

Морфологические особенности слизистой оболочки антрального отдела желудка на фоне наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани

ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»

Проведено микроскопическое исследование гистологических препаратов антральной слизистой оболочки желудка у 70 военнослужащих срочной службы с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в возрасте от 19 до 25 лет. Установлено, что у больных с повышенной диспластической стигматизацией отмечается более высокая лимфоплазмо-и гранулоцитарная инфильтрация, лежащая в основе значительного кумулятивного риска развития язвенной болезни. Напротив, при марфаноподобном и других диспластических фенотипах НДСТ отмечено формирование хронического малоактивного атрофического гастрита с отнесением больных к группе риска, угрожаемых по развитию тяжелой атрофии и неблагоприятных событий

Язвенная болезнь может протекать в различных клинико-морфологических вариантах, в связи с чем, выявление особенностей морфогенеза, особенно у больных с первично диагностированными язвенными процессами, имеет важное прогностическое значение [2]. Одной из современных теорий язвенной болезни является «гастритическая» с хорошо известной моделью ulcerogenesis на фоне *H. pylori*-ассоциированного антрального гастрита, связь которых оказалась настолько прочной, что обусловила перефразирование D.Y. Graham (1989) классической формулы “Нет кислоты – нет язвы” на новую “Нет *H. pylori* – нет язвы” (рисунок 1).

Однако современные исследования показали, что язвенная болезнь, тем не менее, не имеет четких эпидемиологических характеристик этой инфекции (третий постулат Коха). Так *H. pylori*, играя значимую роль в патогенезе дуоденальной язвы, имеет поразительное различие между числом инфицированных индивидуумов (до 80% населения) и случаями формирования язвы у *H. pylori*-позитивных лиц – 15-20%. Согласно недавнему систематизированному обзору 56 рандомизированных контролируемых исследований лечения пептической язвы у *H. pylori*-инфицированных взрослых убедительно показано лишь уменьшение рецидивов и улучшение эффективности лечения при проведении одно-двухнедельного курса эрадикационной терапии [8]

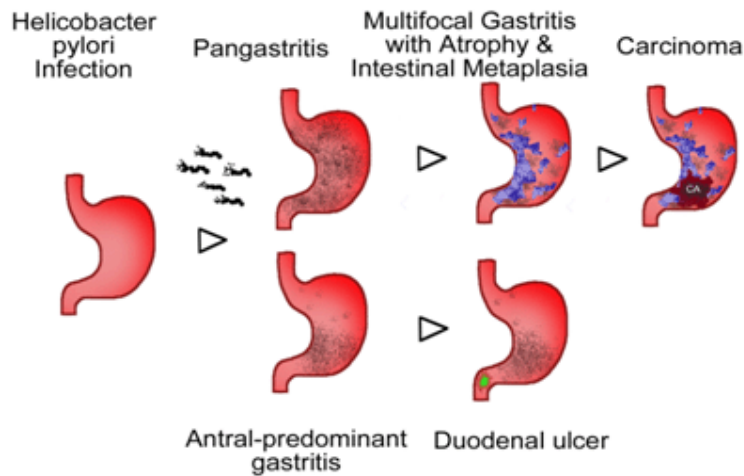


Рис. 1. Схематическое представление паттерна *H. pylori*-ассоциированного гастрита. Взято из: (Sepulveda A.R. et al., 2006). Вверху: Вовлечение тела, дна и антрума желудка, с прогрессивным развитием желудочной атрофии, кишечной метаплазии (представлены синими областями); характеризует мультифокальный атрофический гастрит с высоким риском развития рака или язвы желудка. Внизу: Воспаление, главным образом ограниченное антрумом, характеризует преимущественно антральный гастрит. Наиболее частый тип в Западных странах. Индивидуумы с пептическими язвами обычно имеют этот тип гастрита. (Sipponen P., Marshall B.J., 2000).

Актуальна также проблема атрофического гастрита, встречающегося в 5% случаев у лиц моложе 30 лет [6]. Сегодня известно, что атрофический гастрит является морфологическим фенотипом и результатом длительной инфекции *H. pylori* гастритов (с небольшим исключением) у более половины инфицированных лиц [13]. При этом атрофия является наиболее важным независимым фактором риска аденокарциномы желудка и, следовательно, предраковым состоянием, особенно при развитии кишечной метаплазии [14], коррелируя со степенью и топографией атрофических изменений [11] (рисунок 1).

