



КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Лазебник Л. Б., Хомерики С. Г.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Хомерики Сергей Германович

E-mail: xomerp@mail.ru

РЕЗЮМЕ

По данным Центрального НИИ гастроэнтерологии, за последние 7 лет количество выявленных доброкачественных новообразований различных органов пищеварительной системы существенно возросло с 449 до 1040 случаев в год. Число злокачественных новообразований при этом сохранилось на прежнем уровне (около 120 случаев в год). У больных, которым проводилось прижизненное гистологическое исследование, злокачественные опухоли органов пищеварения были выявлены в 3,4% случаев, а доброкачественные опухоли в 19,4% случаев. Среди злокачественных опухолей чаще всего гистологически верифицировался рак желудка и рак толстой кишки, без тенденции к снижению за последние 7 лет. Выявление доброкачественных новообразований и других предраковых процессов в этих органах имеет важное значение в плане формирования групп наблюдения для раннего выявления рака. Чаще стала выявляться предраковая патология в тонкой кишке и пищеводе, но если в пищеводе число злокачественных новообразований остается примерно на одном уровне, то в тонкой кишке — оно выросло вдвое.

Приводятся данные мировой и российской статистики по распространенности и смертности от злокачественных новообразований органов пищеварения. Рассматривается роль различных факторов риска развития рака, методы его профилактики и раннего выявления.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, органы пищеварения, факторы риска, скрининг, раннее выявление рака

SUMMARY

The revealing of benign neoplasms of various organs of alimentary system according to the data of Central Institute of gastroenterology during last 7 years was increased from 449 up to 1040 cases per year. The revealing of malignant neoplasms was kept at a same level (about 120 cases per year). The average revealing was appeared to be 3,4% for malignant tumors and 19,4% — for benign tumors among the patients who were enrolled into histological research. Among malignant tumors a carcinoma of the stomach and cancer of a colon were more frequently observed, without the tendency to fall during last 7 years. The revealing of benign neoplasms and other precancerous lesions in these organs is very important value for formation of monitoring groups for early cancer diagnosis. The precancerous pathology in a small bowel and esophagus became more frequent, but if in an esophagus the number of malignant neoplasms remains approximately at same level, in a small bowel — it has grown twice.

The data of global and Russian statistics on prevalence and mortality from malignant neoplasms of digestive system were shown. The role of various risk factors for a cancer development, methods of its prophylaxis and early revealing were surveyed.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2008 год, заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей всех органов пищеварительной системы занимает первое место, существенно опережая соответствующие показатели среди новообразований других органов и систем [30] (табл. 1). Из числа всех, заболевших раком, на органы пищеварения приходится почти 55% больных, а среди всех умерших от рака — почти у 40% был рак органов пищеварения. По числу заболевших раком органов пищеварения в первую тройку входят больные раком толстой кишки, раком желудка и раком печени, тогда как по числу умерших на первое место выходят страдавшие раком желудка, раком печени и толстой кишки. Наиболее эффективны диагностические и лечебные мероприятия при раке толстой кишки, где разница между числом заболевших и умерших составляет более 9%. Наименее эффективны диагностические и лечебные мероприятия при раке поджелудочной железы и желчного пузыря, где разница между количеством заболевших и умерших не превышает 0,2–0,5%. Эти формы рака, вследствие анатомо-физиологических особенностей органов, диагностируются на поздних стадиях, их хирургическое лечение сопряжено с техническими трудностями, а методы химиотерапии разработаны еще недостаточно.

Статистика рака показывает, что в России от онкологических заболеваний ежегодно умирает более 300000 людей. Из них более 100000 в год — от рака органов пищеварения [32]. Смертность от рака органов пищеварения составляет 96,8, причем у мужчин смертность почти в 2 раза выше, чем у женщин (табл. 2). Мужчины чаще умирают от рака желудка, а женщины — от рака кишечника. Смертность мужчин от рака пищевода в 6 раз выше, чем у женщин. Ежегодно в России выявляется 450000 новых онкологических больных. В настоящее время на учете с различными раковыми заболеваниями стоят примерно 2,5 млн россиян.

В России показатели пятилетней выживаемости хуже, чем в экономически развитых странах запада. Объяснением этому служит неэффективность системы онкологической помощи населению. По мнению ведущих онкологов, в стране много недоработок в плане диагностики и лечения рака. Например, известно, что диспансеризация населения не приводит к снижению смертности от злокачественных опухолей, она вообще никак не влияет на смертность. Даже, наоборот, у людей, которым проводили ежегодные флюорографические обследования, повышен риск заболеть раком легкого. Высокий уровень смертности раковых больных характеризует неэффективность первичного звена здравоохранения при выявлении заболеваний на ранних стадиях. В России доля больных, у которых рак был диагностирован на первой — второй стадии, составляет сейчас 47,8%, в то время как в странах Европы более половины всех случаев заболевания

выявляется именно на ранних стадиях. Как следствие в европейских странах уровень пятилетней выживаемости онкологических больных после установления диагноза составляет 55–75%. В России этот показатель в 2010 году составил 51%.

При этом общая смертность от злокачественных опухолей в России снижается на 3,5% в год. По данным Минздравсоцразвития РФ, за девять месяцев 2011 года смертность россиян от рака сократилась на 1,6% по сравнению с аналогичным периодом прошлого года. Это более высокая динамика по сравнению с предыдущим периодом. Так, в 2010 году в среднем по стране умерло от злокачественных новообразований лишь на 0,9% меньше, чем в 2009-м. Если 10 лет назад смертность на 100000 населения была 310,4 заболевших раком в год, то сейчас она составляет 282,2 больных в год. Смертность снизилась, в основном, за счет новых методов лечения рака. На общем фоне увеличения за последнее десятилетие числа онкологических больных в России число больных раком желудка уменьшилось на 16%, пищевода — на 12,6%. Что касается смертности, то она снизилась для рака желудка на 3,6%, что лежит в рамках общеевропейских тенденций [29, 32].

