический пангастрит с кишечной метаплазией, ассоциированный с *Helicobacter pylori* (Н. р.) [4], способный в 3–18 раз [5] увеличить риск развития РЖ. Основными предраковыми изменениями являются гистологически доказанные диспластические изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) [4].

Результаты многочисленных исследований показали, что частота формирования РЖ прямо пропорциональна тяжести атрофического гастрита [6]. Вместе с тем канцерпревенция, проведенная до развития преканцерозных изменений СОЖ, может снизить риск РЖ на 35–70% [7].

В диагностике преканцерозных заболеваний и изменений золотым стандартом являются хромоэндоскопия желудка с биопсией и последующим морфологическим исследованием биоптата СОЖ.

Вместе с тем в последние годы все большую популярность получают надежные серологические тесты для неинвазивной диагностики атрофического гастрита – «Гастропанель» («Biohit Plc», Финляндия). «Гастропанель» включает определение сывороточной концентрации пепсиногена I (PGI), пепсиногена II (PGII), гастрин-17 (G-17), диагностику Н. р. [8]. Концентрация пепсиногенов в сыворотке крови коррелирует с тяжестью атрофии СО фундального отдела желудка, которая была подтверждена морфологически [4] и, по мнению большинства авторов, является наилучшим неинвазивным тестом для выявления субъектов с высоким риском возникновения РЖ [9].

В случае локализации атрофии СО в теле и дне желудка плазменный уровень PGI и/или соотношение пепсиногенов (PGI/PGII) всегда снижаются, уровень гастрин-17 повышается [10].

В последние годы отмечено, что фактором риска для многих видов рака (рака молочной железы, желудка, прямой кишки) является цирроз печени (ЦП) [11]. По данным ряда авторов, РЖ и ЦП часто сочетаются [12]. Так, по результатам 15-летнего итальянского исследования когорты из 1379 пациентов с ЦП обнаружено 2,6-кратное увеличение у них риска РЖ по сравнению с общей популяцией [13]. А послеоперационная летальность при выполнении хирургических пособий по поводу РЖ у пациентов с ЦП составляет 9% [14].

Ретроспективное исследование, проведенное в США и основанное на результатах данных 4131 пациента с РЖ, показало 1,5-кратное превышение риска заболевания только среди больных ЦП [15]. Считается, что канцерогенный эффект от ЦП может быть опосредован через два различных механизма: прямой неопластический эффект заболевания или эффект от употребления алкоголя. По сути, ЦП приводит к уменьшению количества функциональных гепатоцитов, снижает активность алкогольдегидрогеназы [15] и, следовательно, может способствовать увеличению ущерба, причиненного этанолом [15].

Как показывает анализ данных немногочисленных исследований, хронический гастрит при ЦП встречается в 93,2% случаев, а атрофические изменения в СО различных отделов желудка наблюдаются в 2,8–3,1 раза чаще, чем у больных хроническими гастритами без ЦП [16], при этом в 35,1% случаев регистрируются признаки дисплазии, в 36,5% – очаговая тонкокишечная метаплазия [17].

Вместе с тем проблема преканцерозных состояний и изменений СОЖ изучена мало, недостаточно разработаны меры профилактики онкологической патологии у пациентов с ЦП, а исследования, определяющие состояние СОЖ у больных с ЦП, представляют определенную редкость.

Целью настоящего исследования явилось определение частоты атрофического гастрита фундального отдела желудка, ассоциированного с Н. р., у больных с циррозом печени различной этиологии по данным серологического исследования и морфологическим данным.

Материалы и методы исследования

В исследование включены данные 57 пациентов с компенсированным и субкомпенсированным ЦП классов А и В по Child-Turcotte-Pugh в возрасте от 26 до 69 лет. Контрольную группу составили 14 пациентов с гастроэнтерологической патологией без ЦП в возрасте от 40 до 73 лет. Критериями исключения явились: ЦП любой этиологии в стадии декомпенсации; гепатоцеллюлярная карцинома; болезнь Вильсона–Коновалова; гемохроматоз; альфа1-антитрипсиновая недостаточность; отказ от участия в исследовании.

Верификацию ЦП проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (2016) [18]. Индекс тяжести ЦП классифицировался по системе Child-Turcotte- Pugh (1964), где класс А соответствовал 5–6 баллам, класс В – 7–9 баллам.

Плотность печени оценивалась по результатам эластографии на аппарате «ФиброСкан» (Echosens, Франция). Данные верифицировались в соответствии с четырехстадийной классификацией печеночного фиброза по METAVIR. ЦП соответствовал стадии F4 (более 12,5 кПа) [19].

Связь заболевания с вирусной инфекцией подтверждалась наличием в крови специфических маркеров гепатита В (HBsAg, HBeAg, ДНА-НВV) и гепатита С (анти-НСV, RNA-НСV, генотип НCV).