В последние годы внимание исследователей привлекает проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) – полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением, в основе которой лежит генетический дефект синтеза или катаболизма компонентов внеклеточного матрикса [3]. Данные относительно патоморфологических изменений при диспластикозависимом процессе носят ограниченный характер. Нарушение функциональной активности клеточных элементов соединительной ткани при НДСТ приводят к нарушениям ее гомеостаза, структурно проявляющимся в развитии сосудисто-стромальной дистрофии, различных морфогенетических вариантов склероза, инволюции соединительной ткани, ее ремодуляции. Все эти проявления могут быть связаны между собой патогенетически, представляя НДСТ как фактор риска или т.н. «аномальную подложку» для эпителиальной выстилки слизистой оболочки. Репаративные процессы у этих пациентов характеризуются преимущественным образованием коллагена III типа с развитием липоматоза собственной пластинки и атрофии слизистой оболочки желудка с высокой частотой и выраженностью изменений в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта по

сравнению с популяционными показателями [5]. Также до настоящего времени остается дискуссионным вопрос об этиологии хронического гастрита у пациентов с НДСТ. Одними авторами признается гастрит ассоциированный с *H. pylori* [4], другими, наоборот, отмечено уменьшение его частоты [5].

Учитывая неоднородность и ограниченность данных, изучение патоморфогенеза хронического гастрита и атрофического процесса в слизистой оболочке, ассоциированного или неассоциированного с *H. pylori*, инициирует продолжение исследований заживления язвенных дефектов в аспекте связи с диспластикозависимым процессом. Цель исследования – выявить морфологические особенности антральной слизистой оболочки желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне НДСТ.

Материал и методы

Обследовано 70 военнослужащих срочной службы с впервые выявленной язвой луковицы двенадцатиперстной кишки (средний возраст $22,2 \pm 1,4$ года, средняя длительность заболевания – $0,5 \pm 0,23$ года). На основании взаимосвязи между группами внешних фенотипов и последующим изучением качественной характеристики маркеров НДСТ были сформированы три группы: 1-я группа сравнения включала лиц с повышенной диспластической стигматизацией (3-5 внешних фенотипов дисплазии, без значимых малых аномалий сердца и других висцеральных признаков), $n = 25$; 2-я группа сравнения - лица с марфано-, элерсданлоподобными внешними диспластическими признаками, неклассифицируемым фенотипом (шесть и более любых внешних фенотипов дисплазии, имеющими не только диагностическую, но и самостоятельную клиническую значимость, проявляющуюся возможностью коррекции либо предупреждения прогрессирования – сколиоз, врожденная деформация грудной клетки, плоскостопие, синдром гипермобильности суставов, арахнодактилия, вентральные грыжи в анамнезе и пр., с отсутствием достаточного количества признаков для диагностики диспластического фенотипа), $n = 8$; группу, объединявшую пациентов с минимальными незначительными клиническими проявлениями (1-2 фенотипов дисплазии), использовали как контрольную, т.к. частота данных признаков дисморфогенеза не превышала таковую в популяции, $n = 35$.

В основу распознавания основных диспластических синдромов и фенотипов был положен принцип деления внешних проявлений дисплазии на три группы – костно-скелетные, кожно-мышечные и суставные [3]. Использовались внешние признаки, включенные в рекомендации по диагностике основных наследственных расстройств структуры и функции соединительной ткани в соответствии с Гентскими критериями диагностики синдрома Марфана [7], Вильфраншской классификацией и диагностическими критериями доброкачественной формы синдрома гипермобильности суставов [9]. Учитывались также малые аномалии развития (стигмы дисэмбриогенеза или дисморфогенетические признаки) и внутренние (висцеральные) признаки НДСТ.

Морфологическую оценку гистологических препаратов из антрального отдела желудка проводили в соответствии с Сиднейской системой с помощью визуально-аналоговой шкалы [1] и с полуколичественной оценкой выраженности инфицированности *H. pylori*, активности воспаления и выраженности атрофии (слабая, умеренная и выраженная). Дополнительно учитывали наличие фовеолярной гиперплазии, лимфоидных фолликулов.