Заболеваемость раком печени в развитых странах в 2000 году составила 12,68 на 100000 населения для мужчин (73270 случаев заболевания) и 5,52 на 100000 населения для женщин (33680 случаев заболевания). В России заболеваемость раком печени для мужчин составила 6,63 на 100000 населения (4555 случаев), а для женщин 4,04 на 100000 населения (3160 случаев) [5]. В период с 2000 по 2004 год смертность от рака печени в России составила 5,69 на 100000 населения у мужчин (4684 случая) и 2,52 на 100000 населения у женщин (3631 случай) [32]. Как видно из сравнения этих данных, количество умерших от рака печени в 2000–2004 годах превысило число заболевших раком печени в 2000 году, а снижение взвешенных показателей смертности не свидетельствует об уменьшении количества заболевших раком печени и связано, вероятно, с естественным приростом численности населения за этот период.

В развитии рака печени существенное значение имеют генетическая предрасположенность, гормональные факторы, химические канцерогены (афлатоксин В1, нитрозамины), оральные контрацептивы, алкоголь. К факторам риска развития рака печени относят: мужской пол, возраст старше 50 лет, наличие HBsAg, HCVAb (независимые факторы риска), HIV, злоупотребление алкоголем, повышенное содержание альфа-фетопротенина, наличие дисплазии гепатоцитов.

Риск развития рака быстро увеличивается с возрастом. Установлены определенные различия в уровне заболеваемости раком — между четвертой и восьмой декадами жизни. Хотя до настоящего времени остаются неизменными возрастные особенности развития того или иного вида рака, в странах Евросоюза прогнозируется существенное



их изменение в ближайшие десятилетия. Это связывают с общим старением населения и с возможностью использования новых эффективных лекарственных средств. Все большее число людей достигает возраста, в котором проблема развития рака выходит на первый план.

Существует достаточно много свидетельств того, что развитие рака можно предотвратить. Некоторые локальные формы рака характерны для определенных ограниченных районов проживания населения [38]. Люди, переезжающие в эти районы, часто приобретают тот же характер онкологической патологии, который характерен для этого региона. В то же время группы людей, ведущих замкнутый образ жизни (религиозные секты), имеют иной спектр онкологической патологии, нежели основная масса населения региона. Хотя причины существования такого районирования онкологических заболеваний не всегда до конца понятны, однако можно утверждать, что примерно в половине случаев развитие рака обусловлено факторами риска, существующими в окружающей среде.

Европейская комиссия по борьбе с раком сформулировала «Концепцию контроля за развитием раковых заболеваний». Концепция противоракового

комитета была сформулирована в виде ряда рекомендаций, выполнение которых во многих случаях может привести к снижению онкологической заболеваемости и смертности от рака.

Первый проект Европейского Кода против рака был составлен в 1987 году. Вторым пересмотр Европейского Кода против рака был одобрен в 1994 году на Комитете Экспертов по изучению рака [14]. В составлении третьего пересмотра Европейского Кода против рака (2003 год) принимали участие более 100 ведущих ученых в области медицины [15].

В основе рекомендаций лежит концепция здорового образа жизни, следование которой дает возможность улучшить состояние здоровья и существенно сократить смертность от рака. Осторожный подход к формулировке рекомендаций обусловлен тем, что ни одна из рекомендаций для уменьшения риска развития рака не должна сопровождаться увеличением риска развития других болезней. Рекомендации Европейского Кода против рака, в случае их выполнения, ведут к улучшению общего состояния здоровья.

Таблица 1

ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ЗАБОЛЕВШИХ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ РАКА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И УМЕРШИХ ОТ РАКА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В 2008 ГОДУ (МИРОВАЯ СТАТИСТИКА) [30]								
орган	количество		мужчины		женщины		всего	
	заболело	умерло	заболело	умерло	заболело	%	умерло	%
пищевод	326245	276007	155400	130526	481645	7,0	406533	5,8
желудок	640031	463930	348571	273489	988602	14,0	737419	10,3
толстая кишка	663904	320397	571204	288654	1235108	17,2	609051	8,2
поджелудочная железа	144859	138377	133825	128292	278684	3,9	266669	3,7
печень	523432	478134	226312	217592	749744	10,8	695726	9,9
желчный пузырь	58375	42949	86828	66638	145203	2,0	109587	1,5
всего	2356846	1719794	1522140	1105191	3878986	54,9	2824985	39,4

Таблица 2

СРЕДНЕГОДОВАЯ СМЕРТНОСТЬ (НА 100000 НАСЕЛЕНИЯ) И СРЕДНЕГОДОВОЕ КОЛИЧЕСТВО УМЕРШИХ ОТ РАКА ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В 2000–2004 ГОДАХ В РОССИИ [32]								
орган	количество		мужчины		женщины		всего	
	количество	смертность	количество	смертность	количество	смертность	количество	смертность
пищевод	5376	6,58	1678	0,99	7054	7,57		
желудок	23900	28,76	17694	11,75	41594	40,6		
кишечник	15826	19,08	19634	12,78	35460	31,86		
поджелудочная железа	6499	4,28	6494	4,28	12993	8,56		
печень	4684	5,69	3631	2,52	8315	8,21		
всего	56285	64,39	49131	32,32	105416	96,8		

Таблица 3

ВЫЯВЛЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ДАННЫМ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОПСИЙНОГО И ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА В ЦНИИГ (2005–2011 ГОДЫ)																
тип опухоли	доброкачественные опухоли								злокачественные опухоли							
год	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	всего	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	всего
орган																
пищевод	15	9	10	15	6	55	22	132	6	1	11	4	4	5	7	38
желудок	370	414	442	509	553	754	712	3754	66	44	55	61	53	62	69	410
тонкая кишка	16	4	9	17	6	25	45	122	3	1	3	3	5	10	14	39
толстая кишка	48	23	58	104	175	206	259	873	55	16	41	30	43	73	44	302
поджелудочная железа	0	1	0	1	0	0	0	2	1	4	0	0	3	0	1	9
желчный пузырь	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	3
печень	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	2	1	0	6
лимфо-пролиферативные заболевания									8	4	8	11	6	2	10	49
всего выявлено новообразований	449	451	519	646	740	1040	1038	4883	142	70	120	110	116	153	145	856
количество обследованных больных	2658	2402	3117	3399	4659	4286	4659	25180	2658	2402	3117	3399	4659	4286	4659	25180
процент выявленных новообразований	16,9	18,8	16,6	19,0	15,9	24,3	22,3	19,4	5,3	2,9	3,9	3,2	2,5	3,6	3,1	3,4

Важно и то, что в этих рекомендациях с самого начала признается право каждого индивидуума на выбор своего образа жизни. При этом некоторые возможности этого выбора, приведенные ниже и снабженные короткими комментариями, ведут к снижению риска развития рака.

