



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-62-68

УДК 616.33–006.6–07–08–039.57

Ранние клинические и патофизиологические проявления рака желудка на амбулаторно-поликлиническом этапе (программа «РАДИУС»)

Дехнич Н. Н.¹, Лазебник Л. Б.², Тряпышко А. А.¹, Елистратов Н. Д.¹, Ржевцева Е. Д.¹, Евстафьева Н. В.¹, Ковалерова М. А.¹, Колядзина О. А.¹, Ромадинова С. А.¹, Бухарина Е. М.¹, Шелудько Н. С.¹, Ахмедова А. Р.¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет (Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской 28)

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия (127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1)

Early clinical and pathophysiological manifestations of gastric cancer at the outpatient clinic stage (The “RADIUS” study)

N. N. Dekhnich¹, L. B. Lazebnik², A. A. Tryapushko¹, N. D. Elistratov¹, E. D. Rzhvtseva¹, N. V. Evstaf'eva¹, M. A. Kovalerova¹, O. A. Kolyadzina¹, S. A. Romadinova¹, E. M. Bukharina¹, N. S. Shelud'ko¹, A. R. Akhmedova¹

¹ Smolensk State Medical University (28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia)

² A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (20, p. 1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia)

Для цитирования: Дехнич Н. Н., Лазебник Л. Б., Тряпышко А. А., Елистратов Н. Д., Ржевцева Е. Д., Евстафьева Н. В., Ковалерова М. А., Колядзина О. А., Ромадинова С. А., Бухарина Е. М., Шелудько Н. С., Ахмедова А. Р. Ранние клинические и патофизиологические проявления рака желудка на амбулаторно-поликлиническом этапе (программа «РАДИУС»). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;179(7): 62–68.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-62-68

For citation: Dekhnich N. N., Lazebnik L. B., Tryapushko A. A., Elistratov N. D., Rzhvtseva E. D., Evstaf'eva N. V., Kovalerova M. A., Kolyadzina O. A., Romadinova S. A., Bukharina E. M., Shelud'ko N. S., Akhmedova A. R. Early clinical and pathophysiological manifestations of gastric cancer at the outpatient clinic stage (The “RADIUS” study). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7): 62–68. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-62-68

✉ **Corresponding author:**

Дехнич Наталья Николаевна
Nataliya N. Dekhnich
n.dekhnich@mail.ru

Дехнич Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Тряпышко Андрей Андреевич, ассистент кафедры факультетской терапии

Елистратов Никита Дмитриевич, студент лечебного факультета

Ржевцева Елена Дмитриевна, студентка лечебного факультета

Евстафьева Ника Вадимовна, студентка лечебного факультета

Ковалерова Маргарита Александровна, студентка лечебного факультета

Колядзина Ольга Александровна, студентка лечебного факультета

Ромадинова Светлана Алексеевна, студентка лечебного факультета

Бухарина Екатерина Максимовна, студентка лечебного факультета

Шелудько Надежда Сергеевна, студентка лечебного факультета

Ахмедова Алида Рустам кызы, студентка лечебного факультета

Nataliya N. Dekhnich, Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Research Fellow of the Institute of Antimicrobial Chemotherapy; *ORCID: 0000-0002-6144-3919*

Leonid B. Lazebnik, Dr. of Med. Sci., Professor, Professor of the Department Outpatient Therapy

Andrey A. Tryapushko, Assistant of the Department of Faculty Therapy

Nikita D. Elistratov, Assistant of the Department of Faculty Therapy

Elena D. Rzhvtseva, student

Nika V. Evstaf'eva, student

Margarita A. Kovalerova, student
 Olga A. Kolyadzina, student
 Svetlana A. Romadinova, student
 Ekaterina M. Bukharina, student
 Nadezhda S. Shelud'ko, student
 Alida R. Akhmedova, student

Резюме

Цель. Изучить ранние клинические и патофизиологические проявления рака желудка на амбулаторно-поликлиническом этапе для оптимизации ранней диагностики заболевания.