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи стандартного пакета программ Correspondence Analysis ППП «Statistica 6.0 for Windows». Для оценки значимости различий относительной частоты наблюдений в независимых выборках использовали χ^2 -критерий согласия Пирсона. Достоверность различий оценивали при помощи t-критерия Стьюдента с уровнем значимости $p < 0,05$. При малом числе наблюдений проверку гипотезы о равенстве двух средних проводили с помощью U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, при частоте изучаемого события менее 5 наблюдений использовали точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Результаты микроскопии гистологических препаратов показали, что признаки хронического гастрита имели место у 100% больных с язвой луковицы двенадцатиперстной кишки, включенных в исследование, подтверждая прямую связь антрального гастрита с дуоденальной язвой. Сравнение инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами слизистой оболочки желудка показало примерно одинаковую ее частоту (89 % и 88 %) и выраженность с преобладанием легкой и умеренной степени активности воспалительного процесса в контроле (47 % и 14 %) и в 1-ой группе (33 % и 29 %). Среднее значение составило, соответственно, $1,78 \pm 0,2$ и $1,9 \pm 0,11$ при оценке по 3-балльной шкале (рисунок 2).

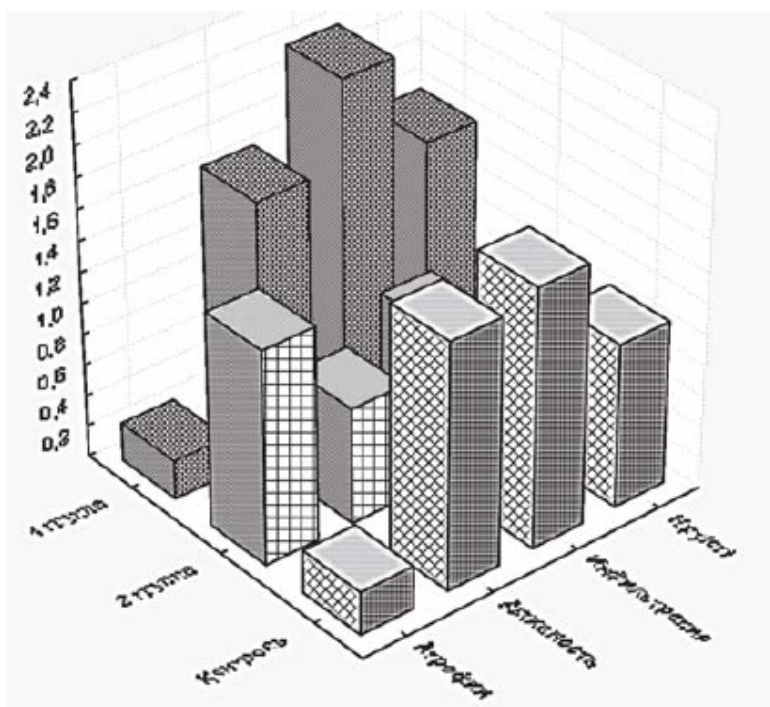


Рис. 2. Частота и степень выраженности воспаления, дисрегуляторных изменений, инфицированности *H. Pylori*. Обозначения: * – достоверность ($p < 0,05$) различий с показателями 2-ой группы.

Во 2-ой группе признаки активности воспаления имели место у 62 % больных, при этом только легкой степени (среднее значение $0,66 \pm 0,15$), что достоверно отличало их от сравниваемых групп ($\chi^2=7,59$; $p < 0,006$). «Крипт»-абсцессы, как проявление максимальной выраженности воспалительной реакции, наряду с выраженной инфильтрацией собственной пластинки и эпителия слизистой оболочки обнаружены примерно в равном соотношении в контроле и в 1-ой группе (22 % и 16

% соответственно) без достоверных различий, тогда как во 2-ой группе они отсутствовали.

