

**С.А. Курилович, О.В. Решетников, С.А. Кротов, В.В. Кротова,
Е.Д. Пыленкова**

СИНДРОМ ДИСПЕПСИИ: ОТ ИЗУЧЕНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИИ К КАНЦЕРПРЕВЕНЦИИ

НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск
ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск

В статье суммированы многолетние результаты эпидемиологического изучения синдрома диспепсии в нескольких популяциях Сибири (городское население Новосибирска, коренные жители Якутии, Тывы, Чукотки). Всего обследовано 1022 взрослых, 596 детей и подростков, в т.ч. 59 семей. Оценена распространенность, факторы риска диспепсии, связь с *Helicobacter pylori*-инфекцией (HP) и ее цитотоксическими (CagA-позитивными) штаммами, уровней пепсиногена I и гастрин-17 сыворотки крови для неинвазивной диагностики фенотипа гастрита. Показана высокая *Helicobacter pylori*-инфицированность населения разных регионов Сибири (70-85%), с 60% и выше представительством цитотоксических штаммов. Показана связь CagA-позитивности с синдромом диспепсии и симптомами гастроэзофагеального рефлюкса, внутрисемейный характер переноса инфекции через мать и sibсов. Показана недостаточная чувствительность европейской тест-системы для диагностики HP-инфекции среди коренного населения Сибири и преимущества тест-систем для ИФА HP-антител на основе рекомбинантных HP-белков. Установлено сходство распространенности и факторов риска диспепсии у подростков и взрослых, но отличия в разных популяциях. Среди коренного сельского населения Якутии выше, чем среди европейского населения Новосибирска, распространенность диспепсии (30,8% против 22%), CagA-позитивности HP (84% против 56,4%) и атрофического гастрита тела желудка (25,6% против 10,1%), при более низком среднем уровне пепсиногена (51,8% против 94,4%) и кислотозависимых симптомов (9,6% против 15,4%). Делается вывод о пригодности и необходимости неинвазивной диагностики атрофического гастрита (по крайней мере у диспептических пациентов) с помощью модифицированной гастропанели (с включением тест-системы «ХеликоБест-антитела» на основе рекомбинантных белков) для формирования в популяциях групп риска рака желудка и его профилактики (канцерпревенции).

Ключевые слова: диспепсия, *Helicobacter pylori*, цитотоксические штаммы, атрофический гастрит, неинвазивная диагностика, Пепсиноген I, гастрин-17, канцерпревенция

Синдром диспепсии определяется как симптомокомплекс, включающий боли и дискомфорт в эпигастрии (чувство переполнения, тяжесть, быстрое насыщение), отрыжку, изжогу, тошноту, рвоту. Диспепсия не является диагнозом, но позволяет заподозрить заболевание верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Подобные симптомы диспепсии могут быть связаны как с функциональной диспепсией (ФД), так и органическими причинами (язвенная болезнь, гастрит, рак и др.).

Несмотря на кажущуюся банальность проблемы, интерес к ней не только не снижается, но даже растет. Этому есть несколько причин. Во-первых, распространенность диспепсии достаточно широко варьирует в разных странах (от 13 до 86%), хотя различия могут быть связаны не только с географическими зонами, но и методологией исследований [1].

Во-вторых, синдром диспепсии все чаще связывают с *Helicobacter pylori* (HP) инфекцией, в т.ч. с CagA-позитивными (цитотоксическими) штаммами.[2]. Теоретически HP может вызывать диспепсию вследствие ряда механизмов: нарушение желудочной моторики и желудочной секреции, гладкомышечная дисфункция, повышенная проницаемость слизистой, повышенная висцеральная чувствительность и дисфункция центральной нервной системы, изменения в энтеральных нейронах, высвобождение цитокинов в результате воспаления в слизистой и др. [3].