Европейские рекомендации по борьбе с заболеваемостью раком предусматривают несколько направлений профилактических мероприятий.

БОРЬБА С ТАБАКОКУРЕНИЕМ

Установлено, что от 25 до 30% случаев смерти от злокачественных опухолей в развитых странах связаны с табакокурением. В основном это касается развития рака легких у курящих. Однако нередко можно найти взаимосвязь потребления табака и у больных, заболевших злокачественными опухолями других локализаций, в том числе и в органах пищеварительного тракта. Многие из заболевших раком пищевода, ротовой полости, желудка, желчного пузыря и поджелудочной железы также являлись курильщиками. Курение является причиной и многих других заболеваний, таких как обструктивный хронический бронхит, ишемическая болезнь сердца, инсульт. Уровень смертности среди длительно курящих в возрасте

периоде от 35 до 69 лет в три раза выше, чем у некурящих.

Эффективность активной политики против курения можно проследить на примере некоторых скандинавских стран и Великобритании, где с начала 70-х годов законодательно были приняты программы борьбы с курением, результатом чего явилось снижение смертности от рака в начале 80-х годов.

БОРЬБА С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

На основании всестороннего исследования, предпринятого Международным Агентством по изучению рака (IARC), установлено неблагоприятное влияние ожирения и снижения физической активности на развитие раковых заболеваний.

Избыточный вес, как выяснено, является одной из основных причин заболеваемости и смертности. После курения это самый важный фактор риска для развития сахарного диабета, ишемической болезни сердца и рака. В большинстве европейских стран распространенность ожирения (под которым понимают увеличение индекса массы тела свыше 30 кг/м²) стремительно нарастает с каждым годом. Избыточная масса тела является фактором, predisposing к развитию рака определенных



локализаций, таких как молочная железа, матка, почки. Для пищеварительной системы это — злокачественные опухоли толстой кишки и пищевода. Причем, для риска развития рака толстой кишки зависимость с увеличением индекса массы тела от 23 до 30 кг/м² носит линейный характер [36]. У мужчин эта зависимость выражена более четко, чем у женщин. Есть доказательства того, что риск развития рака ободочной кишки является высоким независимо от того, развился избыток веса в раннем зрелом возрасте или позже. Существует также определенная зависимость между избыточным весом и развитием рака в нижней трети пищевода или в кардиальном отделе желудка. При индексе массы тела более 25 кг/м² риск развития этой формы рака увеличивается в два раза. Считается, что такая же закономерность существует и для рака желчного пузыря, по крайней мере, у женщин [42, 43].

В Западной Европе с избыточным весом связано около 11% всех раковых образований толстой кишки, 37% аденокарцином нижней трети пищевода и 24% случаев рака желчного пузыря.

БОРЬБА С ГИПОДИНАМИЕЙ

Множество исследований посвящено изучению связи физической активности с риском развития рака. При этом получены очевидные свидетельства того, что некоторые формы регулярной физической активности снижают риск развития колоректального рака (КРР). Протективные свойства регулярной физической активности возрастают при увеличении физической нагрузки, хотя некоторые ограничения приходится вводить для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Регулярная физическая активность, занимающая хотя бы полчаса в день, является необходимой для поддержания нормальной массы тела, особенно у людей, ведущих сидячий образ жизни. Более энергичная физическая активность более предпочтительна в смысле сокращения риска развития рака, причем иногда независимо от того, сохраняется избыточный вес или нет. Поддержание индекса массы тела в диапазоне от 18 до 25 кг/м², здоровая диета и регулярная физическая активность являются профилактикой не только онкологических, но и других заболеваний.

БОРЬБА С ПОТРЕБЛЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ

Среднее потребление спирта на душу населения и преобладающий вид алкогольного напитка сильно варьируют среди стран Европейского союза. Можно выделить три группы стран с учетом культурных традиций употребления спиртных напитков (на Юге пьют вино, в Центральной Европе — пиво, а на Севере — спирт). Однако с ростом коммуникативности населения традиционные схемы употребления спиртных напитков быстро нивелируются (например, увеличивается употребление вина в северных странах, чаще встречаются случаи неумеренного потребления алкоголя, особенно среди женщин) [40].

Существуют убедительные эпидемиологические доказательства этиотропной роли алкогольных напитков в развитии раковых заболеваний ротовой полости, глотки, гортани, плоскоклеточного рака пищевода [12]. Риск развития рака имеет тенденцию к росту с увеличением дозы принимаемого алкоголя, но не имеет нижнего порога, который был бы доказательным.

Прием алкоголя увеличивает риск развития новообразований верхних отделов пищеварительного и дыхательного трактов даже в отсутствие курения табака. Совместное действие этих факторов существенно потенцирует риск развития рака. По сравнению с никогда не курившими и не употреблявшими алкоголь, риск развития рака у пьющих курильщиков выше в десятки и даже сотни раз. Действительно, в случае полного воздержания от курения и потребления спиртных напитков риск развития рака ротовой полости, глотки, гортани и плоскоклеточного рака пищевода в Европейских странах был бы минимальным.

Вероятный канцерогенный механизм действия алкоголя обусловлен, видимо, облегчением проникновения канцерогенов из табачного дыма или диетических компонентов через барьеры слизистой оболочки. Однако не может быть исключено и прямое канцерогенное воздействие ацетальдегида — основного метаболита этилового спирта. Важную роль играет типичная для пьющих людей диета, бедная овощами и фруктами. Ключевым фактором в определении риска развития рака является не тип алкогольного напитка (пиво, вино, водка), а общее количество принимаемого этанола.

Число исследований, посвященных изучению влияния прекращения приема алкоголя на уровень заболеваемости раком пищеварительных органов, невелико. Есть четкие доказательства того, что риск развития рака пищевода снижается более чем на 60% через 10 лет после прекращения приема алкоголя [11]. Для рака других локализаций (ротовая полость, гортань) картина менее ясная. Наиболее отчетливо снижение риска развития рака пищевода отмечено среди людей, прекративших как прием алкоголя, так и курение.