Особый интерес представляла оценка выраженности инфильтрации плазмацитами и лимфоцитами, которые непосредственно принимают участие в иммунной регуляции процессов регенерации и дифференцировки эпителиоцитов, реализации механизмов иммунной защиты, в формировании хронического воспаления. Морфологическая картина слизистой оболочки у больных 2-ой группы отличалась преимущественно слабой лимфоплазмацитарной инфильтрацией собственной пластинки (75 %) по сравнению с контрольной (44 %, $s_2 = 2,4$; $p < 0,1$) и достоверно по критерию Фишера (частота изучаемого события менее 5 наблюдений) с 1-ой группой (12,5 %, $s_2 = 23,2$; $p < 0,0001$). В контрольной и в 1-ой группе в половине случаев преобладала умеренная степень хронического воспаления по сравнению со 2-ой группой (12,5 %). Частота выраженной степени лимфоплазмацитарной инфильтрации колебалась от 11 % до 33 % без достоверных различий среди исследуемых групп. В целом среднее значение лимфоплазмацитарной инфильтрации в контрольной и 1-ой группах составило $1,66 \pm 0,12$ и $2,13 \pm 0,08$ соответственно, во 2-ой группе – $1,33 \pm 0,16$ с достоверной разницей по отношению к 1-ой группе по тесту Вилкоксона-Манна-Уитни ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Частота выявления лимфоидных фолликулов и лимфоидно-клеточных скоплений была близкой в контрольной и 1-ой группах (30,6 % и 37,5 % соответственно) с недостоверным уменьшением во 2-ой группе (25 %, $s_2 = 0,9$; $p > 0,3$ и $s_2 = 2,29$; $p > 0,13$ соответственно).

Ранее установлено, что патоморфологическими механизмами улцерогенеза являются интенсивная воспалительная реакция с одной стороны, дистрофические и дисрегенераторные процессы слизистой оболочки с другой. [2]. При оценке слизистой оболочки обнаружено преобладание минимальных проявлений атрофии (легкой и средней степени) в контрольной – 11,1% и 8,3% и в 1-ой группах – 16,6 % и 4,2 % соответственно. Во 2-ой группе частота атрофических изменений была более высокой и составила 25 % легкой и 38 % умеренной степени с достоверной разницей в сравнении с 1-ой группой (Fisher exact $p < 0,008$), а также один случай тяжелой степени. В целом среднее значение атрофии в контрольной и 1-ой группах составило $0,27 \pm 0,07$ и $0,25 \pm 0,08$ соответственно, во 2-ой группе – $1,37 \pm 0,37$ (рисунок 2).

Наблюдаемое уменьшение числа специализированных эпителиоцитов у обследуемых лиц, не исключало возможности сохранения и даже гиперплазии другого компонента – поверхностно-ямочного эпителия [1]. При оценке фовеолярной гиперплазии отмечено недостоверное увеличение ее частоты у больных 2-ой группы – 50 % в сравнении с 22,2 % в контрольной ($s_2 = 2,7$, $p > 0,1$) и 33,3 % в 1-й группе ($s_2 = 0,57$, $p > 0,4$). Данное проявление считается адаптационно-компенсаторным явлением и встречается до 40% у больных с первично-диагностированной и редко рецидивирующей язвой [2].

Частота дисрегенераторных изменений эпителия слизистой оболочки желудка в виде кишечной метаплазии выявлена только у одного больного во 2-ой группе (рисунок 3).

Особенности хеликобактерной инфицированности

При оценке гистологических препаратов антрального отдела желудка *H. pylori* был обнаружен у 64,7 % пациентов. Максимальная частота контаминации *H. pylori* отмечена в 1-ой группе (87,5 %), что достоверно ($s_2 = 26,4$, $p < 0,0001$) отличало ее от

2-ой группы, где *H. pylori* был обнаружен только в 37,5% случаев. Примерно с одинаковой частотой легкая степень инфицированности имела место у лиц контрольной и 2-ой групп (19,4 % и 25 % соответственно) с достоверным преобладанием в 1-ой группе (41,6 %, $s^2 = 4,6$, $p < 0,05$). Умеренная степень обсемененности отмечена у лиц контрольной и 1-ой групп – 30,6 % и 20,8 % соответственно без достоверно значимых различий и только у 12,5 % во 2-ой группы. Частота выраженной хеликобактерной инфицированности преобладала в 1-ой группе, составив 25 % в сравнении с 8,3 % в группе контроля. Подобная контаминация *H. pylori* во 2-ой группе вообще не встречалась.