CagA ген, являющийся маркером цитотоксичности и отвечающий за выработку так называемого CagA белка, содержит значительная часть штаммов *H. pylori*. Установлено, что эти штаммы (CagA+) увеличивают риск развития дистального рака желудка. [4,5]. Консенсус Маастрихт-3 (2005) ультимативно относит диспептические

симптомы (наряду с пептической язвой, раком желудка, мальтимфомой и повышенной уязвимостью к НПВП и салицилатам) к «дьявольским», отнюдь не безобидным проявлениям инфекции.

Сибирь до недавнего времени оставалась белым пятном в отношении эпидемиологии *HP*, в то время как давно были известны распространенность и темпы нарастания инфицированности с возрастом в развитых и развивающихся странах [1].

В-третьих, частота развития рака желудка в исследовании Wong B.C.Y. (2004) у лиц с ФД оказалась выше, чем при ЯБ и полипах желудка (4,7 – 3,4 – 2,2, $p < 0,01$). При этом риск рака желудка (OR) в исследовании «случай-контроль» оказался 2,5 при наличии серопозитивности по IgG *HP*, 4,1 – при наличии CagA и 16 – при инфицировании CagA – позитивными штаммами и наличии семейной отягощенности по раку желудка.

Поэтому и Европейский консенсус (Маастрихт-3, 2005) и Трансатлантик-Тихоокеанский саммит (2004) достаточно единодушно рекомендуют у лиц с диспепсией тестирование *HP*-инфекции и ее эрадикацию в странах с высокой распространенностью *HP*-инфицирования, поскольку между распространенностью в популяциях *HP*-инфицирования и рака желудка найдена прямая связь.

Канцерогенный эффект *HP* реализуется через каскад морфологических изменений слизистой желудка от антрального гастрита к атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии (неоплазии), отдельные этапы которого занимают разные промежутки времени. В целом риск рака желудка у *HP*-инфицированных в 6-8 раз выше, чем у неинфицированных, а лица с диспепсией и атрофическим гастритом попадают в зону риска [7].

В последние годы для диагностики фенотипа гастрита (язвенного, ракового и аутоиммунного) предложена т.н. «Гастропанель», включающая иммуноферментный анализ антител к *HP* (IgG), пепсиногена I (PGI) и гастриина-17 (G-17). Основой для использования «Гастропанели» служит функциональная гетерогенность отделов желудка: в антральном отделе продуцируются гастрины (т.ч. основной G-17) и PG II, а в теле желудка – PGI и PG II. Соответственно, при прогрессировании атрофии тела желудка будет наблюдаться снижение продукции PGI (в т.ч. его концентрации в крови), а при мультифокальном гастрите – снижение PGI при нормальных или повышенных значениях G-17. При сравнении с морфологическими данными панель показала достаточную чувствительность и специфичность в исследованиях разных стран [8, 9].

Таким образом, изучение синдрома диспепсии, особенностей *HP*-инфицирования и его исходов представляет большой как научный, так и практический интерес в плане разработки популяционных мероприятий по профилактике рака желудка.

При этом для каждого региона необходимо знать уровень инфицирования населения, распространенность цитотоксических штаммов, ассоциации инфекции с клинической симптоматикой. Особый интерес вызывает распространенность в популяции «ракового» фенотипа гастрита.

Материалы и методы исследования

Проблемой диспепсии лаборатория гастроэнтерологии НИИ терапии СО РАМН занимается более 10 лет. Первый шаг сделан во время выполнения программы ВОЗ МОНИКА*, когда в качестве ее факультативного фрагмента выполнено первое в России эпидемиологическое исследование диспепсии и факторов ее риска, включавшее стандартный опрос на выявление диспепсии, привычек питания, курения и потребления алкоголя. Обследована репрезентативная выборка населения 25-64 лет (жителей Октябрьского района, который считается типичным для г.Новосибирска), сформированная методом случайных чисел по избирательным спискам, с одинаковым представительством возрастных деkad. Выполнен ИФА антител к *HP* (IgG) (Pyloriset-New EIA-G, Orion Diagnostica, Финляндия). В последующем, с появлением тест-системы, созданной ЗАО «Вектор-Бест» («ХеликоБест-антитела») для выявления общих (IgG, IgA, IgM) антител к CagA белку, выполнено и это тестирование в случайно отобранной *HP*-позитивной группе. В этой тест-системе в качестве антигена на подложке и в конъюгате с пероксидазой хрена использован рекомбинантный CagA белок, что определяет ее высокую чувствительность и специфичность.