Алкоголь является одним из важнейших факторов риска развития рака печени, чаще через предшествующее развитие цирроза печени. Между тем, имеются исследования, доказывающие роль злоупотребления алкоголем как независимого фактора риска развития рака печени [23]. Механизмы канцерогенного воздействия алкоголя могут включать усиление перекисного окисления липидов с образованием неоаутоантигенов, становящихся мишенями для цитотоксических Т-лимфоцитов. Это способствует развитию окислительного стресса и хроническому повреждению печени. Кроме того, дестабилизация алкоголем клеточных мембран может облегчать проникновение канцерогенов в клетки

печени. Наиболее выраженная взаимосвязь повышенного риска развития рака печени при приеме алкоголя заметна у курильщиков и у людей, инфицированных вирусом гепатита С [46].

Повышенный риск развития КРР отмечен в целом ряде контролируемых исследований, причем подтверждается корреляция с общим количеством принимаемого алкоголя, независимо от вида принимаемого напитка [41]. Анализ результатов многочисленных исследований подтверждает, что критическая доза алкоголя, приводящая к повышению риска развития рака пищеварительных органов, составляет в среднем 20–30 г этанола в день.

ПРАВИЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Роль диеты и пищевых факторов в развитии раковых заболеваний стала объектом серьезного внимания, начиная с 40-х годов прошлого столетия [18]. Изучалось влияние различных диет на процессы химического канцерогенеза, сопоставлялись данные о потреблении различных пищевых продуктов с уровнем смертности от тех или иных раковых заболеваний в ограниченных популяциях [31]. В 1983 году Академия наук США пришла к заключению, что после курения табака диета и пищевые продукты являются самой важной причиной развития рака.

Множество эпидемиологических исследований, проведенных в Европе и Америке, указывает на то, что потребление большого количества фруктов и овощей оказывает выраженное протективное воздействие, предотвращающее развитие раковых заболеваний пищеварительной системы, в частности, развитие эпителиальных опухолей пищевода, желудка, толстой кишки и поджелудочной железы [35]. Более низкие уровни различных форм рака в южных регионах Европы обусловлены сравнительно низким уровнем потребления мяса, животных жиров и большим потреблением рыбы, оливкового масла, овощей, фруктов и умеренным потреблением алкоголя [20].

Снижение риска развития рака и других хронических заболеваний описано для широкого разнообразия овощей и фруктов. Овощи и фрукты содержат большое количество потенциально антиканцерогенных субстанций иногда с взаимосвязанными механизмами действия. При этом точной молекулярной верификации конкретного вещества, ответственного за антиканцерогенный эффект, на настоящее время достичь не удалось. Между тем, неполное понимание механизмов действия не является препятствием для рекомендаций в области общественного здравоохранения. В настоящее время невозможно дать конкретные рекомендации, сколько и каких овощей и фруктов надо принимать, чтобы избежать развития рака. Однако овощи и фрукты следует употреблять всегда, когда это возможно, во время еды и в перерывах между приемами пищи. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения минимальный прием

400 г двух различных видов фруктов и 200 г овощей в день могут обеспечить снижение риска развития рака. Особое внимание следует обратить на страны Центральной и Восточной Европы, где быстрое изменение характера питания в последнее десятилетие уже оказало положительное влияние на уровень смертности от хронических заболеваний.

РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РАКА

Центральный НИИ гастроэнтерологии является самой крупной в России специализированной клиникой для исследования и лечения болезней органов пищеварения. Изучение распространенности предраковых заболеваний, их эффективное лечение и раннее выявление злокачественных новообразований были и остаются приоритетными направлениями деятельности института [3]. По данным ЦНИИГ, за последние 7 лет количество выявленных доброкачественных новообразований пищеварительной системы существенно возросло с 449 до 1040 случаев в год (табл. 3). Возросло и общее число обследованных больных. При этом выявление злокачественных новообразований сохранилось примерно на том же уровне (около 120 случаев в год). У больных, которым проводилось прижизненное гистологическое исследование, злокачественные опухоли органов пищеварения были выявлены в 3,4% случаев, а доброкачественные опухоли в 19,4% случаев. Среди злокачественных опухолей чаще всего выявлялся рак желудка и рак толстой кишки без тенденции к снижению за последние 7 лет. При этом количество доброкачественных новообразований, выявленных в этих органах, за последние годы существенно возросло, что имеет позитивное значение в плане формирования групп наблюдения из больных с предраковой патологией для раннего выявления рака. Чаще стала выявляться предраковая патология в тонкой кишке и пищеводе, но если в пищеводе число злокачественных новообразований остается примерно на одном уровне, то в тонкой кишке — оно выросло вдвое.

КРИТЕРИИ И МЕТОДЫ СКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Раннее выявление и последующая гистологическая верификация таких предраковых образований, как аденоматозные полипы, дает шанс для оперативного лечения с хорошим прогнозом. Существующие тесты на скрытую кровь в кале и возможность проведения колоноскопии с использованием современной эндоскопической аппаратуры существенно облегчает раннюю диагностику КРР.

В рандомизированных исследованиях с ежегодным или двухгодичным скринингом при использовании теста на скрытую кровь было достигнуто снижение смертности от КРР на 16%. При этом был рекомендован скрининговый интервал в 2 года, хотя и ежегодный скрининг признан рентабельным [34].



Альтернативным или дополнительным скрининговым методом является сигмоидоскопия. В ряде исследований была показана более высокая эффективность этого метода по сравнению с тестом на скрытую кровь [45]. Несмотря на накапливающиеся данные о высокой эффективности скрининговых мероприятий по выявлению КРР, большинство населения развитых стран не участвует в программах скрининга [24]. При этом упускается реальный шанс снизить более чем на четверть смертность от КРР. Расчеты по скринингу КРР только по Москве показывают, что в скрининге могут нуждаться 2,7 млн человек, из них с высоким риском — около 300000 человек, со средним риском — 2,4 млн человек. Высокий риск развития КРР подразумевает наличие хронических воспалительных заболеваний кишечника и наследственной отягощенности, средний риск — возраст старше 50 лет и одиночный аденоматозный полип до 1 см после удаления [4]. Ожидаемое по результатам такого скрининга выявление КРР составит не менее 26000 случаев. Одним из важнейших факторов риска развития КРР являются хронические запоры, распространенность которых среди взрослого населения Москвы, по данным популяционного исследования «МУЗА», составила 16,5% [2].

Успехи в раннем выявлении и лечении рака печени пока менее значительны, однако возможность резекции одиночных узлов (до 5 см в диаметре) или трансплантации печени дает шанс благоприятного исхода при раннем выявлении заболевания. Поэтому лицам, инфицированным HCV, рекомендуется проводить ультразвуковое исследование печени с интервалом в 12 месяцев, а при развитии цирроза печени — каждые 6 месяцев.