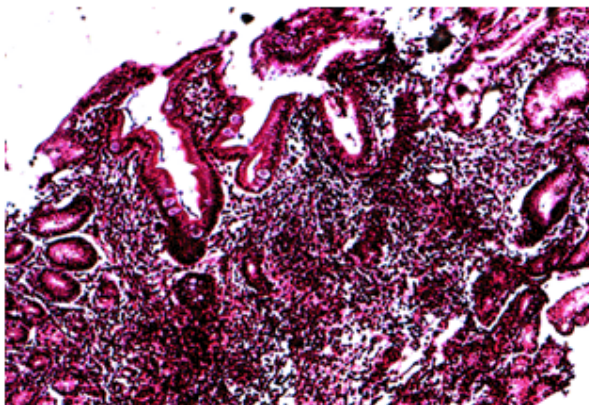


Рис. 3. Фрагменты слизистой оболочки антрального отдела желудка с картиной хронического слабо выраженного, малоактивного, позитивного *H. pylori* (+) гастрита с элементами субатрофии и минимально выраженной кишечной метаплазии (1), $\times 10$ ($\times 40$). Окраска гематоксилином.

В целом же у всех обследуемых лиц преобладала слабая степень колонизации *H. pylori*. Среднее значение инфицированности *H. pylori* в контрольной и 1-ой группах составило $1,05 \pm 0,17$ и $1,6 \pm 0,2$ соответственно, во 2-ой группе – $0,5 \pm 0,2$ (рисунок 2). Отмеченная корреляция обнаружения *H. pylori* и степени выраженности хронического гастрита согласуется с результатами ряда исследований [15] и объясняет увеличение, как частоты, так и степени корреляции *H. pylori* с лимфоплазмочитарной инфильтрацией у больных 1-ой группы, в каждом третьем случае (33%) составляющую выраженную степень. Выраженная мононуклеарная инфильтрация может рассматриваться как первая ступень патогенетического каскада ульцерогенеза при хеликобактер-ассоциированном гастрите в случае генерации *H. pylori* лимфоцитарных рецепторов для нейротрансмиттеров и связанной с ними гипермоторикой, забросом кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Существенных различий в выраженности гранулоцитарной инфильтрации между контрольной и 1-ой группой при анализе клеточного состава стромы слизистой оболочки желудка не выявлено, за исключением достоверного различия при высокой активности в сравнении со 2-ой группой.

Пролиферацию лимфоидных фолликулов, отсутствующих в нормальной слизистой оболочке желудка [1] чаще обнаруживали у лиц 1-ой группы при наличии инфекции *H. pylori*. Действительно, пролиферацию считают специфическим проявлением *H. pylori*-ассоциированного гастрита, связывая с *CaA*-позитивностью.

Также имеется общее соглашение относительно регресса хронического гастрита, лимфоидных фолликулов после эрадикации инфекции *H. Pylori*. Таким образом, рассматривая модель ульцерогенеза на фоне *H. pylori*-ассоциированного антрального гастрита, можно предположить, что у больных 1-ой группы приоритетным направлением в морфогенезе язвенной болезни являются воспалительные изменения в виде морфологически поверхностного (неатрофического) гастрита [13].