Параллельно синдром диспепсии и *HP*-инфицированность изучены среди подростков четырех школ того же Октябрьского района. Кроме того, в рамках Программы изучения здоровья семей, случайным образом выбранных в одном из районов города, обследовано 59 семей, преимущественно полных, с 1-2 или 3 детьми.

В 2003-2005 гг. в рамках международной программы НАРПИЕ* (факультативный фрагмент) выполнено второе эпидемиологическое исследование диспепсии с включением более старшей возрастной группы (45-69 лет), по аналогичной программе.

* Научный руководитель Программ – академик РАМН Ю.П. Никитин, Ответственный исполнитель – д.м.н., профессор С.К. Малютин

Особый интерес представляла инфицированность коренного населения Сибири. В предшествующие годы (в пилотных исследованиях) изучена серопозитивность в отношении *HP*-инфекции образцов крови коренных жителей Ханты-Мансийска, Тывы, Якутии и Чукотки. В 2005 г. в экспедиционных условиях (при грантовой поддержке РГНФ) по аналогичной программе выполнено сплошное исследование коренного населения двух поселков Горного улуса Республики Саха (Якутия).

Все исследования выполнялись с соблюдением всех этических норм и с информированного согласия респондеров.

Объем обследованных выборок населения представлен в *таблице 1*.

В подвыборках городского населения Новосибирска (168 человек) и коренных жителей Якутии (108 человек) проведена неинвазивная диагностика фенотипа гастрита с использованием «Гастропанели» (Biohit, Финляндия), включающей ИФА IgG *HP*, пепсиногена I (PGI) и гастрин-17 (G-17). Уровень (PGI) < 25 мкг/л считали маркером атрофии слизистой тела желудка, базальный уровень G-17 < 3,5 пмоль/л — маркером атрофии антрального отдела [10].

Сопоставление с морфологическим состоянием желудка к настоящему времени проведено только для коренных жителей Якутии.

Результаты исследований и их обсуждение

Распространенность синдрома диспепсии у жителей Новосибирска (26% в возрастной группе 25-64 года и 22% в возрасте 45-69) оказалась сравнимой с приводимой для США, Испании, Норвегии [11].

Распространенность диспепсии среди подростков 14-17 лет почти не отличалась от обнаруженной у взрослых (20-25%). Сходной оказалась и связь диспепсии с неправильным «стилем» питания (еда всухомытку, нерегулярный прием

пищи и др.), $p < 0,001$. У взрослых наиболее тесная связь оказалась с уровнем социального стресса ($p < 0,00001$).

Распространенность диспепсии у коренных сельских жителей Якутии в возрасте 45-69 лет составила 30,8%, т.е. оказалась выше, чем у жителей Новосибирска. Различий в зависимости от пола не отмечено. Однако у лиц с диспепсией чаще выявлялись симптомы гастроэзофагеального рефлюкса (54,4 против 20,3%, $p < 0,001$), при этом частота кислой изжоги и отрыжки (один раз в неделю и чаще) оказалась ниже, чем у жителей Новосибирска (9,6% против 15,4%).

Инфицированность взрослого населения г. Новосибирска сравнима с приводимой для развивающихся стран, достигая 92% (в среднем 88,4%) [12]. Обследование случайных выборок нескольких популяций Сибири, живущих в разных географических широтах (Тыва, Чукотка, Якутия, Ханты-Мансийск) подтвердила такую же высокую распространенность *HP*-инфицирования.

