



ПРОФИЛАКТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Максимов В. А.

Межотраслевое научно-техническое объединение «Гранит» Научно-технический центр. Медслужба. г. Москва

PREVENTION OF MALIGNANT NEOPLASM OF DIGESTIVE ORGANS

Maksimov V.A.

Максимов Валерий Алексеевич, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель наук России, академик Российской Академии медико-технических наук, председатель Совета Фонда «Служба крови-людям»

Valery Maksimov, MD, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences, Chairman of the Board of the Foundation "Blood Service to people"

Максимов
Валерий Алексеевич
Maksimov Veleriy A.
E-mail: info1fskl@bk.ru

Резюме

Наряду с ростом общей заболеваемости постоянно растет и онкологическая заболеваемость. Злокачественные новообразования относятся к заболеваниям, приводящим к высокой смертности.

Данная работа охватывает один из важнейших резервов внутренних болезней — гастроэнтерологию. Как известно, главной работой врачей — терапевтов является диагностика и лечение, а второй составляющей их работы является профилактика (первичная, вторичная и третичная) заболеваний и на этой основе — профилактика злокачественных заболеваний. Работа по поиску предраковых заболеваний всегда сложная, поэтому целесообразно создавать группы риска, которые наблюдаются в динамике.

Статья помогает составить программу не только рационального контроля, но и обозначить круг постоянно проводимых мероприятий, заменяющих онкологическую трансформацию наблюдаемой патологии.

Рассматривается роль и психологического состояния больного с точки зрения влияния на онкологический процесс, и роль врачей — терапевта, онколога и психолога на стабилизацию этого процесса и выздоровление онкологического больного.

Ключевые слова: Рак, онкологические заболевания, профилактика: первичная, вторичная, третичная, группы риска, канцерогены, диспансеризация.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 110 (10):4–13

Summary

Along with the growth of the overall disease incidence, the cancer incidence is constantly growing as well. Malignancies are diseases that lead to high mortality.

This work covers one of the most important provisions of internal diseases — gastroenterology.

It is known that the main work of healthcare professionals, therapists, is the diagnosis and treatment, and the second part of their work is prevention (primary, secondary and tertiary) of diseases and on this basis — prevention of malignant diseases.

The search of precancerous diseases is always complicated, so it is advisable to create risk groups, which are observed in the dynamics.

The Article helps to make the program not only of rational control, but also to designate a circle of the activities continuously replacing oncologic transformation of the observed pathology.

The psychological condition of the patient in terms of impact of oncological process is included into the examination, as well as the role of health care professionals — therapist, oncologist and psychologist on the stabilization of the process of recovery and cancer patients.

Keywords: cancer, malignancies, prevention: primary, secondary, tertiary, risk groups, carcinogens, clinical examination.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 110 (10):4–13

Принципы профилактики злокачественных новообразований

Опухоли желудочно-кишечного тракта являются наиболее многочисленными в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Их диагностика и лечение продолжают оставаться актуальной проблемой онкологии.

На современном этапе развития науки борьба с онкологическими заболеваниями складывается из комплекса мероприятий, затрагивающих первичную и вторичную профилактику рака. Кроме того, разрабатываются вопросы и третичной профилактики злокачественных новообразований.

Следует отметить, что в настоящее время большее внимание уделяется уже развившейся болезни, чем предотвращению развития ранних ее стадий, и очень мало — профилактике рака — как фармакологической, так и с помощью рационального питания.

Первичная профилактика рака состоит, прежде всего, в ликвидации или ослаблении воздействия экзогенных канцерогенных факторов и максимально возможном ограничении эндогенных процессов усиливающих влияние канцерогенов на организм человека.

Профилактика рака должна проводиться еще у практически здоровых людей, но особенно она необходима лицам с высоким риском развития рака т.е. у пациентов с предопухолевыми заболеваниями (Х. А. Абисатов, 2007, Ю. Б. Жвиташвили, 2010; В. М. Мерабишвили, 2004, 2011, 2013). Профилактические мероприятия необходимо также проводить онкологическим больным, которые прошли специальное лечение и находятся в состоянии клинической ремиссии.

Первичная профилактика рака осуществляется с помощью санитарно-гигиенических мероприятий по предотвращению воздействия на организм различных канцерогенных агентов — физических, химических или биологических, а также путем коррекции биохимических, генетических, иммунологических и возрастных нарушений в организме человека, что позволит снизить онкологическую заболеваемость более чем на 70% (Т. Н. Попова и соавт., 2008). Наиболее реальная часть этой программы — ликвидация курения. Канцерогены табачного дыма составляют 30% первичных факторов опухолей. Однако решение, казалось бы, простой задачи оказалось вовсе не простым — из-за укоренившихся вредных привычек значительной части населения. Понадобится, видимо, немало времени, чтобы завершить процесс ликвидации курения (В. М. Мерабишвили, 2013).

Очистка и предупреждение дальнейшего загрязнения воздуха, воды, почвы канцерогенными продуктами промышленности (атомной, химической, металлургической, перерабатывающей и др.), продуктами неполного сгорания органического топлива (выбросы тепловых электростанций, автомобильных двигателей и др.) требует перестройки основных отраслей промышленности.

Основное направление вторичной профилактики заключается в активном выявлении злокачественных опухолей на раннем этапе их развития, когда болезнь протекает еще без выраженных

клинических симптомов или даже совершенно бессимптомно, не вызывая у больного тревоги и не побуждая его обратиться к врачу. Сюда же относится наблюдение за больными с предопухолевыми заболеваниями (Ю. Я. Грицман и соавт., 1991; Е. А. Короткевич, 1996;

В. Я. Рыбеко и соавт., 1996; К. К. Далидович, 1996; С. С. Чистяков, 2011; Ed. N. Perry et al., 2006; Verdecchia et al., 2007; P. Correa, M. B. Piazuello, 2012).

Как известно, только при раннем выявлении злокачественного новообразования или при своевременном лечении предопухолевых заболеваний можно предупредить опухолевую прогрессию. Вот почему столь важную роль должно сыграть рациональное формирование групп онкологического риска.