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ РАКА

Около 18% раковых заболеваний во всем мире ассоциируется с персистирующим воспалением, вызванным вирусной, бактериальной или паразитарной инфекцией. В Евросоюзе эта фракция составляет 10% и, главным образом, относится к четырем видам рака: раку шейки матки, печени, желудка и некоторым лимфопролиферативным заболеваниям. Знания о роли инфекционных агентов в этиологии некоторых раков были получены в последние 30 лет, когда были существенно усовершенствованы методы выявления маркеров хронического инфекционного процесса. В противовес устаревшим представлениям, антибактериальная, противовирусная терапия так же, как и участие в программах вакцинации, представляет собой важнейшее оружие против рака.

ВИРУСЫ ГЕПАТИТА В И С

HCV — главная причина развития рака печени в Европе. Ежегодно в популяции регистрируется 0,4% заболевших раком печени, в группе больных хроническим гепатитом С — 1,2%, циррозом печени — 2,5%. При коинфекции HCV и HBV риск

развития рака печени возрастает до 40,9%. Быстрое прогрессирование рака печени составляет 6–20 лет, среднее — 21–35 лет, медленное — 35–50 лет. Каждый год в странах Евросоюза выявляется около 30000 новых случаев рака печени [13]. Тенденция роста этого заболевания была отмечена во Франции, Германии, Италии. Хроническая инфекция, вызванная вирусами гепатита В или С, сопутствует большинству случаев рака печени в Европе. По данным шести крупнейших Европейских центров, лишь 29% больных с раком печени не имели маркеров вирусов гепатита В или С. Наличие каждого вируса повышает риск развития рака печени почти в 20 раз [22].

Уже более 20 лет прошло после начала использования эффективной вакцины против вируса гепатита В. Некоторые страны Евросоюза (Дания, Финляндия, Ирландия, Голландия, Швеция, Англия) не используют поголовную вакцинацию детей против вируса гепатита В из-за низкой распространенности этого вируса в общей популяции, тогда как в других странах (Бельгия, Франция, Германия) вакцинация достигает 50%. Видимо, назрела необходимость пересмотра национальной политики в отношении повсеместной вакцинации против вируса гепатита В, так как избирательная вакцинация только лишь групп риска является малоэффективной из-за высокого уровня миграции населения, когда наблюдается смешивание популяций с высоким и низким уровнями инфицированности вирусом гепатита В. Инфицирование вирусом гепатита В в молодом возрасте (обычно при половом акте или через инъекционные иглы) как правило приводит к развитию острого гепатита и несет намного меньший риск развития хронического гепатита или рака печени, чем врожденная инфекция или заражение в раннем детстве.

У хронических носителей HBV рак печени может развиваться в нецирротической печени, в то время как при HCV раковая трансформация наблюдается почти исключительно на фоне цирроза. Риск развития рака печени у носителей HBV существенно увеличивается при употреблении пищевых продуктов, содержащих афлатоксин, вырабатываемый грибом *Aspergillus fumigatus*. Инфицирование пищевого зерна этим грибом имеет место в основном в странах Африки и Восточной Азии [16]. Так как HBV содержит ДНК, патогенетические механизмы канцерогенеза складываются из интеграции ДНК вируса в геном гепатоцита с вовлечением ДНК вируса в процессы цис- и трансактивации. Напротив, содержащий РНК вирус гепатита С не способен к интеграции в геном клетки, и в качестве канцерогенных механизмов могут рассматриваться деструкция и регенерация ткани печени. Одним из возможных механизмов канцерогенеза при HCV-инфекции является подавление апоптоза.

HCV-инфекция представляет собой все большую проблему в нескольких областях Евросоюза (Италия, Греция, Испания), особенно, в группах населения, использующих инвазивные процедуры. Вакцина против вируса гепатита С пока еще недоступна, а эффективность лечения пегелированным интерфероном и рибавирином еще недостаточно изучена. Лишь в единичных исследованиях указывается на снижение риска развития рака печени при интерферонотерапии хронического вирусного гепатита С [17]. Применение глицирризина (гликозид из корня солодки), стимулирующего синтез γ -интерферона, показал достоверное снижение развития рака печени. Разрабатываются генные методы терапии рака печени (лекарственная сенсибилизация с использованием «суицидных» генов, иммунотерапия путем трансфера генов лекарственной полирезистентности, генная замена, ангиогенез). Среди антиопухолевых средств особое место занимает цитокиновая терапия, позволяющая стимулировать продукцию антиопухолевых цитотоксических лимфоцитов под воздействием различных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12, γ -ИФН, ФНО- α , ГМКФ).

Профилактика рака печени базируется на проведении вакцинации населения против гепатита В, уменьшении инфицирования HCV и потребления алкоголя, а также модернизации сельского хозяйства с целью предотвращения зараженности зерна афлатоксином [46]. Предотвращение инфицирования вирусом гепатита С должно проводиться путем строгого контроля за использованием донорской крови и широкого внедрения одноразового инструмента для инвазивных медицинских процедур.

HELICOBACTER PYLORI

Инфекция *HP* связана с более чем 6-кратным увеличением риска развития дистального рака желудка [9]. Из 78000 ежегодно выявляемых в Евросоюзе раков желудка около 65% связано с хронической *HP*-инфекцией (при средней инфицированности населения в популяции около 35%).

В механизмах канцерогенного действия *HP* решающую роль играют два момента. Это вмешательство *HP* в процессы окислительного метаболизма, а также обусловленное патогенными факторами *HP* нарушение баланса пищеварительных гормонов, регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки клеток желудочного эпителия [6].