Инфицирование населения, к сожалению, начинается в раннем детском возрасте, достигая 33,3% к 10 годам и 54,5% — к 16-летнему возрасту, в связи с чем можно предполагать широкую распространенность в популяциях Сибири атрофических гастритов и дистального рака желудка, частота которого в цивилизованных странах с низким уровнем и более поздним возрастом инфицирования неуклонно снижается. Семейный скрининг показал, что основным источником инфицирования детей является семья, а в ней — мать и старшие сибсы. Так, у инфицированных матерей дети инфицированы в 57% случаев, в то время как у неинфицированных — только в 17% ($OR = 5,96$, $p = 0,0001$). В то же время инфицированность отцов не имела существенного значения ($OR = 0,62$, $p = 0,68$). Большая частота инфицирования младших детей отмечена среди проживавших в неблагоустроенных квартирах ($p = 0,009$).

Таблица 1

Группы обследованных для изучения синдрома диспепсии и *HP*-инфекции

Выборка	Объем выборки	Возрастной интервал
Жители Октябрьского района г. Новосибирска	438 218 (м), 220 (ж)	25-64
Жители Октябрьского района г. Новосибирска	168 84 (м) 84 (ж)	45-69
Подростки 4 школ Октябрьского района г. Новосибирска	404 175 (м) 229 (д)	14-17
Дети, лечившиеся в детском отделении	107 37 — БОП, 70 — другие	5-14
Коренные сельские жители Р. Саха (Якутия), Горный улус	131	45-69
Семьи	59 (201 человек) в т.ч. 85 детей и подростков	31-60 для родителей 5-16 для детей
Коренные жители Тывы	112	25-64
Коренные жители Чукотки	57	25-64
Всего		5-69

HP-инфицированность взрослого населения оказалась не связанной с основными диспептическими симптомами, в то время как *HP*-позитивные дети достоверно чаще жаловались на изжогу ($p < 0,013$) и чаще имели гастроэнтерологические диагнозы ($p < 0,007$). Дети, родители которых имели язвенную болезнь (26,4%), значительно чаще имели не только изжогу, но и абдоминальные боли и были гораздо чаще *HP*-инфицированными, что позволяло предполагать внутрисемейную циркуляцию цитотоксических штаммов.

CagA-позитивность во всех обследованных группах была схожей (около 60%) (Таблица 2).

Таблица 2

Распространенность *HP*-инфицирования и CagA-принадлежности в различных возрастных группах

Группы (возраст)	n	HP (-)	HP (+)	
			CagA (+)	CagA (-)
Взрослые (25-64)	175	51	72 (58,1%)	52 (41,9%)
Подростки (14-17)	404	180	142 (63,3%)	82 (36,7%)
Дети (5-14)	107	61	30 (65,2%)	16 (34,8%)

При обследовании семей подтвердилось первичное предположение о циркуляции в семьях цитотоксических штаммов. CagA-принадлежность инфицированных матерей и детей совпала ($p=0,01$, OR=5,3, 95%CI= 1,2-24,6), как и у sibсов. Связи *HP*-инфицированности и CagA-принадлежности отцов с инфицированностью детей не выявлено.

Сопоставление частоты диспептических симптомов среди *HP*-негативных и *HP*-позитивных лиц (с учетом CagA-принадлежности) показало

большую частоту эпигастральной боли, отрыжки, тяжести в желудке после еды (но не достигавшую достоверности отличия) у CagA-позитивных лиц, а изжога была достоверно более частым симптомом ($p<0,055$). В целом диспепсия при CagA-позитивности оказалась существенно выше, чем при CagA-негативности ($p = 0,034$), а риск диспепсии в 2,5 раза выше, чем в у *HP* (-) и *HP* (+), но CagA (-) лиц ($p=0,01$; OR=2,5, 95%CI 1,2-2,5).