Методика. В рамках исследования «Ранняя диагностика рака желудка при диспепсии- (РАДИУС)», утвержденного в 2017–18 гг. Российским научным медицинским обществом терапевтов и Научным обществом гастроэнтерологов России, проведен анализ амбулаторных карт 300 пациентов с подтвержденным раком желудка, находившихся на лечении в Смоленском областном онкологическом диспансере с 2016 г. по 2019 г. Сбор данных включал заполнение анкеты, состоящей из 32 вопросов, направленной на уточнение демографических данных, выяснение симптомов заболевания и их длительности, определение «тревожных» признаков, предраковых заболеваний слизистой оболочки желудка и предшествующей диагностики и лечения *H. pylori*. В исследование были включены пациенты с раком желудка в возрасте от 31 до 88 лет, среди них было 153 мужчин (51%) и 147 женщин (49%). Средний возраст пациентов составил $65,12 \pm 9,923$ лет, медиана возраста — 65,5 лет.

Результаты. Рак желудка был выявлен у лиц молодого возраста в 3,3% ($n=10$) случаев. У 32,7% ($n=98$) пациентов была установлена II стадия рака желудка, у 32,3% ($n=97$) — III стадия. Самыми частыми симптомами заболевания явились: боль в эпигастрии — 57% ($n=171$), дисфагия — 19,3% ($n=58$), тошнота — 15% ($n=45$), немотивированное снижение массы тела — 12% ($n=36$) и чувство жжения в эпигастрии — 7% ($n=21$). Указанные симптомы беспокоили пациентов менее 6 месяцев в 71% ($n=98$) случаев. Среди наиболее частых симптомов «тревоги» были выявлены: изменения в биохимических анализах крови (80%, $n=192/240$), ускорение СОЭ (76%, $n=183/241$), снижение гемоглобина (69%, $n=178/258$) и лейкоцитоз (48%, $n=120/248$). Атрофический гастрит предшествовал развитию рака желудка у 24,7% ($n=74$) пациентов, язва желудка — у 24% ($n=72$), полипы желудка — у 12% ($n=36$). Предшествующая диагностика *H. Pylori* была проведена лишь у 1,3% ($n=4$) больных.

Заключение. Несмотря на имеющиеся клинические рекомендации, врачи первичного звена здравоохранения не в полном объеме выполняют весь объем диагностических мер, направленных на раннее выявление патологии желудка. Так, при появлении у пациентов, в том числе у людей молодого возраста, болей в эпигастрии не всем больным проводится эзофагогастродуоденоскопия с биопсией для исключения рака желудка и определения предраковых изменений слизистой оболочки желудка, наличия *H. pylori*, с последующим назначением эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, рак желудка

Summary

Objective. To study the early clinical and pathophysiological manifestations of gastric cancer in the outpatient phase for early diagnosis disease.

Methods. A total of 300 outpatient cards of patients treated in Smolensk Oncology Hospital with gastric cancer were analyzed during 2016–2019. Data collection included filling out a questionnaire consisting of 32 questions aimed at clarifying demographic data, diagnosing the symptoms of the disease and their duration, identifying the warning signs, precancerous lesion of the gastric mucosa, previous diagnosis and treatment of *H. pylori*. The study included patients with gastric cancer aged 31 to 88 years. The mean age of patients was 65.12 ± 9.92 years, the median age was 65.5 years. Among 300 patients, 153 (51%) were male and 147 (49%) were female.

Results. 2.7% ($n=8$) of diagnosed patients account for young people. 32.7% ($n=98$) of patients were diagnosed with the stage II cancer, 32.3% ($n=97$) — with the stage III cancer. The most common symptoms of the disease were epigastric pain — 57% ($n=171$), dysphagia — 19.3% ($n=58$), nausea — 15% ($n=45$), unmotivated weight loss — 12% ($n=36$) and epigastric burning — 7% ($n=21$). These symptoms bothered patients up to 6 months in 32.7% ($n=98$) of cases. Biochemical blood tests (80%, $n=192/240$), accelerated ESR (76%, $n=183/241$), decreased hemoglobin (69%, $n=178/258$), and leukocytosis (48%, $n=120/248$) were identified as the most common “warning” signs. 24.7% ($n=74$) of patients had atrophic gastritis preceded the development of gastric cancer, 24% ($n=72$) — gastric ulcer, 12% ($n=36$) — polyps of the stomach. The previous diagnostics of *H. pylori* was carried out only in 1.3% ($n=4$) of patients.