Фиксируясь на клетках поверхностного эпителия слизистой оболочки желудка (СОЖ), *HP* приводит к развитию хронического воспаления, сопровождающегося активацией нейтрофилов с усиленным образованием ими активных форм кислорода. Кроме того, сам *HP* является носителем ферментов, генерирующих активные формы кислорода. Таким образом, желудочный эпителий испытывает повреждающее действие активных форм кислорода как со стороны собственной пластинки, инфильтрированной нейтрофилами, так и со стороны просвета,

где персистирует *HP*. Повреждающее действие активных форм кислорода проявляется на трех уровнях. Усиление перекисидации липидов клеточных мембран ведет к нарушению процессов мембранного транспорта, разрушение составляющих компонентов межклеточного вещества — к дезорганизации соединительной ткани с нарушением ее формирующей функции, а окислительное нарушение структуры ДНК — к усилению апоптоза и возникновению мутаций, что повышает риск развития рака. Наиболее опасно, когда эти процессы развиваются в непосредственной близости от камбиальной зоны слизистой желудка — шеечного отдела желез, который и является местом выраженного окислительного повреждения при хроническом хеликобактерном гастрите. Эрадикация *HP* снимает проявления окислительного стресса в СОЖ и соответственно снижает риск возникновения рака [6]. Установлено также, что эффективная антихеликобактерная терапия ведет к обратному развитию ассоциированных с желудочной слизистой лимфом низкой степени злокачественности (МАЛТ-лимфомы).

Важную роль в раннем выявлении рака желудка могут сыграть методы серологического скрининга атрофического гастрита. Доказано, что уровень пепсиногена-1 в крови и соотношение пепсиногенов 1 и 2 объективно отражают выраженность атрофии СОЖ, которая ассоциирована с развитием кишечного типа рака желудка. Методы серологического скрининга позволяют выявить индивидуумов с высоким риском развития рака желудка даже в популяциях с общим низким уровнем риска развития этого заболевания. Последующее направление таких больных на эндоскопическое исследование и морфологическое подтверждение у них наличия предраковых процессов в СОЖ позволяет эффективно мониторить их состояние и существенно улучшить раннее выявление рака желудка [10, 21].

Разработка новой морфологической классификации хронического гастрита, основанной на интегративном принципе с выделением степени и стадии процесса, помогла существенно повысить эффективность диагностики этого заболевания [44]. Прикладное значение новой классификации очень велико, т. к. она дает в руки врача инструмент для оценки эффективности лечения. Сравнение степени хронического гастрита до и после курса лечения дает лечащему врачу возможность легко определить, удалось или нет снизить выраженность воспалительной реакции в СОЖ. Кроме того, эта система позволяет ориентироваться в отношении прогноза течения заболевания. Чем больше степень воспалительных изменений, тем выше риск развития атрофии. Выделение стадий атрофии позволяет формировать группы риска развития рака желудка. Это напрямую влияет на объем и частоту диагностических мероприятий с целью более тщательного обследования больных с высокой группой риска [1].

Клиническое значение *HP*-ассоциированного хронического гастрита заключается в том, что это



заболевание является начальным звеном в цепи событий, с возрастающей степенью вероятности завершающихся формированием рака желудка. Первые этапы этого процесса чаще всего встречаются в практике врачей общего профиля. На этих этапах еще можно приостановить или существенно замедлить процесс [37]. Согласно аналитическим данным Маастрихтского консенсуса — III (2005), наилучшие результаты канцеропревенции достигнуты в группе больных, у которых эрадикация *HP* проводилась до появления первых признаков атрофии СОЖ [25]. Эрадикация *HP* не только предотвращает распространение атрофического гастрита, но и способствует регрессии атрофии. Проведение рандомизированных контролируемых исследований в Китае — регионе с очень высоким уровнем заболеваемости раком желудка — показало высокую эффективность эрадикации *HP* для снижения заболеваемости [48]. В группе больных, прошедших курс эрадикационной терапии, в течение последующих 7,5 лет наблюдения рак желудка развивался в 1,5 раза реже, чем в группе больных, не получавших антихеликобактерной терапии.

Современная антихеликобактерная терапия с использованием ингибиторов протонной помпы и антибиотиков достаточно эффективна. Конкретные показания и дозировки лекарственных средств регламентируются международными рекомендациями [27]. Другим перспективным направлением является разработка вакцины против *HP*. Хотя механизмы естественного течения *HP*-инфекции и эффективного анти-*HP* иммунного ответа до сих пор не раскрыты, однако при разработке вакцины используются различные методические подходы: выделение бактериальных антигенов *HP*, таких как уреазы, вакуолизирующий цитотоксин (VacA), цитокин-активирующий антиген (CagA), белок-активатор нейтрофилов (NAP).

Таким образом, инфекционные агенты вносят существенный вклад в развитие определенных раковых заболеваний. Вакцины против инфекционных агентов, вызывающих развитие рака, являются наиболее многообещающим средством для предотвращения и даже лечения некоторых раковых заболеваний. В настоящее время приоритетными представляются программы внедрения вакцинации против вируса гепатита В. Высокая стоимость работ по созданию вакцин требует объединения усилий государственных и частно-коммерческих структур, особенно для создания вакцин против вируса гепатита С и *HP*.

РОЛЬ ХЕМОПРЕВЕНТИВНЫХ СРЕДСТВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА

Антиоксиданты

Во всех исследованиях, где изучалось хемопревентивное действие витаминов А, С, Е, β-каротина и селеносодержащих препаратов, они использовались в различных комбинациях друг с другом. Поэтому не представляется возможным оценить

роль каждого из этих микронутриентов в отдельности в качестве средства, снижающего риск развития рака.

Косвенное свидетельство того, что β-каротин предотвращает развитие рака желудка, получено в Колумбии при рандомизированном, контролируемом двойном слепом хемопревентивном исследовании на пациентах с выявленной дисплазией желудочных желез, представляющей очень высокий риск трансформации в раковую опухоль. Биопсии желудка, взятые до начала приема препаратов, сравнивались с биопсиями, полученными от тех же пациентов через 72 месяца. Лечение 30 мг β-каротина приводило к статистически достоверной регрессии предраковых образований [19].

Лишь в одном большом клиническом исследовании, проведенном в Китае, достоверно получено 9% снижение общей смертности и статистически достоверное снижение смертности от рака желудка (21%) при 5-летнем наблюдении за группой больных, комбинированно принимавших β-каротин, витамин Е и селеносодержащие препараты.

Между тем, в клинических исследованиях роли этих витаминов, β-каротина и селеносодержащих препаратов как хемопревентивных средств для предупреждения развития онкологических заболеваний другой локализации (рак легких, меланома кожи) не удалось получить статистически достоверных подтверждений их протективного действия.