Слизистая оболочка антрального отдела желудка у лиц 2-ой группы гистологически характеризовалась минимальными воспалительными и умеренными структурными изменениями. Инфильтрацию нейтрофильными лейкоцитами наблюдали только у половины больных (62 % случаев – с минимальной степенью активности процесса). Отмеченная также во 2-ой группе тенденция к уменьшению степени лимфоплазмочитарной инфильтрации преимущественно в поверхностных слоях собственной пластинки слизистой оболочки может отражать дефицит клеточных факторов местной иммунной защиты (лимфоцитов и плазматических клеток) и сопутствовать формированию неблагоприятного варианта язвенной болезни. Важным фактом явилось наличие у каждого второго больного атрофии антральных желез с преобладанием умеренной степени. Наряду с атрофией железистого эпителия во 2-ой группе отмечалось недостоверное преобладание частоты фовеолярной гиперплазии. Таким образом, спектр структурных изменений у больных 2-ой группы формировался в двух противоположных тенденциях: гиперпластическая реакция покровно-ямочного эпителия с одной и прогрессирующая атрофия железистого аппарата с другой стороны, отражающие разнонаправленность клеточной дифференцировки дисрегенераторного процесса. Примечателен факт отсутствия встречаемости выраженной хеликобактерной инфицированности и роста частоты *H. pylori*-негативных язв у больных 2-ой группы. Слабая степень обсемененности *H. pylori* у больных 2-ой группы коррелировала с минимальной активностью гастрита и более выраженной степенью антральной атрофии. Полученные результаты объяснялись известным фактом наиболее частого выявления *H. pylori* при активном и, реже, при атрофическом гастрите, связь между которыми признается не этиологической, а патогенетической [13]. Установленная слабая степень колонизации слизистой *H. pylori* во 2-ой группе оставляет дискуссионным вопрос, является ли прогрессирование атрофии следствием эволюции инфекционного процесса (длительно существующей *H. pylori* инфекции с последующим ее исчезновением), или же это является аутоиммунным феноменом с признанием участия иммунных механизмов в морфо-и патогенезе атрофического гастрита. С другой стороны, процессы клеточного обновления и нарушения дифференцировки со сменой клеточного фенотипа зависят от широкого спектра внешних, внутренних факторов (стресс, вегетативный дисбаланс, дефекты лимфоэпителиального взаимодействия с нарушением реализации трофической и морфогенетической функции лимфоцитов и пр.), т.е. нарушения регуляции на разных ее уровнях. Также, исходя из представлений об эндогенном характере этиологических факторов атрофического хронического гастрита, не являющегося исключительно следствием апоптоза, индуцированного *H. pylori*, можно предположить вероятность его вторичного генеза на фоне нарушения функции соединительной ткани. К примеру, объяснением влияния на трофические процессы и резистентность слизистой оболочки гастродуоденальной зоны могут служить имеющиеся значимые сосудистые дистонические изменения у лиц с дисплазией соединительной ткани сердца.

В структуре представленных данных интересен факт более редкой встречаемости язвенного процесса у лиц 2-ой группы – не более 15 % в сравнении с 44 % в контрольной группе. Достоверность обеспечена «случайным» подбором больных с учетом их молодого возраста. Возможным объяснением могли стать следующие моменты. При увеличении степени антральной атрофии возрастает риск развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, но уменьшается с увеличением степени атрофии в теле желудка [13], исследование которого не входило в цели настоящего исследования. Фундальная слизистая оболочка больных пептической язвой защищена от хронического гастрита, делая маловероятным развитие язвенной болезни при выраженной фундальной атрофии [1, 13]. Учитывая вышеизложенное, а также ведущую роль *H. pylori* в патогенезе двух морфологических фенотипов хронического гастрита – неатрофического и мультифокального атрофического, нельзя исключить наличие последнего у больных 2-ой группы, характеризующегося вовлечением тела, дна и антрума, объясняющего более редкую частоту встречаемости пептической дуоденальной язвы. Ответ на этот вопрос даст достаточное гистопографическое исследование биопсированного материала (как минимум из трех отделов), что диктует продолжение исследования в отмеченной области.

Другим из возможных объяснений тенденции к атрофическому процессу в слизистой оболочке желудка и более редкой встречаемости язвы ДПК у лиц 2-ой группы, может служить выявленная нами в более ранних исследованиях избыточная цитокинпродуцирующая активность, в частности IL-1 у больных с хроническими гастритами по сравнению с язвенными процессами на фоне НДСТ, укладывающаяся в генетический полиморфизм больного. К примеру, генетическая чувствительность инфицированного *H. pylori*-«хозяина» к развитию ракового или язвенного фенотипов гастрита объясняется полиморфизмом гена $\text{IL-1}\beta$ -511. Наличие в позиции 511 гена $\text{IL-1}\beta$ в аллеля С замещенного на Т ($\text{IL-1}\beta$ -511-Т/Т) связано с увеличением продукции $\text{IL-1}\beta$, приводящему к более выраженному провоспалительному эффекту, гипохлоргидрии, более тяжелому гастриту, атрофии и повреждению париетальных клеток с развитием в конечном итоге ракового фенотипа гастрита в сравнении с генотипами С/Т и С/С [10].