Conclusions. If a patient, including a young patient, has epigastric pain, primary care physicians should recommend esophagogastroduodenoscopy with biopsies to determine precancerous changes in the gastric mucosa and the presence of *H. pylori*, followed by eradication therapy.

Keywords: *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, gastric cancer

Введение

В современном мире рак желудка остается немало-важной медико-социальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2018 г. рак желудка занимает 6-е место среди всех злокачественных новообразований в мире и 4-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний. При этом ежегодно диагностируется около 1 млн новых случаев рака желудка. В 2018 г. от этого заболевания умерло 783 тыс. человек [14]. По отчетам Минздрава в Российской Федерации (РФ) сохраняется высокая заболеваемость раком желудка. В 2018 г. этот показатель составил 25,16 на 100 000 населения. При этом рак желудка занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний [1].

Россия относится к странам с высокой заболеваемостью раком желудка и по данным ВОЗ занимает 13-е место в мире [19]. Самая высокая заболеваемость раком желудка в настоящее время отмечена в Японии (90,8 на 100 000 населения), Южной Кореи (72,8 случаев на 100 000 населения) и Китае (32,1 случаев на 100 000 населения) [19].

Было установлено, что 79% новых случаев рака желудка было связано с длительным персистиرو-ванием *H. pylori* [25]. При этом распространенность инфекции *H. pylori* при некардиальном раке желудка составила 94,6%, что дало основание считать *H. pylori* основным фактором риска развития данной патологии [6, 31].

Патогенез рака желудка является многофакторным и многоступенчатым. Лучшей моделью патогенеза наиболее часто встречаемых форм рака желудка считается каскад P. Correa, который описывает последовательность событий, предшествующих возникновению аденокарциномы желудка [8]. Характерной особенностью данной формы рака является то, что он развивается у пациентов с гипо- и ахлоргидрическим состоянием на фоне тяжелых форм атрофического гастрита и кишечной метаплазии [9]. Каскад P. Correa демонстрирует последовательность от неатрофического

геликобактерного гастрита к атрофическому гастриту с гипо- и ахлоргидрией. При этом в патогенезе рака желудка важную роль играют факторы внешней среды и генетические особенности организма. Среди факторов внешней среды ключевое значение отводится повышенному потреблению соли, дефициту витаминов, микроэлементов и антиоксидантов. Доказано, что дефицит витамина B₁₂ негативно сказывается на метаболизме метионина, гомоцистеина и фолатов, что приводит к эпигенетическим повреждениям ДНК за счет нарушения процессов метилирования в эпителиальных клетках [5, 29]. Кроме того, в состоянии гипо- и ахлоргидрии создаются благоприятные условия для размножения грибковой и бактериальной микрофлоры, попавшей в слизистую оболочку желудка из ротовой полости. Эти микроорганизмы могут продуцировать канцерогены, такие как N-нитрозоамин и ацетальдегид, имеющие критическое значение для развития рака желудка. В целом, хроническое воспаление слизистой оболочки желудка, индуцированное *H. pylori* инфекцией, связано с продукцией активных форм кислорода, которые могут также инициировать повреждение ДНК и вызывать неопластическую трансформацию ткани желудка [7]. Более того, *H. pylori* способен вызывать гиперметилирование ДНК (островков CpG), приводя к инактивации генов-онкосупрессоров и онкогенов [15]. Помимо этого, под влиянием *H. pylori* может происходить двухцепочечный разрыв ДНК и изменяться экспрессия РНК, в результате чего повышается генетическая нестабильность [17]. На рисунке 1 представлена схема прогрессии хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, до рака желудка с участием потенциальных факторов и механизмов канцерогенеза, доказавших свою роль в настоящее время [28].

Начальная стадия рака желудка обычно протекает бессимптомно или с неспецифическими симптомами, такими как симптомы диспепсии. К симптомам диспепсии относятся боль или чувство жжения в эпигастрии, чувство переполнения

Рисунок 1.
Схема канцерогенеза рака желудка на основе каскада P. Correa [28]



в эпигастрии после еды, раннее насыщение, тошнота и отрыжка [2]. Недостаточная выраженность специфических симптомов приводит к диагностике рака желудка преимущественно на поздних стадиях, что уменьшает шансы на излечение. В тот же время, пятилетняя выживаемость при обнаружении и лечении опухоли на ранних стадиях до

внедрения ее в мышечный слой желудка по некоторым данным может достигать 90% [22].