Диагностика хронических гастритов осуществлялась с помощью иммуноферментного анализа «Гастропанель» («Biohit Plc», Финляндия) и на основании гистологических данных.

Для проведения иммуноферментного анализа от каждого больного был произведен забор венозной крови в пробирку с ЭТДА. После центрифугирования сыворотку замораживали и хранили при температуре -20°C . В сыворотке крови определялась концентрация пепсиногена I (PGI), пепсиногена II (PGII), гастрин-17 (G-17) и антител к Н. р. В соответствии с инструкцией фирмы-производителя, маркером выраженной атрофии СО тела желудка считали уровень PGI менее 30 мкг/л, значение отношения PGI/PGII меньше 3, умеренную атрофию констатировали при уровне PGI 31–50 мкг/л. Антральную атрофию оценивали как выраженную при уровне гастрин-17 ниже 1 пмоль/л. Наличие IgG-антител к Н. р. считали положительным при уровне выше 30 EIU.

Учитывая тот факт, что обычная эндоскопия и эндоскопия высокого разрешения в белом свете не позволяют точно диагностировать предраковые изменения СОЖ, проводили хромоэндоскопию с применением 0,25%-ного водного раствора метиленового синего, при которой нормальная СОЖ не окрашивалась красителем, а очаги кишечной метаплазии (КМ) окрашиваются в устойчивый интенсивно-синий цвет.

Биопсию выполняли из двух топографических участков (по малой и большой кривизне в антральном отделе и в теле желудка), дополнительно – из угла желудка [20]. Результаты гистологических исследований ранжировались в соответствии с классификацией хронического гастрита OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment, 2008) [21]. На основании патологоанатомической оценки атрофии слизистой оболочки в 5 гастробиоптатах можно говорить о том, что, чем выше атрофия слизистой оболочки (стадия хронического гастрита), тем больше риск возникновения рака желудка кишечного типа. Так, при максимально выраженной атрофии (стадия III–IV) риск рака желудка в 5–6 раз выше, чем в популяции [22].

До начала исследования больным были предоставлены все сведения о клиническом испытании, получено согласие на их участие.

Статистические расчеты проводились в программе IBM SPSS v 22. Изменения инструментальных и лабораторных показателей в группах представлены в виде абсолютного количества и процента обследованных, у которых обнаружены изменения. Статистическая значимость различий между группами проверялась по критерию хи-квадрат. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика больных: в структуре пациентов компенсированный ЦП диагностировался в 14% (n=8) случаев, субкомпенсированный – в 86% (n=49), мужчин было 33 человека (средний возраст $46 \pm 11,6$ года), женщин – 24 человека (средний возраст $52,6 \pm 12,4$ года). В контрольной группе мужчин было 7 (средний возраст $56,9 \pm 10,8$ года), женщин – 7 (средний возраст $60,1 \pm 9,9$ года).

Самой частой причиной ЦП был хронический гепатит С (ХГС) – 38,6% (n=22). Алкогольная этиология выявлена у 29,8% (n=17) пациентов ЦП, смешанная этиология (этанол + вирусный гепатит) – у 22,8% (n=13). При этом среди мужчин превалировала смешанная этиология ЦП – 36,4%, среди женщин – ХГС – 50% ($p=0,014$).

Длительность анамнеза у большинства пациентов (64,9%) регистрировалась в течение 5 лет. По данным эластографии фиброз печени F4 диагностирован в 100% случаев.

Серологическая диагностика продемонстрировала достаточно высокую распространенность Н. р. у пациентов с ЦП – 64,9% (у мужчин – 66,7%, у женщин – 62,5%) и у 50% пациентов контрольной группы ($p=0,303$), что соответствует данным, полученным Р.Г. Сайфутдиновым (2007) [23], где Н. р. регистрировалась у 66,3% пациентов с ЦП [23], и данным S.A. Sathar et al. (2014) [24], где Н. р. регистрировалась у 47,5% пациентов без ЦП соответственно [24].

Сравнительные данные иммуноферментной диагностики степени выраженности атрофического гастрита у пациентов ЦП и контрольной группы представлены в таблице, анализ которой свидетельствует о том, что атрофия СО тела желудка определяется у 38,6% больных ЦП, при этом выраженная степень атрофии СО тела желудка ($PGI < 30$ мкг/л, $PGI/PGII < 3$) в 2,7 раза чаще регистрировалась среди пациентов с компенсированным и субкомпенсированным ЦП по сравнению с пациентами без ЦП, однако различия этих показателей не достигали степени статистической значимости. Частота атрофии средней степени ($PGI = 31–50$ мкг/л) была практически равной в сравниваемых группах (10,5% и 13% соответственно). Полученные нами данные в группе пациентов без ЦП практически соответствовали данным В.В. Цуканова с соавт. (2018) [25] и А.В. Белковец с соавт. (2016)

[26] в отношении распространенности выраженного атрофического гастрита тела желудка среди взрослого населения без ЦП.