Однако в решении проблемы ранней диагностики и снижения уровня онкологической заболеваемости остаются значительные трудности. Смертность этой категории больных стоит, как известно, на втором месте после сердечнососудистых заболеваний. И она продолжает расти. Отмечается увеличение количества больных раком желудочно-кишечного тракта, легких. Удельный вес запущенных форм на протяжении многих лет составляет 22–25% без тенденции к снижению. Недовольное состояние своевременной диагностики опухолей желудочно-кишечного тракта ставит вопрос о необходимости выявления тех изменений слизистой оболочки, на фоне которых чаще развивается рак. В связи с этим важно целенаправленно подходить к формированию групп повышенного риска с проведением качественной их диспансеризации. Само по себе повышение охвата населения массовыми профилактическими осмотрами без одновременного активного формирования групп повышенного онкологического риска не способно улучшить своевременную диагностику злокачественных новообразований.

По последним данным, наблюдается рост онкологических заболеваний, что связывают с возрастанием в структуре населения лиц пожилого и старческого возраста, усилением влияния неблагоприятных факторов внешней среды, несбалансированным питанием, вредными привычками. Наибольшую вероятность заболеть раком имеют лица старше 40 лет и больные предопухолевыми заболеваниями. Однако если возраст старше 40 лет является общим предрасполагающим к развитию новообразования фактором риска, то предопухолевые заболевания какого-либо органа способствуют развитию злокачественного роста именно в данном органе. Возрастное нарастание частоты рака является результатом суммации во времени внешних и внутренних факторов канцерогенеза, нельзя исключить и генетическую запрограммированность развития неопластического процесса в стареющем организме.

Полагают, что примерно 80–90% всех новообразований возникает под влиянием факторов внешней среды, в первую очередь химических веществ — так называемых канцерогенов. Канцерогенными, т.е. способными вызвать развитие

рака, могут быть и некоторые физические факторы, например УФ-облучение, воздействие радиации (Д. Е. Калинин и соавт., 2014). Широко известен рак кожи у рентгенологов, который теперь, к счастью, практически не встречается (разработаны эффективные меры профилактики). Не вызывает сомнений роль бактерий и вирусов в возникновении некоторых опухолей у животных и, возможно, у человека (В. В. Худoley, 1993; И. Ф. Сейц, 1978; О. Н. Минушкин, В. А. Максимов, 2011; P. Correa, 2011; M. V. Piazuela, 2012). Определенную роль может играть измененный при той или иной патологии состав микрофлоры кишечника.

Интересно, что психические факторы (отрицательные эмоции, длительное нервное напряжение и переутомление, депрессия, даже отсутствие любви и ласки, особенно в детском возрасте) создают тот неблагоприятный фон, который предрасполагает к развитию опухоли. Тяжелая психическая травма в анамнезе больных раком мозга, желудка и пр. отмечалась многими авторами.

Установлено, что рак напрямую связан с внутренним состоянием человека, которое характеризуется беспомощностью, безнадежностью, потерей смысла жизни (О. В. Бухтояров, А. Е. Архангельский, 2007; В. А. Чулкова, 2010, 2014).

Первичная профилактика злокачественных новообразований

В итоговом документе 5-й конференции европейских министров здравоохранения (ноябрь 1996 г.) зафиксировано, что здоровье человека зависит: от образа жизни, характера питания и материального положения — на 51,5%; от наследственности — на 20%; от окружающей среды — на 20%; от качества медицинского обслуживания — на 8,5%.

В борьбе со злокачественными новообразованиями особое внимание должно быть обращено на **первичную профилактику рака**. Мы разделяем оптимизм ведущих онкологов и экспертов ВОЗ, что 50–70% всех раковых заболеваний можно предотвратить.

Здоровый образ жизни и профилактика первичных факторов риска являются наиболее эффективным методом сохранения здоровья населения (Л. М. Житникова и соавт., 2010).

Наблюдения за развитием профессиональных опухолей у человека и множество экспериментов на животных показали, что злокачественные заболевания могут возникать вследствие вредного влияния различных факторов окружающей среды, так называемых канцерогенных агентов.

Комитет экспертов ВОЗ (1979) дал следующее определение понятию «канцероген»: «канцерогеном (физическим, химическим или биологическим) называют агент, способный вызывать или ускорять развитие новообразования, независимо от механизмов его действия или степени специфичности эффекта». Согласно данным Международного агентства по изучению рака, от 60 до 70% всех случаев рака может быть обусловлено воздействием факторов окружающей среды, в первую очередь химических канцерогенов, с которыми человек контактирует не только в сфере производственной

Убедительно доказано, что рак является общим заболеванием всего организма. Злокачественная опухоль обладает системным действием на организм, т.е. затрагивает функцию и структуру всех органов и тканей (В. С. Шапот, 1975).

Проведение санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на устранение пагубного воздействия на организм химических и физических факторов внешней среды, позволит в значительной степени предупредить развитие злокачественных заболеваний. Это составит задачу первичной профилактики.

Второе важное направление в решении проблемы — проведение массовых профилактических мероприятиях по выявлению и лечению предопухольных заболеваний, активному раннему выявлению злокачественных новообразований. Это позволит большинство больных излечить радикально, что и составит вторичную профилактику злокачественных заболеваний (Ю. Я. Грицман и соавт., 1990; Л. Е. Денисов и соавт., 1983; Н. Н. Трапезников, А. А. Шайн, 1992; Е. А. Короткевич, 1996; К. К. Далидович, 1996; В. И. Чиссов, 2012; В. М. Мерабишвили, 2013).

И наконец, наиболее перспективное направление — поиск и применение лекарственных и других средств, предупреждающих возникновение и развитие опухолей.

деятельности, но и в повседневной жизни, при этом доля профессионального рака в удельном весе общей онкологической заболеваемости населения, скорее всего, будет возрастать (Т. Н. Попова, 2008; В. В. Косарев, С. А. Бабанов, 2010; Cancer, IARC, 2008).

По данным Госсанэпиднадзора РФ, в 1996 г. из 148 млн. населения России 109 млн. проживали в условиях неблагоприятной экологической обстановки. При этом в условиях 10-кратного превышения предельно допустимой концентрации (ПДК) вредных для здоровья веществ проживают до 50 млн. россиян, 5-кратного превышения ПДК — до 60 млн. (Ю. Б. Жвиташвили, 2010).