Цель исследования – изучить ранние клинические и патофизиологические проявления рака желудка на амбулаторно-поликлиническом этапе для оптимизации диагностики и профилактики заболевания.

Методика

Проведен анализ амбулаторных карт 300 пациентов с раком желудка, находившихся на лечении в Смоленском областном онкологическом диспансере с 2016 г. по 2019 г. Сбор данных включал заполнение анкеты, состоящей из 32 вопросов, направленной на уточнение демографических данных, выяснение симптомов заболевания и их длительности, определение «тревожных» признаков, предраковых заболеваний слизистой оболочки желудка и предшествующей диагностики и лечения *H. pylori*. Анкета была разработана Общероссийской общественной организацией «Научное общество гастроэнтерологов России».

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 21 для Windows 10. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (количественный, качественный). Количественные признаки описывались в виде минимального, максимального, среднего значений, стандартного отклонения; качественные признаки представлялись в виде абсолютных чисел и долей (%).

В исследование были изучены карты пациентов с раком желудка в возрасте от 31 до 88 лет, среди них было 153 мужчин (51%) и 147 женщин (49%).

Результаты исследования

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил $65,12 \pm 9,923$ лет (медиана возраста – 65,5 лет). В таблице 1 представлены данные о частоте рака желудка в разных возрастных группах.

У 32,7% (n=98) пациентов была выявлена II стадия рака желудка, у 32,3% (n=97) – III стадия, у 22,7% (n=68) – IV стадия.

В качестве основной морфологической формы рака желудка у 79,7% (n=239) пациентов установлена аденокарцинома, у 8,7% (n=26) – перстневидно-клеточный рак и у 11,6% (n=35) – другие формы (рис. 2).

При анализе клинических проявлений у больных с раком желудка удалось установить следующие симптомы заболевания (табл. 2). Оказалось, что боль в эпигастрии была самой частой жалобой и выявлялась у 57% (n=171) пациентов. Вторым по частоте симптомом была дисфагия, которая беспокоила 19,3% (n=58) пациентов. Жалобы на тошноту, немотивированное снижение массы тела, чувство жжения в эпигастрии были отмечены у 15% (n=45), 12% (n=36) и 7% (n=21) пациентов, соответственно. Симптомы диспепсии беспокоили пациентов в 71% (n=98) случаев в течение 6

Возраст	%	n
Молодой (25–44 лет)	3,3	10
Средний (45–60 лет)	27,7	83
Пожилой (61–75 лет)	52,8	158
Старческий (76–88 лет)	16,3	49

Таблица 1.
Частота рака желудка в разных возрастных группах.

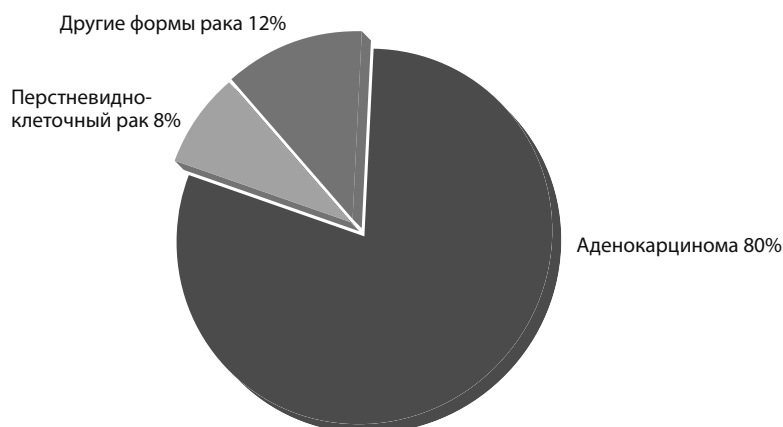


Рисунок 2.
Морфологические формы рака желудка, n=300

Таблица 2.
Клинические проявления
рака желудка

	%	n
Боль в эпигастрии	57	171
Дисфагия	19,3	58
Тошнота	15	45
Чувство жжения в эпигастрии	7	21
Чувство переполнения в эпигастрии после еды	6	18
Отрыжка	4,3	13
Раннее насыщение	2	6