Как видно, хемопревентивное действие антиоксидантов наиболее выражено для предупреждения развития рака желудка. Это обусловлено патогенетическими механизмами *HP*-ассоциированного хронического гастрита, предшествующего диспластическим изменениям и развитию рака желудка. Подавление антиоксидантами проявлений окислительного стресса в СОЖ объясняет их высокую эффективность для профилактики именно этой формы рака [49].

Пищевые волокна

Высокое потребление пищевых волокон и хлебных злаков крупного помола связано с более низким риском развития рака толстой кишки и других отделов пищеварительного тракта. Централизованное исследование, проведенное в десяти европейских странах с участием 519978 человек в возрасте от 25 до 70 лет, выявило 1065 случаев КРР. При этом потребление пищевых волокон было в обратно пропорциональной зависимости с количеством случаев КРР. Однако защитный эффект потребления пищевых волокон был больше выражен для левой половины ободочной кишки и в меньшей степени для прямой кишки. Было установлено, что регулярное употребление пищевых волокон в дозе не менее 25 г в сутки, независимо от их происхождения, позволяет уменьшить риск развития КРР на 40% [14].

Между тем, рекомендации об увеличении потребления пищевых волокон нельзя считать универсальными для профилактики КРР, так как эта диета не всегда приводит к статистически достоверному снижению уровня встречаемости колоректальных аденом.

Кальций

В рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном на 913 пациентах, было доказано снижение риска развития аденоматозных полипов толстой кишки при ежедневном приеме 1200 мг кальция. В отношении группы плацебо риск рецидива аденоматозных полипов толстой кишки в группе пациентов, принимавших кальций, составил 0,85, что сопровождалось также уменьшением количества колоректальных аденом. Этот эффект не зависел от первоначального потребления жира или кальция.

В ряде рандомизированных двойных слепых исследований была изучена роль приема кальция в комбинации с антиоксидантами [26] и пищевыми волокнами [8]. В этих исследованиях было выявлено снижение риска развития рецидива аденоматозных полипов толстой кишки, которое, впрочем, не носило характера статистически достоверного. Хотя в целом можно отметить положительную роль кальцийсодержащих препаратов для снижения риска развития КРР, однако на настоящий момент нет достаточных оснований для того, чтобы рекомендовать их широкое использования в качестве хемопревентивного средства.

Нестероидные противовоспалительные препараты

В большом количестве эпидемиологических исследований было выявлено, что длительный прием аспирина или других НПВП снижает риск развития у этих пациентов КРР по сравнению с теми, кто эти препараты не принимает. Рандомизированные клинические исследования подтвердили, что селективные ингибиторы циклооксигеназы (COX-2) эффективно блокируют рост аденоматозных полипов и вызывают обратное развитие существовавших полипов у пациентов с семейным полипозом [47]. В меньшей степени эффект НПВП был выражен при гораздо чаще встречающихся спорадических аденоматозных полипах. Лечение силиндаком не влияло на развитие спорадических аденом, либо дозы, необходимые для достижения эффекта, оказывались токсичными для пациентов.

Таким образом, несмотря на некоторые положительные результаты, подтвержденные при клинических и экспериментальных исследованиях, эффективность НПВП для профилактики КРР

на настоящий момент остается недоказанной. Рекомендации широкого использования НПВП для профилактики КРР, за исключением приема целекоксиба или сулиндака для контроля роста колоректальных аденом у пациентов с множественным семейным полипозом, следует считать преждевременными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция канцеропервенции в гастроэнтерологии во многом повторяет общие подходы к предупреждению развития злокачественных новообразований. Эта концепция предусматривает всестороннее изучение раковых заболеваний органов пищеварения с конечной целью снизить заболеваемость и смертность от рака. Можно выделить несколько этапов воплощения в жизнь этой цели.

Первичная профилактика

Предусматривает выделение факторов риска развития заболевания и поиск средств нейтрализации этих факторов. Это может быть комплекс мероприятий по оздоровлению условий труда и быта населения, особенно в неблагоприятных регионах, создание новых способов предупреждения развития отдельных форм рака, либо предотвращение его прогрессирования на самых ранних стадиях.

Вторичная профилактика

Вероятность успешного лечения повышается, иногда очень существенно, при раннем выявлении рака. В этой связи проведение скрининговых исследований с выявлением предраковых состояний и специфических маркеров, указывающих на возможность наличия различных форм рака у того или иного индивидуума, приобретает решающее значение. Обнаружение признаков рака на доклинической стадии ведет к снижению смертности у этих больных за счет предотвращения метастатического распространения опухоли.