Предупредить воздействие канцерогенных факторов на человека — первоочередная задача, которую ставит перед собой первичная профилактика злокачественных новообразований. Эта профилактика может осуществляться по нескольким направлениям:

1. устранение возможного действия канцерогенных и коканцерогенных факторов, уменьшение их влияния на организм (охрана окружающей среды, совершенствование промышленных технологий и т.д.);
2. повышение устойчивости организма к развитию новообразования путем изменения его реактивности (гормональной, иммунологической, антиоксидантной);
3. своевременное выявление и излечение предопухольных заболеваний и активное наблюдение за группами онкологического риска;
4. общая онкогигиеническая профилактика новообразований, которая заключается в борьбе с вредными привычками (курением,

алкоголизмом) за рациональный образ жизни и питания путем проведения санитарно-просветительской работы;

5. проверка на бластомогенность или мутагенность вновь синтезированных лекарственных средств и пищевых добавок;
6. вакцинация против вируса гепатита В;
7. предупреждение загрязнения пищи канцерогенными веществами (аф-латоксинами, нитрозаминами и т.д.) (А.И. Волегов, 1987; Н.Н. Трапезников, А.А. Шайн, 1992; В.М. Мерабишвили, 2013; Д.Е. Калинин и соавт., 2014; *Cancer, IARC, 2008*).

Появление канцерогенных агентов в окружающей среде в первую очередь связано с деятельностью борьбы за чистоту воздуха, особенно для жителей промышленных городов.

Загрязнение окружающей среды способствует не только возникновению многих соматических болезней и появлению новообразований, но и приводит к рождению ослабленного потомства. Так, установлено, что дети, живущие рядом с оживленными автомагистралями, чаще болеют раком. Если ребенок живет ближе, чем 500 метров от крупных автомагистралей или автобусных станций, риск развития у него злокачественного заболевания увеличивается в 6 раз.

Выявление канцерогенных соединений и повсеместное снижение их количества в окружающей среде, устранение или хотя бы ограничение контакта с ними будет вести к уменьшению заболеваемости и отодвигать время появления злокачественной опухоли (Н.Н. Трапезников, Н.М. Бормина, 1982; В.И. Чиссов и др., 2012; Е.В. Демин, 2013).

В зависимости от природы этиологического фактора, вызывающего развитие злокачественного новообразования, различают: канцерогенез химический; канцерогенез, вызванный физическими факторами (ионизирующим и ультрафиолетовым облучением) и вирусный канцерогенез.

Известно множество химических соединений различных классов, способных вызывать опухоли у лабораторных животных. Очевидно, аналогичное действие они оказывают и на человека. Международное агентство по изучению рака выделяет 4 группы химических веществ, соединений и производственных процессов по степени доказательности канцерогенной опасности для человека: 1) химические вещества с доказанной канцерогенной активностью как в опытах на животных, так и в эпидемиологических исследованиях; 2) химические вещества с доказанным сильным канцерогенным эффектом в опытах на нескольких видах животных при разных путях введения, хотя данные

о канцерогенности этих соединений для человека отсутствуют, выделены две подгруппы: 2А — вероятные канцерогены. 2Б — возможные канцерогены; 3) химические вещества со слабой канцерогенной активностью, вызывающие опухоли у животных в 20–30% случаев в поздние сроки опыта; 4) химические соединения, воздействие которых на человека не связано с канцерогенностью (Н.Н. Напалков и соавт., 1989; В.В. Косарев, С.А. Бабанов, 2010).

К самым распространенным и с наибольшей канцерогенной активностью можно отнести следующие:

1. полициклические ароматические углеводороды (ДМБА): диметилбен-зантрацен, бензпирен, метилхолантрен и др.);
2. гетероциклические ароматические углеводороды (производные акридина и карбазола);
3. ароматические амины (нафтиламин и др.);
4. ароматические азосоединения (производные бензола, толуола);
5. нитрозосоединения (нитрозамины, нитрозогуанидины, нитрозометил-мочевина и др.);
6. природные канцерогены (афлатоксины — токсины, вырабатываемые плесенью, поражающей арахис и др.);
7. прочие (уретан, этионин, СС1, хлорэтиламины, тиацетамид, эпоксиды, лактоны, винилхлорид, пластмассы и др.) (И.Ф. Сейц, 1978; Н.Н. Напалков и соавт., 1989; М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев, 2010).

Канцерогенные вещества при всем разнообразии их химической природы в клетке взаимодействуют с оксигеназной системой детоксикации (система цитохрома Р-450); при этом большинство канцерогенов частично обезвреживается, но некоторые, напротив, становятся более активными.

Как правило, в эксперименте на животных с помощью даже одного класса соединений, например нитрозаминов, можно получить опухоли различных локализаций. Хотя некоторые канцерогены отдают «предпочтение» определенному органу. Так, опухоли мочевого пузыря можно индуцировать ароматическими аминами, рак пищевода и желудка — нитрозаминами, печени — афлатоксином, винилхлоридом и др.

Следует помнить и о трансплацентарном канцерогенезе, результатом которого является появление опухолей у потомства. Причем в результате трансплацентарного воздействия канцерогенного агента опухоли могут развиваться спустя длительный срок. Обнадеживает, что применение некоторых протекторов может препятствовать проявлению как тератогенного, так и канцерогенного действия канцерогенов на плод (В.А. Александров и соавт., 1991).

Вторичная профилактика злокачественных новообразований

Для практического здравоохранения основной проблемой остается вторичная профилактика злокачественных новообразований. Она заключается в комплексе мероприятий по раннему и активному выявлению лиц с начальными стадиями опухолевых и предопухолевых заболеваний, формировании групп повышенного риска, проведении их

диспансеризации и лечения, что будет способствовать предупреждению развития новообразования.

Хотелось бы отметить, что выявление ранних форм рака органов пищеварения возможно только при активном профилактическом обследовании групп лиц, имеющих так называемые факторы онкологического риска. Эффективность такой

Таблица 1
Контингент вновь выявленных больных, поставленных на учет в онкологических учреждениях Российской Федерации в 2005 г. (П.Г. Брюсова, 2007)

Локализация опухоли	Впервые выявленные, абс. число	Стадия заболевания, %			Не установлена, %	летальность на первом году, %
		i-II	III	IV		
Пищевод	6627	22,7	38,9	31,8	2,2	63,2
Желудок	40 801	23,3	38,9	41,8	7,6	54,6
Ободочная кишка	27 484	31,7	33,9	29,6	4,7	35,8
Прямая кишка, анус	22 427	40,9	29,6	25,6	3,9	31,7

профилактики несомненна, хотя далеко не одинакова при разных локализациях опухоли.