Таблица 3.
«Тревожные признаки»,
отмеченные в амбулаторной
карте врачом первичного
звена

	%	n
Язва желудка в анамнезе	24	72
Нарушение глотания, затруднение при глотании (дисфагия)	19,3	58
Немотивированное снижение массы тела (более 5% за 6–12 месяцев)	12	36
Полипы желудка и кишечника в анамнезе	12	36
Повторная рвота	5,3	16
Рвота кофейной гущей	1,7	5
Черный дегтеобразный стул	2	6
Примесь крови в кале	1	3
Отсутствие эффекта от проводимой терапии	0,3	1

месяцев до установления диагноза, и в 29% (n=40) случаях – более полугодом.

После появления симптомов заболевания гастроскопия была проведена у 20% (n=45) через несколько дней, у 37% (n=85) пациентов в течение недель, у 35% (n=79) – через месяцы, и у 8% (n=19) – через несколько лет.

Наиболее частые «тревожные признаки» (табл. 3), отмеченные в амбулаторной карте врачом первичного звена, были изменения в клинических анализах. Изменения в биохимическом анализе крови обнаруживались в 80% (n=192/240)

случаев. Ускорение СОЭ и лейкоцитоз присутствовали у 76% (n=183/241) и 48% (n=120/248) пациентов, соответственно. В 31% (n=178/258) случаев было выявлено снижение гемоглобина. В анамнезе у 24% (n=72) пациентов имелась язва желудка, а у 12% (n=36) – полипы желудка. Атрофический гастрит предшествовал развитию рака желудка у 24,7% (n=74) больных. По данным амбулаторных карт предшествующая диагностика *H. pylori* была проведена лишь у 1,3% (n=4) больных, а указаний о проведении эрадикационной терапии *H. pylori* установлено не было.

Обсуждение результатов

Полученные результаты демонстрируют, что рак желудка выявляется во всех возрастных группах. Обращает на себя внимание то, что рак желудка обнаружен у пациентов молодого возраста в 3,3% случаев. В литературе имеются данные об увеличении заболеваемости раком желудка среди лиц моложе 40 лет, однако этот факт требует дальнейшего изучения [4].

Самой распространенной морфологической формой рака желудка оказалась аденокарцинома (79,7%), что подтверждается данными из других литературных источников [12, 32].

Более чем у половины пациентов рак желудка установлен на поздних стадиях. Выявление рака желудка на поздних стадиях снижает 5-летнюю выживаемость на III стадии до 15–50%, а при IV стадии 5-летняя выживаемость не превышает 4% [20].

Для раннего выявления онкологических заболеваний в Японии действует государственная национальная программа скрининга. Для диагностики рака желудка с 1983 г. используется фотофлюорография с двойным контрастированием у лиц старше 40 лет, а с 2015 г. для лиц старше

50 лет – гастроскопия с интервалом в 2 года. Это позволило уменьшить смертность от рака желудка в Японии. Было убедительно показано, что проведение эндоскопического скрининга в предшествующие 36 недель до постановки диагноза сопровождалось снижением смертности от рака желудка на 30% [16].

В ходе исследования специфических клинических симптомов рака желудка выявлено не было. В большинстве случаев пациентов беспокоили симптомы диспепсии, среди которых на первом месте оказалась боль в эпигастрии. Симптомы диспепсии беспокоили более 6 месяцев 29% пациентов. В 43% случаев гастроскопия была проведена только через месяцы, и даже годы после возникновения симптомов заболевания.

Предраковое поражение слизистой оболочки желудка в виде атрофического гастрита было обнаружено у 74 пациентов. Согласно европейским рекомендациям пациенты с атрофическим гастритом находятся в группе высокого риска по развитию рака желудка и должны выполнять эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки желудка каждые 3 года [13]. При атрофическом

гастрите эффективность эрадикации *H. pylori* для предотвращения развития рака желудка зависит от тяжести и распространенности атрофии. Рандомизированные исследования и мета-анализ показывают, что эрадикация *H. pylori* на начальной стадии атрофического гастрита без метаплазии способствует восстановлению нормальной слизистой оболочки желудка [24, 26]. Другой мета-анализ демонстрирует, что желудочная атрофия может быть обратима только в теле желудка, но не в антральном отделе [33].