У серопозитивных по CagA-белку подростков достоверно чаще отмечены кислотозависимые симптомы: изжога, кислая отрыжка и эпигастральные ночные боли ($p < 0,008$; 0,04; 0,01 соответственно), что, вероятнее всего, связано с большей кислотной продукцией. Действительно, средний уровень сыровоточного PGI, который коррелирует с продукцией соляной кислоты, оказался выше у *HP*-инфицированных подростков, преимущественно за счет CagA-позитивных лиц (92,2 мкг/л против 69,4 мкг/л у *HP*-негативных). Доля подростков с уровнем сыровоточного PGI выше 100 мкг/л составила 41,5% при CagA-позитивности, против 22,2% при CagA-негативности и только 8% при отсутствии *HP*-инфицирования.

Распределение концентраций PGI было правильным, но обращал на себя внимание довольно большой процент лиц в зоне низких значений (Рис. 1).

Уровень PGI у коренных сельских жителей Якутии оказался существенно ниже, чем у жителей Новосибирска (51,8 мкг/л против 94,4 мкг/л, $p < 0,01$), а содержание G-17 не различалось (15,2 пмоль/л и 11,3 пмоль/л). Доля лиц с низким уровнем PGI (< 25 мкг/л) составила в среднем 11,3%, причем среди женщин в 2 раза выше, чем среди мужчин. (15,5% против 7,1% у мужчин). Уровень PGI не различался у лиц с диспепсией и без нее,

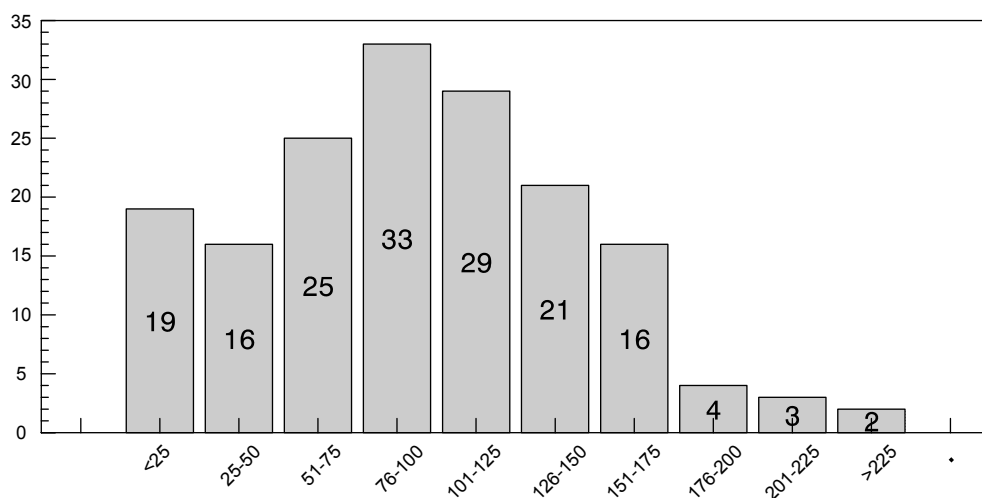


Рис. 1. Распределение уровня пепсиногена у жителей Новосибирска 45-69 лет (мкг/л)

Таблица 3

Уровень пепсиногена I у лиц с диспепсией и гастрозофагеальным рефлюксом

	Диспепсия (+)	Диспепсия (-)	ГЭР (+)	ГЭР (-)
Мужчины	106,8±12,6	94,1±5,4	129,9±9,4	88,0±6,3*
Женщины	101,6±8,1	81,6±7,6	104,4±10,7	85,7±6,6
Всего	103,9±7,1	88,3±4,6	117,2±7,4	86,9±4,5*

Примечание. * – $p < 0,05$

Таблица 4

Распределение типов атрофии у жителей Новосибирска и Якутии

Популяция	Антральный гастрит	Фундальный гастрит	Мультифокальный гастрит	Без атрофии
Новосибирск	18,5 %	10,1%	1,2%	70,2%
Якутия	14,4%	25,6% *	1,1%	58,9%

Примечание. * – $P < 0,01$

но был существенно выше при наличии симптомов гастроэзофагеального рефлюкса (Таблица 3).

Сопоставление частоты вариантов хронического гастрита с использованием гастропанели (серологической биопсии) показало вдвое большую частоту атрофического фундального гастрита среди жителей Якутии (Таблица 4).