Используемые до последнего времени традиционные подходы к диагностике опухолей, основанные на распознавании симптомов заболевания при обращении к врачу самого больного, мало приемлемы для раннего выявления злокачественных новообразований, поскольку в начальные периоды развития опухоль, как правило, протекает бессимптомно или под маской предшествующей хронической патологии желудочно-кишечного тракта. Отсутствие выраженных клинических проявлений новообразования увеличивает период установления правильного диагноза и тем самым отодвигает начало лечения.

В России количество запущенных случаев рака из год в год не уменьшается. (табл. 1) .

Регистрируется поздняя диагностика злокачественных заболеваний органов пищеварения и большое количество запущенных случаев заболевания, что приводит к высокой летальности на первом году с момента установления диагноза, особенно выраженная при раке пищевода (63,2%), желудка (54,6%), ободочной и прямой кишок (35,8 и 31,7%) .

Разрабатываемые в настоящее время методы массового обследования населения ведутся в двух направлениях:

1. активное выявление рака при скрининге (с последующим наблюдением отобранных лиц);
2. обследование больных из групп повышенного риска развития рака органов пищеварения (выявление и лечение предопухолевых заболеваний) .

Существует несколько способов активного выявления новообразований желудка: массовые профилактические осмотры населения с использованием эндоскопического метода исследования, диспансерное наблюдения за больными с предопухолевыми заболеваниями и плановое эндоскопическое обследование по направлению врача. Используются также другие организационные подходы (Ч. Кан и соавт.,1989; Т.Н. Попова и соавт., 2010; Капри А. Д.и соавт., 2012; Ed.N.Perry et al., 2006; Cancer, IARC, 2008) .

Все они предусматривают однократное обследование больших групп людей. При этом нередко обнаруживаются больные с различными заболеваниями желудка, в том числе раком.

Для повышения эффективности профилактических осмотров и уменьшения количества людей, нуждающихся в более углубленном исследовании желудка, обычно используется какой-либо один из доступных для массового

применения метод, например, крупнокадровая флюорография или анкетный метод. Методика предусматривает двухэтапную оценку состояния здоровья обследуемых. На первом этапе выявляются лица, относящиеся к группе повышенного онкологического риска, на втором отобранных лиц подвергают углубленному инструментальному обследованию.

В последние годы ведется поиск новых форм профилактических осмотров.

В практику внедряется специальная анкета, заполняемая всеми обследуемыми лицами, для сбора информации о вредных факторах окружающей среды, характере питания и состоянии здоровья. Анкета в дальнейшем подвергается экспертной врачебной оценке с целью отбора лиц, имеющих клинические признаки заболевания желудочно-кишечного тракта.

Основным недостатком анкетирования (помимо некомпетентной оценки состояния здоровья самим больным) является невозможность выявления рака желудка, протекающего без выраженной клинической симптоматики.

Кроме того, при формировании групп повышенного риска для второго этапа исследования возможны ошибки анкетирования, отрицательную роль играет отсутствие периодичности осмотров (М.П. Вилянский и соавт., 1985;

В. Т. Ивашкин, А. В. Калинин, 1992; Е. В. Демин, В. М. Мерабишвили, 2014) .

На втором этапе проводится специальное обследование лиц, выявленных при анкетном скрининге, с применением современных эндоскопических, рентгенологических и других методов ранней диагностики рака желудочнокишечного тракта, в том числе и определение в крови онкомаркеров (Л.Е. Денисов и соавт.,1983) .

Весьма перспективным является применение гастропанели (с определением пепсиногенов I-II, гастрин-17 и Нр-инфекции), особенно в группах риска (А. Б. Жербун, 2006; О. Н. Минушкин, В. А. Максимов, 2011; В. А. Максимов с соавт., 2011, О. В. Решетников, Т. Г. Оленко, 2012; S. Mizuno, I. Miki, Ishida, et al., 2010; K. Miki, 2011; L. Agreus, E. J. Kuipers et al.,2012; <http://www.biohit.com>.) .

Существует индивидуальный подход в целях выявления онкологического заболевания. Это относится к лицам,

- обратившимся в поликлинику или находившимся на стационарном лечении;
- работающим в детских садах, школах, торговле, пищевой промышленности;
- направляемым на санаторно-курортное лечение, а также на работу;

На третьем этапе проводятся лечебные мероприятия. В последующем осуществляется динамическое диспансерное наблюдение за лицами с выявленной патологией.

В результате проведения массовых обследований населения во многих странах, где рак пищевода и рак желудка являются распространенными заболеваниями, удалось выявлять в большом проценте случаев ранние стадии процесса. Результатом явилось значительное повышение показателей выживаемости. Однако в странах с низкой заболеваемостью раком желудочно-кишечного тракта подобные мероприятия могут быть малоэффективными.

Выявляемость раннего рака желудка при массовом профилактическом осмотре населения составляет всего 0,03–0,05% от общего числа осмотренных (Ч. Кан и соавт., 1989; Н. Н. Трапезников, А. А. Шайн, 1992). По другим данным, частота выявления незапущенных форм рака желудка не превышает 2–6%, а ранние стадии рака желудка диагностируются только у 1,7% (Я. С. Циммерман, 1990). К сожалению, неоперабельный рак чаще обнаруживается у больных, не состоящих на учете по поводу предраковых заболеваний желудка. Следовательно, необходима более эффективная методика отбора больных с предопухолевыми заболеваниями для диспансерного наблюдения.

При проведении гастроскопии в связи с жалобами на заболевание желудка диагноз рака этого органа устанавливается у 1,4% больных, из них только у 0,3% — на ранней стадии (В. Т. Ивашкин, А. В. Калинин, 1993).

Многие авторы (Ю. Я. Грицман и соавт., 1990, 1991; Л. Е. Денисов и соавт., 1983; В. Т. Ивашкин, А. В. Калинин, 1993; Е. В. Демин, 2013) считают, что недостатками профилактических осмотров является их однократность, отсутствие периодичности, узкий выбор обследуемых лиц (по территориальному или профессиональному признакам), необходимость проведения трудоемких диагностических процедур большому количеству практически здоровых людей. Практика доказала малоэффективность дорогостоящих массовых профилактических осмотров населения, особенно лиц до 30 лет (из-за низкой заболеваемости в этом возрасте). Попытки расширить диспансеризацию не привели к улучшению ранней диагностики рака органов пищеварения.