Следующие предраковое состояние, которое обнаружено в анамнезе у 12% пациентов это полипы желудка. Гиперпластический полип желудка составляет от 70% до 90% от всех эпителиальных полипов желудка [11, 27, 30]. В большинстве случаев такие полипы несут доброкачественный характер.

Однако существует ряд исследований, в которых показано, что в 1,5–2,1% случаях гиперпластические полипы малигнизируются [10, 23, 18, 34]. В связи с этим эндоскопическая полипэктомия рекомендуется для предотвращения развития рака желудка.

Отдельное внимание стоит обратить на то, что у 72 человек имелась язва желудка в анамнезе. Как известно, основной этиологический фактор, приводящий к развитию язвы желудка, – *H. pylori*. К тому же, частота малигнизации язвы желудка варьируется от 2,4% до 21% [3, 21]. Поэтому для лечения и предотвращения малигнизации язвы рекомендует всем пациентам проводить тест на *H. pylori* с последующей её эрадикацией. В нашем исследовании диагностика *H. pylori* была проведена только у 1,3% больных без указания о проведении антигеликобактерной терапии.

Заключение

1. Рак желудка выявляется в любом возрасте, в том числе у молодых.
2. Боль в эпигастрии являлся наиболее частым симптомом рака желудка.
3. В большинстве случаев не были проведены коррекция и мониторинг предраковых изменений слизистой оболочки желудка на амбулаторно-поликлиническом этапе, включая диагностику и лечение *H. pylori*.

Рекомендации

Для повышения качества лечебно-диагностической помощи и раннего выявления злокачественных новообразований желудка больным всех возрастов, предъявляющих жалобы на диспептические расстройства, требуется существенная реорганизация организационно-методической службы, относящейся к терапевтическому, гастроэнтерологическому, эндоскопическому и морфологическому звеньям здравоохранения. Врачам первичного звена здравоохранения при появлении у пациента, в том числе

у людей молодого возраста, болей в эпигастрии следует рекомендовать проведение эзофагогастродуоденоскопического обследования с забором биопсийного материала из 5-ти точек (согласно международным рекомендациям OLGA) с обязательным морфологическим заключением для верификации уровня воспаления, степени и характера атрофии, исключения рака желудка и определения предраковых изменений, а при наличии *H. Pylori* – обязательного проведения эффективной эрадикации.

Литература | References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна., В.В. Старинского, Г.В. Петровой, М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019, 250 с.
Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') Pod red. A. D. Kaprina., V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi. Cancer in Russia in 2018 (incidence and mortality). M.: MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. 250 P. (in Russian)
2. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи / Под ред. О.М. Драпкиной, М.: ВИДОКС, 2019, 20 с.
Kratkie algoritmy vedeniya pacientov na jetape okazaniya pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi / Pod red. O. M. Drapkinoj. Brief guidelines for outpatient management. M.: VIDOKS, 2019. 20 p. (in Russian)
3. Amorena Muro E., Borda Celaya F., Martínez-Peñuela Virseda J. M. et al. Analysis of the clinical benefits and cost-effectiveness of performing a systematic second-look gastroscopy in benign gastric ulcer. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2009, V.32, N.1, pp. 2–8.
4. Anderson W.F., Camargo M. C., Fraumeni J. F. Jr. et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. The Journal of the American Medical Association, 2010, V.303, N17, pp. 1723–1728.
5. Bolander-Gouaille C. Focus on homocysteine and the vitamins involved in its metabolism. France: Springer-Verlag, 2002, ISBN2–287–9712–3.
6. Brenner H., Arndt V., Stegmaier C. et al. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer?. American Journal of Epidemiology, 2004, V.159, N.3, pp. 252–258.
7. Carcas L. P. Gastric cancer review. Journal of carcinogenesis, 2014, V.13, P. 14.
8. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial Society Award Lecture on Gastric Epidemiology and Prevention. Cancer Research, 1992, Vol. 52, № . 24, pp. 6735–6740.
9. Correa P., Piazuelo M. B. The gastric precancerous cascade. Journal of Digestive Diseases, 2012, V.13, N.1, pp. 2–9.