При этом концентрация PGI коррелировала со степенью атрофии, установленной морфологом (61,3 мкг/л у лиц без атрофии, 57,4 мкг/л при легкой атрофии и 22,7 мкг/л при выраженной атрофии). В то же время использование Гастропанели (Biohit, Финляндия) выявило несоответствие результатов выявления *HP*-инфекции среди коренного населения Якутии. Панель выявила 74% *HP*-позитивных, в то время как тест-система ЗАО «Вектор-Бест»-87%. Морфологически *HP* выявлен у 94% обследованных. Эта находка согласуется с недавним сообщением о меньшей чувствительности финского теста при исследовании мексиканцев [13].

В последние годы появилось немало исследований в разных странах мира об использовании «серологической биопсии» для выявления атрофического гастрита, в том числе у диспептических пациентов [14, 15, 16, 17, 18, 19]. Авторы единодушны в утверждении полезности и необходимости данного методического подхода в управлении синдромом диспепсии, хотя получаемые результаты о чувствительности, специфичности тест-систем и частоте выявления «ракового фенотипа» гастрита неоднозначны. Безусловно, необходимы дальнейшие локальные исследования по сопоставлению морфологического и серологического диагнозов, зависимости результатов от генотипа *HP* и усовершенствования тест-систем.

Заключение

Выполненные исследования позволяют утверждать, что проблема диспепсии актуальна для Сибири, поскольку она ассоциирована с *Helicobacter pylori*-инфекцией, в т.ч. с цитоток-

сическими штаммами, в изученных популяциях выявляется значительный процент людей, которым необходимо углубленное обследование и эрадикационная терапия с целью профилактики дистального рака желудка. Гастропанель позволяет получить информацию о структуре и функции слизистой желудка. Несомненно, серологическая биопсия не может заменить эндоскопическое исследование в ситуациях, когда необходимо выявить более специфические изменения в желудке (язвы, метаплазию, дисплазию и др.). Однако она позволяет идентифицировать с высокой чувствительностью и специфичностью пациентов с выраженным атрофическим гастритом, которые нуждаются в дальнейшем обследовании, в том числе эндоскопическом. Работа с коренным населением требует использования сибирских тест-систем (с использованием региональных или рекомбинантных *HP*-белков) для идентификации *HP*-инфицированных лиц.

DYSPEPSIA SYNDROME: FROM EPIDEMIOLOGICAL STUDIES TO CANCER PREVENTION

Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Krotov S.A., Krotova V.A., Pylinkova E.D.

Cross-sectional epidemiological study (including 1022 person aged 25-69 years and 596 children and adolescent, aged 5-17 years, including 59 families) was performed. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection, CagA strain of *HP* and Pepsinogen I and Gastrin-17 level were estimated by IFA (test-systems «Pyloriset-New EIA», «Gasrtoset PGI», «GastroPanel» and «HelicoBest Antibody» were used). Dyspeptic symptoms were revealed by standart questionnaire. Prevalence of *HP*-infection was very high in all adult population ((70-85%), CagA strains of *HP* were found near 60% in all aged respondents. CagA-positivity was associated with dyspeptic syndrom, acid-related symptoms and pepsinogen I level. The deficient of sensibility of European test-system

and preference of Siberian test-system for diagnostic HP-seroprevalence in Yakut was established. Prevalence of dyspeptic syndrom and its risk factors was similar in adult and adolescent. Prevalence of dyspeptic syndrome, CagA strains of HP, atrophic fundic gastritis were higher, but Pepsinogen I level and acid-related symptoms were lower in Yakutia, than in Novosibirsk (30,8% vs 22%, 84% vs 56,4%, 51,8 vs 94,4% and 9,6% vs 15,4%). We postulated, that noninvasive methods were very useful for diagnostic of atrophic gastritis («carcinoma-like» phenotype) and forming risk-groups of noncardiac carcinoma in general populations. This groups were needed in cancerprevention. HP-eradication is real method for this.