Не случайно возник вопрос о выявлении лиц с так называемым предраковым состоянием, т. е. тех, у кого чаще других возникают злокачественные новообразования органов пищеварения. К данной группе относятся рабочие определенных профессий; лица с отягощенной наследственностью (например, больные полипозом толстой кишки или их родственники); имеющие вредные бытовые привычки (курение, алкоголь); страдающие хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Наибольший процент выявляемости раннего рака желудка отмечен при диспансерном наблюдении за больными с предопухолевыми заболеваниями этого органа. У таких больных при эндоскопическом обследовании рак желудка был обнаружен в 4% случаев, причем у 2,8% больных в ранней стадии (В. Т. Ивашкин, А. В. Калинин, 1993; Е. В. Демин, 2013; *Cancer, IARC, 2008*).

Японскими исследователями разработана эффективная программа скрининга рака желудка. На первом этапе проводится крупнокадровая флюорография желудка в 6–8 стандартных положениях. Такое обследование сразу позволило исключить из дальнейшего наблюдения 86% пациентов. Оставшиеся 14% обследовались с проведением рентгеноскопических и гастрофиброскопических методов с последующей гистологической и цитологической верификацией биоптатов (второй этап). При этом частота выявления рака желудка у лиц в возрасте старше 40 лет достигала 0,15%, в том числе ранняя стадия рака желудка была обнаружена у 44,5%. Отмечено, что именно у лиц старше 40 лет, как мужчин, так и женщин, наблюдается заметный рост заболеваемости раком, который достигает максимума в возрасте 70 лет и старше.

В Японии по программе скрининга рака желудка проводится более 5 млн. рентгенологических и эндоскопических исследований в год. Выявляемость рака желудка при этом составляет 0,12% от всех обследованных и только в 30% случаев диагноз был поставлен в ранней стадии (N. J. Lygidakis, 1989). Снижение смертности в Японии в значительной степени связывают с реализацией программ интенсивного эндоскопического скрининга, что позволило радикально оперировать большинство больных.

Как указывалось выше, при профилактических осмотрах редко выявляется ранняя форма рака желудка. По данным некоторых авторов, частота «раннего рака» в удаленных желудках составила только 8,5% от общего количества больных и 26,2% — от оперированных радикально (М. Г. Виннер и соавт., 1986). По данным U. Burchardt и соавт. (1989), из проведенных 8516 гастроскопий у 6124 больных в раннем периоде рак желудка был выявлен только в 5,9% случаев.

К сожалению, проведение профилактического осмотра в нашей стране зачастую осуществляется формально. Не сформированы группы риска по развитию рака органов пищеварения. Следствием этого является большая запущенность заболевания и низкая выживаемость онкологических больных. Так, в СНГ 5-летняя выживаемость выявленных при скрининге больных раком желудка составила 67,8%, 10-летняя — 64%, 15-летняя — 63% (В. Ф. Левшин, Т. П. Федичкина, 1991).

Как известно, основным критерием эффективности ранней диагностики злокачественных новообразований считаются отдаленные результаты, то есть выживаемость больных или определение процента живых к тому или иному сроку наблюдения. В большинстве случаев в качестве показателя эффективности вычисляют долю больных (в процентах), проживших 5 лет. Выделяют две основные причины низкой эффективности вторичной профилактики рака желудка: первая — слабость диагностической базы общей лечебной сети, вторая — отсутствие стратегии и выработанных организационных форм для вторичной профилактики (В. Ф. Левшин, Т. П. Федичкина, 1991).

Борьба со злокачественными опухолями может быть успешной только при активном выявлении предраковых процессов и ранних форм

рака. Формирование групп повышенного онкологического риска позволило, по некоторым данным (Л.Е. Денисов и соавт., 1983), повысить обнаружение ранних стадий рака желудка до 75%, что более чем в 3 раза превышает процент выявления опухоли при обращении больного за помощью к врачу.

Таким образом, одним из наиболее перспективных путей ограничения контингента населения, подлежащего профилактическому обследованию, является выделение групп высокого онкологического риска. К этим группам относятся лица

с повышенной опасностью возникновения и развития злокачественной опухоли.

Важной задачей практического врача является своевременное, раннее выявление больных с предопухолевыми заболеваниями. Эти лица подлежат диспансерному наблюдению и лечению. При формировании групп риска следует учитывать такие факторы, как возраст, пол, вредные привычки (курение, алкоголь), особенности питания, профессиональные вредности, генетическую и семейную предрасположенность.

Третичная профилактика злокачественных новообразований

Третичной профилактикой считается предупреждение рецидива рака.

Эффективность первичной, вторичной и третичной профилактики рака зависит от уровня противораковой пропаганды и начинается задолго до проведения медицинских осмотров и формирования групп повышенного риска развития рака.

Для этого используются все каналы и формы массовой и информативной пропаганды (радио, телевидение и индивидуальные беседы). Они преследуют следующие цели:

- ознакомление населения с признаками начинающегося онкологического заболевания;
- убеждение населения в необходимости регулярных медицинских осмотров;
- воспитание привычки сознательно следить за состоянием своего здоровья;
- вселение уверенности в успехе излечения при своевременном выявлении рака;

- пропаганда здорового образа жизни, санитарно-гигиенических знаний, служащих основой первичной профилактики рака.

В последние годы показана возможность психогенного индуцирования злокачественного опухолевого роста, который является прочным доминантным состоянием раковой болезни всего организма (О.В. Бухтояров, А.Е. Архангельский, 2007). В профилактике рака большую роль играет отсутствие негативных эмоций, оптимизм и вера в будущее. После хирургического лечения первичной опухоли судьба уцелевших опухолевых клеток во многом зависит от психического состояния онкологического больного, которое может катализировать их уничтожение или перевести в «дремлющее» состояние с длительной ремиссией, а может «разогнать» опухолевый процесс до рецидивирования и метастазирования (С.И. Ялкупт, 2006; Е.В. Демин, В.А. Чулкова, 2008; В.А. Чулкова, Е.В. Пестерова, 2010; Е.В. Демин, В.М. Мерабишвили, 2014; Ed.N.Perry et al., 2006).

Новые принципы профилактики злокачественных новообразований

Одним из наиболее перспективных направлений профилактики рака является возможность предупреждения опухолевого роста путем приема некоторых химических веществ. Надежда возлагается, прежде всего, на антиоксиданты, простагландины, стимуляторы метаболизма циклических нуклеотидов (Н.П. Напалков и соавт., 1989). В некоторых странах (США, Япония, Финляндия) уже проводятся исследования по химиопрофилактике опухолей.