Третичная профилактика

Очевидным способом предотвращения смертности от рака является лечение уже развившейся опухоли. Удивительный прогресс, достигнутый в этом направлении при химиотерапии опухолей гемопоэтической и репродуктивной системы, а в последнее десятилетие также в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей и нейро-эндокринных неоплазий органов пищеварения, позволяют надеяться на появление в ближайшие годы новых эффективных средств борьбы с раком.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л. Б., Бордин Д. С., Хомерики С. Г. с соавт. Хронический гастрит. Методические рекомендации Департамента Здравоохранения города Москвы, 2011. — 34 с.
2. Лазебник Л. Б., Прилепская С. И., Барышников Е. Н. с соавт. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 3. — С. 68–73.
3. Лазебник Л. Б., Хомерики С. Г., Ильченко Л. Ю., Румянцев В. Г. Пути сокращения онкологической заболеваемости в гастроэнтерологии и смертности от рака органов пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 6. — С. 134–41.
4. Парфенов А. И. На пути к снижению распространенности колоректального рака в Москве: от пилотного исследования к скринингу // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — № 3. — С. 3–5.
5. Пасечников В. Д., Чуков С. З. Некоторые вопросы эпидемиологии диагностики и лечения гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 30–37.
6. Хомерики С. Г. Helicobacter pylori — индуктор и эффектор окислительного стресса в слизистой оболочке желудка: традиционные представления и новые данные // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2006. — № 1. — С. 37–46.
7. Bingham SA., Day NE., Luben R. et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study // Lancet. — 2003. — V. 361. — P. 1496–501.
8. Bonithon-Kopp C., Kronborg O., Giacosa A. et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention study. European Cancer Prevention Organisation Study Group // Lancet. — 2000. — V. 356. — P. 1300–1306.
9. Bornschein J., Kandulski A., Selgrad M., Malfertheiner P. From gastric inflammation to gastric cancer // Dig Dis. — 2010. — V. 28, № 4–5. — P. 609–14.
10. Bornschein J., Selgrad M., Wex T. et al. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer // BMC Gastroenterology. — 2012. — V. 12. — P. 10.
11. Bosetti C., Franceschi S., Levi F. et al. Smoking and drinking cessation and the risk of oesophageal cancer // Br J Cancer. — 2000. — V. 83. — P. 689–691.
12. Bosetti C., Levi F., Ferlay J. et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe // Int J Cancer. — 2008. — V. 122. — P. 1118–1129.
13. Bosch F. X., Ribes I., Borrás I. Epidemiology of primary liver cancer // Semin Liver Dis. — 1999. — V. 19. — P. 271–285.
14. Boyle P., Veronesi U., Tubiana M. et al. European School of Oncology advisory report to the European Commission for the «Europe Against Cancer Programme» European Code Against Cancer // Eur J Cancer. — 1995. 31A. — P. 1395–1405.
15. Boyle P., Autier P., Bartelink H. et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003) // Annals of Oncology. — 2003. — V. 14. — P. 973–1005.
16. Bruix J., Sherman M., Llovet J. M. et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference // J. Hepatol. — 2001. — V. 35, № 3. — P. 421–430.
17. Camma C., Giunta M., Andreone P., Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. // J. Hepatol. — 2001. — V. 34, № 4. — P. 593–602.
18. Cannenbaum A. Relationship of body weight to cancer incidence // Arch Pathol. — 1940. — V. 30. — P. 508–517.
19. Correa P., Fonthan ETH., Bravo J. C. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-Helicobacter pylori therapy // J Natl Cancer Inst. — 2000. — V. 92. — P. 1881–1888.
20. Crichopoulou A., Lagiou P., Kuper H., Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2000. — V. 9. — P. 869–873.
21. Dinis-Ribeiro M., Areia M., deVries AC., 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 (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) // Endoscopy. — 2012. — V. 44. — P. 74–94.
22. Donato F., Boffetta P., Puoti M. A. Meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma // Int. J. Cancer. — 1998. — V. 75. — P. 347–354.
23. Durr R., Caselmann W. H. Carcinogenesis of primary liver malignancies // Langenbeck's Arch. Surg. — 2000. — V. 385. — P. 154–161.
24. Fernandez E., La Vecchia C., Gonzalez J. R. et al. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe // Eur J Cancer. — 2005; 41: 430–437.
25. Fock K. M., Talley N., Moayyedi P., et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention // J Gastroenterol Hepatol. — 2008. — V. 23, № 3. — P. 351–65.
26. Hofstad B., Almendingen K., Vatn M. et al. Growth and recurrence of colorectal polyps: a double-blind 3-year intervention with calcium and antioxidants // Digestion. — 1998. — V. 59. — P. 148–156.
27. Hunt R. H., Xiao S. D., Megraud F. et al. Helicobacter Pylori in Developing Countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline // J Gastrointest Liver Dis. — 2011. — V. 20, № 3. — P. 299–304.
28. IARC Handbook of Cancer Prevention; Weight Control and Physical Activity, vol. 6. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2002.
29. IARC. Tobacco smoking and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 83. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2003.
30. Jemal A., Bray F., Ferlay J. et al. Global Cancer Statistics // CA CANCER J CLIN. — 2011. — V. 61. — P. 69–90.
31. Key T. I., Allen N. E., Spencer E. A., Travis R. C. The effect of diet on risk of cancer // Lancet. — 2002. — V. 360. — P. 861–868.
32. La Vecchia C., Bosetti C., Lucchini F. et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975 // Annals of Oncology. — 2010. — V. 21. — P. 1323–1360.
33. Levi F., Lucchini F., Gonzalez J. R. et al. Monitoring falls in gastric cancer mortality in Europe // Annals of Oncology. — 2004. — V. 15. — P. 338–345.
34. Lieberman D. A., Harford W. V., Ahnen et al. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon // N Engl J Med. — 2001. — V. 345. — P. 555–560.
35. Mai V., Hood A., Peters U. et al. Dietary fibre and risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) follow-up cohort // Int J Epidemiol. — 2003. — V. 32. — P. 234–239.
36. Murphy T. K., Calle E. E., Rodriguez C. et al. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study // Am J Epidemiol. — 2000. — V. 152. — P. 847–854.
37. Ohata H., Kitauchi S., Yoshimura N. et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer // Int J Cancer. — 2004. — V. 109, № 1. — P. 138–43.
38. Parkin D. M., Whelan S., Ferlay J. et al. (eds). Cancer incidence in five continents, vol VIII. IARC Scientific Publication №155. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2002.
39. Peto R., Darby S., Deo H. et al. Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies // BMJ. — 2000. — V. 321. — P. 323–329.
40. Popova S., Rehm J., Patra J., Zatonski W. Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries // Alcohol. — 2007. — V. 42. — P. 465–473.
41. Potter I. D., Hunter D. Colorectal cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds): Textbook of Cancer Epidemiology. New York, NY: Oxford University Press. — 2002; 188–211.
42. Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors // Int J Cancer. — 2006. — V. 118. — P. 1591–1602.
43. Randi G., Malvezzi M., Levi F. et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update // Ann Oncol. — 2009. — V. 20. — P. 146–159.
44. Ruggie M., Genta R. M. Staging and grading of chronic gastritis // Human Pathology. — 2005. — V. 36. — P. 228–233.
45. Selby I. V., Friedman G. D., Quesenberry C. P. et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer // N Engl J Med. — 1992. — V. 26. — P. 653–657.
46. Shiratori Y., Yoshida H., Omata M. Different clinicopathological features of hepatocellular carcinoma in relation to causative agents // J. Gastroenterol. — 2001. — V. 36. — P. 73–78.
47. Steinbach G., Lynch P. M., Phillips R. K. et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis // N Engl J Med. — 2000. — V. 342. — P. 1946–1952.
48. Wong B. C., Lam S. K., Wong W. M. et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a High-Risk Region of China. A Randomized Controlled Trial // JAMA. — 2004. — V. 291, № 2. — P. 187–194.
49. Zhang Z. W., Farthing MJG. Helicobacter pylori in gastric malignancy: role of oxidants, antioxidants and other co-factors. In: Helicobacter pylori. Basic Mechanisms to Clinical Cure 2000. Ed. R. H. Hunt and G. N. J. Tytgat. Kluwer Academic Publishers. — 2000. — P. 513–524.