10. Daibo M., Itabashi M., Hirota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. *The American Journal of Gastroenterology*, 1987, V.82, pp. 1016–1025.
11. Deppisch L.M., Rona V.T. Gastric epithelial polyps. A 10-year study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1989, V.11, pp. 110–115.
12. Dicken B.J., Bigam D.L., Cass C. et al. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Annals of Surgery*, 2005, V.241, pp. 27–39.
13. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A. C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*, 2012, V.44, pp. 74–94.
14. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 2019, V.144, N.8, pp. 1941–1953.
15. Graham D. Y. *Helicobacter pylori* Update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*, 2015, V.148, N.4, pp. 719–731.
16. Hamashima C., Ogoshi K., Okamoto M. et al. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *Public Library of Science one*. 2013, V.8, N.11, E. 79088.
17. Hanada K., Graham D. Y. *Helicobacter pylori* and the molecular pathogenesis of intestinal-type gastric carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2014, V.14, N.8, pp. 974–954.
18. Hizawa K., Fuchigami T., Iida M. et al. Possible neoplastic transformation within gastric hyperplastic polyp. Application of endoscopic polypectomy. *Surgical Endoscopy*, 1995, V.9, pp. 714–718.
19. Ferlay J., Ervik M., Lam F. et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 08.05.20. <https://gco.iarc.fr/today>.
20. Lawrence W., Herman R., Menck I. et al. The national cancer data base report for gastric cancer. *Cancer*, 1995, V.75, N.7, pp. 1734–1744.
21. Lv S.X., Gan J.H., Ma X.G. et al. Biopsy from the base and edge of gastric ulcer healing or complete healing may lead to detection of gastric cancer earlier: an 8 years endoscopic follow-up study. *Hepatogastroenterology*, 2012, V.59, pp. 947–950.
22. Miyahara R., Niwa Y., Matsuura T. et al. Prevalence and prognosis of gastric cancer detected by screening in a large Japanese population: data from a single institute over 30 years. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007, V.22. N.9, pp. 1435–1442.
23. Orłowska J., Jarosz D., Pachlewski J., Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *The American Journal of Gastroenterology*, 1995, V.90. N.12, pp. 2152–2159.
24. Pimanov S.I., Makarenko E. V., Voropaeva A. V. et al. *Helicobacter pylori* eradication improves gastric histology and decreases serum gastrin, pepsinogen I and pepsinogen II levels in patients with duodenal ulcer years. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2008, V.23. N.11, pp. 1666–1671.
25. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 2016, V.4, N.9, pp. e609–e616.
26. Rokkas T., Pistiolas D., Sechopoulos P. et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 2007, V.23. N.s2, pp. 32–38.
27. Seifert E., Gail K., Weismüller J. Gastric polypectomy. Long-term results (survey of 23 centres in Germany). *Endoscopy*, 1983, V.15. N.1, pp. 8–11.
28. Sipponen P., Maaroos H. I. Chronic gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2015, V.50, N.6, pp. 657–667.
29. Sipponen P., Laxén F., Huotari K. et al. Prevalence of low vitamin B₁₂ and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2003, V.38, N.12, pp. 1209–1216.
30. Snover D. C. Benign epithelial polyps of the stomach. *Pathology Annual*, 1985, V.20, N.1, pp. 303–329.
31. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 2015, V.64, N.9, pp. 1–15.
32. Van Cutsem E., Sagaert X., Topal B. et al. Gastric cancer. *Lancet*, 2016, V.338. N.10060, pp. 2654–2664.
33. Wang J., Xu L., Shi R. et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*, 2011, V.83, N.4, pp. 253–260.
34. Zea-Iriarte W.L., Sekine I., Itsuno M. et al. Carcinoma in gastric hyperplastic polyps. A phenotypic study. *Digestive Diseases and Sciences*, 1996, V.41, N.2, pp. 377–386.