Цель химиопрофилактики — ингибирование процесса канцерогенеза в целом, включая его инициацию, промоцию и даже прогрессию опухолевого роста. Установлено, что при канцерогенезе наблюдается активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и подавление антиоксидательной активности тканей (В.Ю. Куликов и соавт., 1976; И.Г. Салихов, К.Н. Агишева, 1980; Т.С. Морозкина, 1989; С.С. Чистяков, 2011; E. Mazzotti, 2012). Образующиеся при этом в избытке конечные продукты ПОЛ повреждают биомембраны. Защиту клеточных мембран от свободнорадикальной деструкции осуществляют биоантиоксиданты. Поскольку при опухолевом росте свободнорадикальное окисление интенсифицируется, назначение антиоксидантов является патогенетически обоснованным. Тем более что параллельно при

этом наблюдается снижение антиоксидательной активности тканей организма.

Из природных антиоксидантов наиболее хорошо изучено влияние бета-каротина и витаминов А, Е, С, а также тироксина и некоторых других гормонов; из микроэлементов наибольшее внимание уделяется селену, который обладает более мощным антиоксидантным действием, чем токоферол. Селен, входя в состав фермента глутатионпероксидазы, кроме того, принимает участие в обезвреживании перекисей липидов (Н.П. Напалков и соавт., 1989). Из синтетических антиоксидантов особого внимания заслуживают бутилокситолуол, бутилоксианизол.

Важную роль в профилактике рака играет рациональное питание. Даже такая простая мера, как увеличение в диете растительной пищи и сокращение потребления животных жиров, ведет к снижению заболеваемости органов пищеварения.

Мы полагаем, что профилактика злокачественных заболеваний должна проводиться еще у практически здоровых людей, но особо необходима она лицам с высоким риском развития рака, высоким с предопухолевыми изменениями. Нужна она и онкологическим больным, которые прошли курс лечения и находятся в состоянии ремиссии.

При назначении химиопрофилактических препаратов следует стремиться к достижению

следующих эффектов: уменьшение или вообще исключение возникновения опухолей; продление во времени всего процесса развития болезни и особенно периода промоции заболевания, предупреждения или излечения предопухолевых состояний; снижение смертности. Целью химиопрофилактики является также нормализация патологических сдвигов в организме или органах-мишенях, связанных с опухолевым процессом (В. А. Александров, В. Г. Беспалов, 1991; В. М. Мерабишвили, 2011; Е. В. Демин, 2013; Е. Mazzotti, 2012).

Механизм действия химиопрофилактических средств различен. Одни эффективно предотвращают образование канцерогенов в организме (витамин С — образование нитрозаминов), другие участвуют в их метаболической дезактивации с участием цитохрома Р-450. Иными словами, их действие может быть направлено на все стадии канцерогенеза, включающие инициацию, промоцию и прогрессию.

Как известно, инициация — это процесс трансформации нормальной клетки в опухолевую в результате действия канцерогенного фактора любой природы. Для предотвращения этой стадии рака целесообразно усилить процессы, связанные с детоксикацией канцерогенов и их метаболитов, блокировать взаимодействие электрофильных продуктов с макромолекулами клетки и стимулировать процесс репарации ДНК в поврежденных канцерогенами клетках.

К химиопрофилактическим препаратам, ингибирующим инициацию, относят:

1. индукторы конъюгации/бензилизотиоцианат, индол-3-карбинол,
2. индукторы монооксигеназной системы цитохрома Р-450, электрофильные перехватчики/некоторые замещенные олефины, тиосульфаты,
3. антиоксиданты, 2 стимуляторы репарации ДНК.

Ингибиторы инициации могут найти практическое применение, прежде всего как протекторы профессионального рака у лиц, имеющих контакт с определенными канцерогенными веществами.

Фаза промоции заключается в селекции и пролиферации трансформированных клеток, что в итоге приводит к клинической манифестации опухоли. В настоящее время известно много групп химиопрофилактических средств, обладающих антипромоторной активностью. Наиболее известными и перспективными среди них являются агенты, нормализующие процессы дифференцировки клеток. К ним относятся:

1. бета-каротин, витамин А и синтетические ретиноиды, натрия бутират;
2. нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, вольтарен);
3. ингибиторы протеаз (лейпентин, антипаин, эпсилон-аминокапроновая кислота);
4. антиоксиданты (селен, жирорастворимые витамины, каротины, р-метоксифенол, бутилгидроксианизол, биофлавоноиды, в том числе содержащиеся в черноплодной рябине и свекле);
5. антипролиферативные агенты (альфа-дифторметилорнитин);
6. антиэстрогены (тамоксифен);
7. полиамины (путресцин);

8. циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) или ингибиторы фосфоэстеразной активности (теофиллин);
9. иммуномодуляторы (интерферон, в частности, виферон и др. и интерферогены, пептидные препараты тимуса);
10. пептидные биорегуляторы (тканеспецифические олигопептиды, кейлоны);
11. фитоадаптогены (женьшень, золотой корень, элеутерококк);
12. антидиабетические и гиполипидемические препараты (фенфор-мин, мисклерон);
13. кальций и модуляторы его метаболизма (витамин D₃);
14. транквилизаторы (диазепам) (В. А. Александров, В. Г. Беспалов, 1991).

Однако достоверные результаты, включающие рандомизированные исследования на большом контингенте обследуемых, пока опубликованы только по применению антиоксидантов, витаминов, некоторых минеральных элементов, тироксина, половых гормонов.

Показания к назначению химиопрофилактических средств чрезвычайно широки. Они могут найти применение и в период прогрессии опухолей, в частности, как компонент противорецидивной терапии после проведения радикального лечения. В этом случае особо перспективны витамины и адаптогены.

В настоящее время выполняются программы с применением химиопрофилактических средств по лечению предопухолевых заболеваний. Так, в Узбекистане вводится медикаментозная профилактика рака ротовой полости, пищевода.

Существуют официальные препараты для химиопрофилактики рака: ретиноиды (этретинат, изотретинин), альфа-дифторметилорнитин (эфлорнитин), антиэстроген тамоксифен. Фирмой «Ronto» (Финляндия) выпускается комбинированный препарат «Вита-селен», включающий ретинол, альфа-токоферол и селен. Первым отечественным противоопухолевым химиопрофилактическим препаратом является антиоксидант дибунол и эффективный антиоксидантный комплекс витаминов, выпускаемой в Белоруссии, — резистон.