Литература

1. *Pounder R.E.* The prevalence of Helicobacter Pylori infection in different countries / R.E. Pounder // *Alimen. Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 20. — P. 157-162.
2. Helicobacter pylori and dyspepsia: a population — based study of the organism and host / N.J. Talley, D.K. Nelson // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 1906-1913.
3. *Talley N.J.* What role does H. pylori play in dyspepsia and non — ulcer dyspepsia: arguments for and against H. pylori being associated with dyspeptic symptoms / N.J. Talley, R.N. Hunt // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 113. — S67-S77.
4. *Vorobjova T.* CagA protein seropositivity in a random sample of adult population and gastric cancer patients in Estonia / T. Vorobjova, I. Nilsson, K. Kull // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — №10. — P. 41-46.
5. *Wu A.H.* Role of Helicobacter pylori CagA+ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. / A.H. Wu, G.E. Crabtree, L. Bernstein // *Int. J. Cancer.* — 2003. — Vol. 103. — P. 815-821.
6. Iatrogenic Campylobacter pylori is a cause of epidemic achlorhydria / D.Y. Graham, L.C. Alpert, J.L. Smith, H.H. Yoshimura // *Am. J. Gastroenterol.* — 1988. — Vol. 83. — P. 974-807.
7. Иммуноферментный анализ на пепсиноген I, гастрин — 17 и антитела к Helicobacter pylori в неинвазивной диагностике атрофического гастрита / П. Сиппонен, Э. Форсблум, О. Суванейми, М. Харконен // *РЖГГЖ.* — 2002. — № 3. — С. 46-51.
8. Значение сывороточных пепсиногена, пепсиногена и гастрин-17 в диагностике атрофического гастрита / К.В. Пюрвеева, Т.Л. Лапина, В.Т. Ивашкин, Н.Ю. Коньков и др. // *РЖГГЖ.* — 2005. — № 5. — С. 48-51.
9. *Sipponen P.* Diagnosis atrophic gastritis from serum samples / P. Sipponen, M. Harkonen, A. Alanko, O. Suovaniemi // *Clin. Lab.* — 2002. — Vol. 48. — P. 505-515.
10. *El-Serag H.B.* Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease / H.B. El-Serag, A. Sonnenberg // *GUT.* — 1998. — Vol. 43. — P. 327-333.
11. *Курилович С.А.* Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири / С.А. Курилович, О.В. Решетников. — Новосибирск, 2000. — 165 с.
12. Noninvasive versus histological detection of gastric atrophy in a Hispanic Population in North America / D.I. Graham, Z.Z. Nurgalieva, H.M. T. El-Zimati, A.R. Opekun et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — №4. — P. 306-314.
13. *Sipponen P.* Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case — control study / P. Sipponen, P. Ranta, T. Helske // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 785-791.
14. *Kuipers E.J.* In through the out door: serology for atrophic gastritis / E.J. Kuipers // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 15. — P. 877-879.
15. Морфофункциональные проявления атрофии слизистой оболочки желудка при Helicobacter pylori-ассоциированном гастрите // В.Д. Пасечников, С.М. Котелевец, С.З. Чуков, А.Н. Мостовов // *РЖГГЖ.* — 2004. — №1. — С. 26-32.
16. Скрининг и диагностика предраковых изменений слизистой оболочки желудка у больных с синдромом диспепсии / С.М. Котелевец, Т.Г. Розенберг, В.Д. Пасечников и др. // *Росс. мед. вести.* — 2004. — №3 — С. 25-29.
17. *Aoki K.* Comparison of prevalence of chronic atrophic gastritis in Japan, China, Tanzania, and the Dominican Republic / K. Aoki, P.E. Kihale, Z. Wenyan // *Ann. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 15. — P. 598-606.
18. *Germana B.* Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care / B. Germana, F. Di Mario, L.G. Cavallaro // *Dig. Liver Dis.* — 2005. — Vol. 37. — P. 501-508.