В многочисленных исследованиях доказано, что риск развития рака желудка у больных дуоденальной язвой минимален или вообще отсутствует. Данный факт в сопоставлении с закономерностями иммунного ответа, может предопределять обнаруживаемую более частую атрофию, являющуюся предраковым состоянием и более редкую частоту язвенного процесса у лиц 2-ой группы. Таким образом, молодых лиц с проявлениями НДСТ 2 группы потенциально можно относить к группе риска, угрожаемых по развитию атрофии с неблагоприятным прогнозом.

Выводы:

1. Рассматривая проблему НДСТ с позиций ее общепатологического значения как одно из проявлений нарушений гомеостаза соединительной ткани, можно утверждать о формировании индивидуальных особенностей течения язвенной болезни.

2. Особенностью дисплатикозависимого процесса у лиц 2-ой группы является не активность и степень воспалительного процесса, а начальные дисрегенераторные изменения слизистой оболочки с морфологическими проявлениями хронического слабоактивного антрального, чаще *H. pylori*-негативного атрофического гастрита.

3. У больных с повышенной диспластической стигматизацией приоритетным механизмом язвообразования являются воспалительные изменения с формированием

морфологически поверхностного (неатрофического) *H. pylori*-ассоциированного гастрита.

Литература

1. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. М.: Триада-Х, 1998. 496 с.
2. Голофеевский, В. Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2005. 112 с.
3. Земцовский, Э. В. Диспластические фенотипы и диспластическое сердце. Аналитический обзор. СПб.: Изд-во «Ольга», 2007. 80 с.
4. Коржов, И. С. Особенности заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2007. 23 с.
5. Лебеденко, Т. Н. Клинико-морфологическая характеристика хеликобактер-ассоциированного гастрита у больных с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис.... канд. мед. наук. Омск. 1999, 22 с. Или: дис. канд. мед. наук. Омск, 1999. 157 с.
6. Павлович, И. М. Атрофический гастрит (клиническая и функциональная морфологическая характеристика, факторы риска опухолевой трансформации): автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2006. 46 с.
7. De Paere, A., Devereux, R.B., Dietz, H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 1996. Vol. 62. P. 417 – 426.
8. Ford, A.C., Delaney, B.C., Forman, D., Moayyedi, P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients / A.C. Ford, B.C. Delaney, D. Forman, P. Moayyedi // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Vol. 19. № 2. CD003840.
9. Grahame, R., Bird, H.A., Child, A. The revised (Brighton, 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS) // *J. Rheumatology.* 2000. Vol. 27. № 7. P. 1777 – 1779.
10. Hwang, I.R. и соавт. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in *Helicobacter pylori* infection / I.R. Hwang, T. Kodama, S. Kikuchi, K. Sakai, L.E. Peterson et al. // *Gastroenterol.* 2002. Vol. 23. № 6. P. 793 – 803.
11. Ruggea, M. OLGA staging for gastritis: A tutorial / M. Ruggea, P. Correac, F. Di Mariod, E. El-Omare, R. Fioccaf, K. Geboesg, R.M. Gentah, D.Y. Grahmi, T. Hattorij, P. Malfertheinerk, S. Nakajimal, P. Sipponenm, J. Sungn, W. Weinstein, M. Viethp // *Digestive and Liver Disease.* 2008. Vol. 40. № 8. P. 650 – 658.
12. Sepulveda, A.R. Gastritis, Atrophic / A.R. Sepulveda, G.W. Rutecki, F. Talavera, S. Bank, A.J. Mechaber, J. Katz // <http://www.emedicine.com/med/topic851.htm>. – Article last. updated: Mar., 22. 2006.
13. Sipponen, P. и соавт. Gastritis and gastric cancer: western countries / P. Sipponen, B.J. Marshall // *Gastr. Clin.North Amer.* 2000. Vol. 29. № 3. P. 579 – 592.
14. Sipponen, P. и соавт. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: Application of plasma biomarkers / P. Sipponen, D.Y. Graham // *Scand. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. № 1. P. 2 – 10.
15. Suzuki, H. *Helicobacter pylori*: present status and future prospects in Japan / H. Suzuki, T. Hibi1, B.J. Marshall // *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. P. 1 – 15.