Наиболее перспективными, нетоксичными, более того, необходимыми для нормальной жизнедеятельности организма являются витамины антиоксидантного действия. Например, комплексное применение антиоксидантов (витаминов А, Е, С) повышает устойчивость организма к онкологическим заболеваниям (Т. С. Морозкина и соавт., 1998).

Сюда следует отнести и органопрепараты, в частности, гепатосан, энтеросан, лаеннек и др. (Л. В. Гладских, 1997; А. А. Ильченко, Л. В. Гладских, 2013; В. А. Максимов, 2012, 2013).

От врачей требуется активное внедрение химиопрофилактических средств в клиническую практику. В Белоруссии после чернобыльской аварии особое внимание должно уделяться перенесшим облучение или живущим в зонах повышенного радионуклидного заражения, так как отдаленным последствием хронического воздействия ионизирующего излучения является увеличение частоты рака и лейкозов.

Резкий всплеск заболеваемости раком щитовидной железы, который отмечается уже в настоящее время, связан с чернобыльской катастрофой.

С древнейших времен известно, что большое значение для здоровья человека имеют положительные

эмоции. Постоянно угнетенное состояние духа — почва для рака. Подавление половых инстинктов также способствует повышению заболеваемости раком, особенно раком молочной железы, яичников и предстательной железы.

Заключение

Решение проблемы онкологической заболеваемости во многом зависит от качества диагностики, от раннего и своевременного распознавания злокачественной опухоли. До настоящего времени ощутимого прогресса здесь нет. Когда же появляются клинические симптомы, речь идет уже о запущенных стадиях заболевания, поэтому наиболее перспективным для ранней диагностики представляется выявление рака на доклинических стадиях. Для этого необходимо определить группы риска, в которых нужно проводить прицельное обследование пациентов.

Таким образом, выделение групп риска и проведение скринингового обследования являются

наиболее перспективными для раннего выявления злокачественных новообразований.

От врача-практика требуется главное — выявление предраковых состояний органов пищеварения и, соответственно, их своевременное лечение. Именно это делает возможным не только раннюю диагностику рака, но и предупреждение его возникновения.

Решение всех изложенных вопросов тесно смыкается с проблемой формирования групп повышенного риска по развитию злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абисатов Х. А. Клиническая онкология. — Алматы: изд. «Арыс», 2007. — Т. 1. — 608 с.
2. Александров В. А., Беспалов В. Г. Принципы и перспективы химиопрофилактики рака // Вопросы онкологии. — 1991. — Т. 37. — № 37. — С. 387–393.
3. Бухтояров О. В. Доминантный подход к патогенезу, профилактике и терапии рака / О. В. Бухтояров, А. Е. Архангельский // Вопросы онкологии. — 2007. — Т. 53, № 3. — С. 253–259.
4. Волегов А. И. Устойчивость организма к злокачественным опухолям. — М.: Медицина, 1987. — 240 с.
5. Гладских Л. В. Создание тканевых препаратов на основе гепатоцитов для коррекции функции печени. Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М., 1997. — 31 с.
6. Грицман Ю. Я. Об активном выявлении онкологических больных / Ю. Я. Грицман, Г. А. Франк, Е. Ф. Странадко и др. // Клиническая медицина. — 1990. — № 4. — С. 106–110.
7. Грицман Ю. Я. Пути совершенствования вторичной профилактики злокачественных новообразований / Ю. Я. Грицман, Е. Ф. Странадко, М. А. Хаджиев, И. Н. Батинов // Советская медицина. — 1991. — № 4. — С. 38–40.
8. Давыдов М. И., Ганцев Ш. Х. Онкология: учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 920 с.
9. Далидович К. К. Предраковые состояния органов пищеварения: Формирование групп повышенного риска. — Минск: Технопринт, 1996. — 241 с.
10. Демин Е. В., Чулкова В. А. К 20-летию создания в России первой общественной противораковой организации в рамках международной программы Reach to Recovery // Всеросс. научно-практ. конф. онкологов / Под ред. В. М. Мерабишвили и др., СПб. — 2008. — с. 146–147.
11. Демин Е. В., Чулкова В. А. Современный взгляд на проблему раннего выявления рака // Вопросы питания — 2013. — Т. 59. — № 5. — с. 651–655.
12. Демин Е. В., Мерабишвили В. М. Противораковая пропаганда: Миф или реальность // Вопросы онкологии — 2014. — Т. 60. — № 1. — с. 96–101
13. Денисов Л. Е. Диспансеризация — основной метод своевременного выявления рака желудка / Л. Е. Денисов, В. Д. Володин, С. В. Одинцов // Клиническая медицина. — 1983. — № 4. — С. 33–35.
14. Дерягина В. П., Жуков Г. Ф., Хотимченко С. А. Вопросы питания. — 1993. — № 4. — С. 47–52.
15. Дробышевская И. М., Крысенко Н. А., Океанов А. Е. и др. // Здоровоохранение. — 1996. — № 5 — С. 3–7.
16. Жербун А. Б. Инфекция *Helicobacter pylori*. СПб.: 2006. — 330 с.
17. Житникова Л. М. Методические подходы к системе формирования здорового образа жизни / Л. М. Житникова, М. И. Елистратова, Н. В. Топчий, Ю. В. Власенко // Вестник семейной медицины. — 2010. — № 1. — С. 22–23.
18. Ивашкин В. Т., Калинин А. В. Трудности и ошибки диагностики раннего рака желудка. // Терапевтический архив. — 1992. — № 4. — С. 89–93.
19. Ивашкин В. Т., Калинин А. В. Трудности и пути совершенствования диагностики раннего рака желудка. // Клиническая медицина. — 1993. — № 4. — С. 42–45.
20. Ильченко А. А., Гладских Л. В. Органотерапия в гастроэнтерологии. «Современные способы лечения холестерин-ассоциированной патологии в гастроэнтерологии» // ВХ — Ателье. — 2013. — 88 с.
21. Калинин Д. Е. и соавт. Смертность от злокачественных новообразований населения, проживающего вблизи крупного предприятия атомной индустрии // — 2014. — Т. 60, — № 1 — с. 41–46.
22. Каприн А. Д. и соавт. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А. Д. Карпина, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М. — 2012. — 231 с.
23. Короткевич Е. А. Состояние и перспективы оказания онкологической помощи в Белоруссии // Здоровоохранение Белоруссии. — 1996. — № 3 — С. 3–5.
24. Косарев В. В., Бабанов С. А. Профессиональные болезни: учебник / В. В. Косарев, С. А. Бабанов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 368 с.
25. Куликов В. Ю., Казначеев В. П., Колесникова Л. И., Молчанова Л. П. Перекисное окисление липидов эритроцитов человека при различных патологических состояниях. // Вопросы мед. химии. — 1976. — Т. 22, вып. 5. — С. 617–620.
26. Левшин В. Ф., Федичкина Т. П. О вторичной профилактике рака желудка. // Вопросы онкологии. — 1991. — Т. 37. — № 1. — С. 69–73.