Показатели серологической диагностики степени выраженности атрофического гастрита тела желудка у пациентов с ЦП и контрольной группы (%)

п/п	Степень атрофии	ЦП, n=57		Контрольная группа, n=14		Статистическая значимость различий (p)
		Абс.	%	Абс.	%	
		1	2	3	4	
1	Выраженная атрофия тела желудка (PGI<30 мкг/л, PGI/PGII<3)	16	28,1	1	10,3	p _{2,4} =0,106
2	Средняя атрофия тела желудка (PGI = 31–50 мкг/л)	6	10,5	2	13	p _{2,4} =0,691
3	Нет атрофии в теле желудка (PGI>50 мкг/л)	35	61,4	11	76,7	p _{2,4} =0,229

Примечание: различия значимы при $p \leq 0,05$.

Достоверных отличий по частоте различных вариантов атрофического гастрита среди мужчин и женщин с ЦП серологическая диагностика не продемонстрировала ($p=0,389$ во всех случаях).

Сравнительные данные иммуноферментной верификации атрофического гастрита у пациентов ЦП в зависимости от этиологического фактора (алкогольного, вирусного, смешанного) показали, что средневыраженная степень атрофии с достоверно большей частотой регистрировалась при алкогольной этиологии ЦП (17,6%, 0,0% и 7,7% соответственно, $p=0,038$). Достоверных отличий в частоте выраженного атрофического гастрита у пациентов с ЦП различной этиологии найдено не было, он регистрировался от 22,2% (вирусный ЦП) до 38,5% (смешанная этиология) ($p=0,489$, $p=0,971$ соответственно).

У 32 пациентов с ЦП произведено морфологическое исследование СО по малой и большой кривизне тела и антрального отдела желудка, а также из угла желудка.

Как показали результаты проведенного исследования, I–II стадия хронического гастрита по системе OLGA регистрировалась у 26% пациентов с ЦП (n=8), III–IV стадия атрофического гастрита с КМ, которая может указывать на пациентов, подверженных более высокому риску развития РЖ, – у 74% (n=24). Очаги гастритической интраэпителиальной неоплазии (дисплазии) были выявлены у 3,7% пациентов. Неизменной СОЖ у исследуемых не было найдено ни в одном случае.

При сравнении результатов двух методов диагностики атрофического гастрита – серологического и морфологического – оказалось, что при выраженном атрофическом гастрите тела желудка ($PGI < 30$ мкг/л, $PGI/PGII < 3$), выявленном по серологической методике, III–IV стадия атрофического гастрита по системе OLGA с КМ подтверждалась в 100% случаев. Полученные нами данные практически идентичны результатам исследования В.В. Цуканова с соавт. (2018) [25], где выраженная атрофия тела желудка, диагностированная серологическим методом, в 94,4% случаев подтверждена морфологически.

У пациентов с атрофией средней степени тяжести ($PGI = 31–50$ мкг/л), выявленной с использованием серологического скрининга, I–II стадия ХГ по системе OLGA регистрировалась у 75% пациентов, однако в 25% случаев был диагностирован атрофический гастрит III–IV стадии.

У пациентов с нормальной СОЖ, верифицированной иммуноферментным методом ($PGI > 50$ мкг/л), I–II стадия по системе OLGA подтверждалась в 100% случаев.

Антитела к Н. р. при III–IV стадии ХГ по системе OLGA определялись в 76% случаев, при I–II стадии – в 24% случаев.

Выводы

1. Частота атрофического гастрита СО тела желудка по данным иммуноферментного метода диагностики у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным ЦП составила 38,6%, при этом выраженная атрофия СО тела желудка ($PGI < 30$ мкг/л, $PGI/PGII < 3$) в 2,7 раза чаще регистрировалась в группе пациентов с ЦП по сравнению с пациентами контрольной группы.

2. Морфологическое исследование СОЖ подтвердило диагностическую значимость иммуноферментного метода диагностики атрофии тела желудка (содержания пепсиногенов в сыворотке крови): при выраженном атрофическом гастрите ($PGI < 30$ мкг/л, $PGI/PGII < 3$), выявленном по серологической методике, III–IV стадия атрофического гастрита по системе OLGA с КМ подтверждалась в 100% случаев.

3. У пациентов с ЦП с атрофией средней степени тяжести ($PGI = 31–50$ мкг/л), верифицированной серологическим методом, в 25% случаев при морфологическом исследовании был диагностирован атрофический гастрит III–IV стадии по системе OLGA, который может указывать на лиц, подверженных более высокому риску развития РЖ.

Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185

- countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018. vol. 68. P. 393-424.
2. Рак желудка. Клинические рекомендации. 2018. [Электронный ресурс]. URL: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_zheludka_pr2018.pdf (дата обращения: 15.11.2020).
 3. Надеев А.П., Чернова Т.Г., Матина С.Т., Матин И.А., Козяев М.А. Структура онкологической заболеваемости желудка, по данным исследований гастробиопсий // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. 2014. № 3. [Электронный ресурс]. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1074 (дата обращения: 15.11.2020).
 4. 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.
 5. Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 6. С. 78-86.
 6. Пасечников В.Д., Балабеков А.В., Чуков С.З. Процессы клеточного обновления при *H. pylori* – ассоциированном хроническом атрофическом гастрите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 2. С. 8-12.
 7. Fuccio L., Zagari R.M., Eusebi L.H., Laterza L., Cennamo V., Ceroni L., Bazzoli F., Grilli D. Meta-analysis: can helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Annals of internal medicine*. 2009. vol. 151. no. 2. P. 121-128.
 8. Курилович С.А., Белковец А.В., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Малютин С.К. Прогностическая значимость маркеров атрофии в развитии рака желудка в популяции Западной Сибири (проспективное исследование «случай-контроль») // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 11 (147). С. 13-21.
 9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J.P., Graham D.Y., Rokkas T., El-Omar E.M., Kuipers E.J. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV Florence Consensus Report. *Gut*. 2012. no. 61. P. 646-664.
 10. Белковец А.В., Курилович С.А., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Андрияшина Н.А., Воевода М.И. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 2. С. 24-32.
 11. Sorensen H.T., Friis S., Olsen J.H., Thulstrup A.M., Møller M., Linet M., Trichopoulos D., Vilstrup H., Olsen J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a

nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology*. 1998. no. 28. P. 921-925.

12. Kato M., Nishida T., Hamasaki T., Kawai N., Yoshio T., Egawa S., Yamamoto K., Ogiyama H., Komori M., Nakahara M., Yabuta T., Nishihara A., Hayashi Y., Yamada T., Takehara T. Outcomes of ESD for patients with early gastric cancer and comorbid liver cirrhosis: a propensity score analysis. *Surgical Endoscopy*. 2015. vol. 29. no. 6. P. 1560-1566.

13. Zullo A., Romiti A., Tomao S., Hassan C., Rinaldi V., Giustini M., Morini S., Taggi F. Gastric cancer prevalence in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Cancer Prevention*. 2003. no. 12. P. 179-182.

14. Isozaki H., Okajima K., Ichinona T., Hara H., Fujii K., Nomura E. Risk factors of esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy for gastric cancer. *Hepato-gastroenterology*. 1997. vol. 44. no. 17. P. 1509-1512.

15. Randi G., Altieri A., Gallus S., Franceschi S., Negri E., Talamini R., La Vecchia C. History of cirrhosis and risk of digestive tract neoplasms. *Annals of Oncology*. 2005. vol. 16. no. 9. P. 1551-1555.

16. Краснова М.В. Клинико-морфологическая характеристика патологии гастродуоденальной зоны у больных с циррозами печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2007. 28 с.

17. 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.

18. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Федосьина Е.А., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. № 26 (4). С. 71-102.

19. Диденко В.И. Современные методы определения фиброза печени // *Гастроэнтерология*. 2013. № 2 (48). С. 28-35.

20. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G., Garrido M., Kikuste I., Megraud F., Matysiak-Budnik T., Annibale B., Dumonceau J.M., Barros R., Fléjou J.F., Carneiro F., van Hooft J.E., Kuipers E.J., Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019. vol. 51. P. 365-388.

21. Саранцев Б.В. Система OLGA новый подход в диагностике и лечении хронических

гастритов // Современные технологии в медицине. 2010. № 3. С. 71-72.

22. Кононов А.В. Роль патологоанатомического заключения «хронический гастрит» в системе персонифицированной канцерпревенции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28. № 4. С. 91-101.

23. Сайфутдинов Р.Г. Взаимосвязь между пролиферативной активностью клеток слизистой оболочки желудка и обсемененностью *Helicobacter pylori* у больных с хроническими заболеваниями желудка // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 3. С. 233-237.

24. Sathar S.A., Kunnathuparambil S.G., Sreesh S., Narayanan P., Vinayakumar K.R. *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis: prevalence and association with portal hypertensive gastropathy. *Annals of Gastroenterology*. 2014. vol. 27. no. 1. P. 48-52.

25. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В., Перетяцько О.В., Пуликов А.С., Барон И.И. Структура слизистой оболочки желудка у пациентов с различными концентрациями и соотношениями пепсиногенов в сыворотке крови // Медицинский совет. 2018. № 14. С. 114-117.

26. Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В. Распространённость и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori*-инфекции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 9 (133). С. 8-13.