27. Максимов В. А., К. К. Далидович, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов, В. А. Неронов // Современная терапия заболеваний органов пищеварения — М.: ИТ «Адамант», 2011. — 712с.
28. Максимов В. А. Патология гепато-билиарной системы и билиарная недостаточность // М. Изд. «Адамант», — 2013—495с.
29. Мерабишвили В. М. Рак желудка эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология: избранные лекции/ Ред. С. А. Тюлиндин, В. М. Моисеенко. СПб.— 2004.— с. 433–442.
30. Мерабишвили В. М. Онкологические службы Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2010 год, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Ежегодник Популярного ракового регистра (№ 17) / Под ред. Ю. А. Щербука и А. М. Беляева.— СПб.— 2011.— 336 с.
31. Мерабишвили В. М. Аналитическая эпидемиология рака желудка // Вопросы онкологии.— 2013.— Т. 59.— № 5 — с. 565–570.
32. Минушкин О. Н., Максимов В. А. Хронический гастрит (представление, диагностика, лечение) // Методическое пособие.— 2011.— 31с.
33. Морозкина Т. С., Далидович К. К. Питание в профилактике и лечении рака.— Минск: ООО «Дэбор», 1998.— 352 с.
34. Напалков Н. П. Общая онкология: руководство для врачей. / Под ред. Н. П. Напалкова.— Л.: Медицина, 1989.— 648 с.
35. Опухоли пищеварительного тракта. Учебное пособие / Ред. С. С. Чистяков. М.— 2011.— 200с.
36. Решетников О. В., Опенко Т. Г., Симонова Г. И. и др. Риск развития рака желудка в зависимости от серологических маркеров атрофического гастрита: популяционное исследование // Вопр. онкол.—2012.— Т. 58.— с. 644–648.
37. Рыбеко В. Я. Патогенетические основы разработки систем для скрининга злокачественных новообразований / В. Я. Рыбеко, Н. А. Григорович, П. Н. Михалевич, А. З. Круглый // Здравоохранение Беларуси.— 1996.— № 3.— С.27–31.
38. Салихов И. Г., Агишева К. Н. Перекисное окисление липидов и его значение в патологии внутренних органов. // Казан. мед. журнал.— 1986.— № 3.— С. 200–203.
39. Сейц И. Ф. Биохимические и молекулярно-биологические исследования в решении онкологических проблем // Вопросы онкологии.— 1978.— Т. 24.— № 1.— с.21–23
40. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / Ред. В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. М.— 2012 г.—240с.
41. Трапезников Н. Н. Онкология: Учебник / Н. Н. Трапезников, А. А. Шейн // М.: Медицина, 1992.— 400 с.
42. Трапезников Н. Н., Бармина Н. М. О профилактике злокачественных опухолей // Терапевтический архив.— 1982.— № 8.— С. 4–8.
43. Худoley В. В. Эволюция, экология и рак // Экспериментальная онкология.— 1993.— Т. 15.— № 2.— С. 3–8.
44. Чиссов В. И. Злокачественные новообразования в России в 2005 г. (заболеваемость и смертность) / Ред. В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова.— М., 2007.— 252 с.
45. Чулкова В. А., Пестерева Е. В. Клинико-психологические аспекты в онкологии // Вестн. СПбГУ.— 2010.— Вып.1.— Сер:12.— с.91–100.
46. Чулкова В. А., Е. В. Пестерева Врач и медицинский психолог: взаимодополняющие подходы при оказании психологической помощи онкологическому пациенту // Вопросы онкологии —2014.— Т. 60.— № 2.— с. 94–98.
47. Шапот В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста / В. С. Шапот.— М.: Медгиз, 1975.— 304 с.
48. Ялкупт С. И. Профилактика опухолей / С. И. Ялкупт.— М.: Книга плюс, 2006.— 452 с.
49. Agreus L., Kuipers E. J., Kupeinskas L. et. al. Rationale in diagnosis and sekreening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers // Scand.J Gastroenterol.— 2012.— Vol.47.— P. 136–147.
50. Burchardt U., Schmidt C., Sommerfeld R. Ergebnisse endo-skopischer und bioptischer Ulkus — und Karzinomdiagnostik des Megens unter dem Aspekt der Qualinotssicherung // Z. Klin. Med.— 1989.— Bd. .— № 16.— S. 1389–1391.
51. Cancer incidence in five continents. Vol. IX // IARC. Sei. Publ. № 160.— 2008,— 837 p.
52. Correa P. Piazuelo M. B. The gastric precancerous cascade// J. Dig. Dis.— 2012.— vol. 13 — p.— 2–9. «Каскад Корпеа».
53. Ed. N. Perry et. al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, Forth edition / Ed N. Perry et. al.— L uxembourg.— 2006.— 416 p.
54. Lygidakis N. J. Gastric cancer. // Hepato-gastroenterology.— 1989.— Vol. 36.— № 1.— P. 2–6.
55. [http:// www. Biahit. Com](http://www.Biahit.Com)
56. Mazzotti E., Cappellini Y. C.A., Buconovo S. et. al. Treatment -related side effects and quality of live in cancer patients // Ibid.— 2012- Vol.20.— № 10.— p.2553–2557
57. Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-Helicobacter pylori Ig G antibody and serum pepsinogen levels — «ABCD method» // Proc. Jpn. Asad. Ser. Biol. Sci.— 2011.— Vol.87.— P. 405–414
58. Mizuno S., Miki I., Ishida T. et. al. Prescreening of a highrisk group for gastrie cancer by serologically determined Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis // Dig Dis Sci.—2010.— V. 55.— p. 3132–3127
59. Verdecchia et. al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–2002 period analysis of Eurocare — 4 data // Lancet Oncol.— 2007.— Vol. 8 (9) .— p. 784–796.