

УДК 616.3 (075.8)

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ И ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В УСЛОВИЯХ ПЕРСИСТЕНЦИИ HELICOBACTER PYLORI****Непомнящих Г.И., Бакарев М.А., Юданов А.В., Непомнящих Д.Л., Капустина В.И.,  
Виноградова Е.В., Постникова О.А., Русинова С.Г.***ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии»,  
Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru*

Анализ структурных особенностей клеточных популяций желудка у пациентов с хроническим гастритом в зависимости от наличия *H. pylori* и степени инфицирования показал, что при высокой степени обсемененности в слизистой оболочке преобладают катарально-фиброзирующие изменения; при отсутствии *H. pylori* доминирует фиброзирующий процесс. При оценке структурных реакций покровного эпителия статистически значимых различий по частоте выявления дистрофии, атрофии, метаплазии и дисплазии между группами не обнаружено. Показано, что у всех пациентов с хроническим гепатитом в патологический процесс вовлекается слизистая оболочка желудка, при этом преобладает фиброзирующая форма поражения (гастропатия); существенной корреляции структурных изменений со степенью активности гепатита, а также с наличием *H. pylori* не выявлено.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, хронический гастрит, гастропатия, *H. pylori***STRUCTURAL CHANGES OF GASTRIC CELL POPULATIONS IN CHRONIC GASTRITIS AND CHRONIC HEPATITIS WITH HELICOBACTER PYLORI PERSISTENCE****Nepomnyaschikh G.I., Bakarev M.A., Yudanov A.V., Nepomnyaschikh D.L.,  
Kapustina V.I., Vinogradova E.V., Postnikova O.A., Rusinova S.G.***Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru*

Gastric mucosal alterations associated with different levels of *H. pylori* persistence were analyzed in patients with chronic gastritis. An integral assessment revealed that high levels of colonization were associated with significant prevalence of a catarrhal-fibrotic mucosal pattern, whereas in the absence of *H. pylori* diffuse fibrotic changes prevailed. When evaluated separately, the prevalence of such pathologic phenomena as dystrophy, atrophy, metaplasia and dysplasia did not differ significantly between groups. In all patients with chronic hepatitis, there was a pathologic involvement of gastric mucosa which often displayed a diffuse fibrotic pattern (gastropathy), but there was no significant correlation between mucosal alterations and the activity of chronic hepatitis or *H. pylori* persistence.

**Keywords:** chronic hepatitis, chronic gastritis, gastropathy, *H. pylori*

*Helicobacter pylori* (HP) и вирус гепатита С (НСV) – самые распространенные бактериальный и вирусный агенты в хронической инфекционной патологии человека. Около половины мировой популяции инфицировано HP, в ряде стран инфицированность взрослого населения достигает 90–95% [13]. Данные о частоте встречаемости НСV-инфекции неоднородны и варьируются от 0,5% до 4–20% от общей численности населения в некоторых странах Африки, Азии и Восточной Европы [7].

Принято считать, что HP является основным этиологическим фактором развития хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциномы желудка и В-клеточной MALT-лимфомы. Однако патогенетическая роль HP неоднозначна: примерно 70% инфицированных являются бессимптомными

бактерионосителями, часто – на протяжении всей жизни [14].

По мнению ряда исследователей, HP служат частью микробиоценоза человека и в зависимости от конкретных условий могут выступать как в качестве комменсалов, так и патогенов [6], являясь при этом лишь одним из местных факторов патогенеза гастродуоденальной патологии [4]. Для более полного понимания характера патологического процесса необходим комплексный анализ структурно-функциональных изменений слизистой оболочки желудка в зависимости от наличия и степени колонизации HP, а также учет роли макроорганизма и других факторов неинфекционной и инфекционной природы.

В последние годы появились данные, указывающие на возможную связь между инфекцией HP и поражением других

органов и систем [2, 12]. Предполагается, что бактерии рода *Helicobacter* могут играть кофакторную роль в формировании более тяжелых исходов хронического гепатита С [11]. С другой стороны, HCV может оказывать влияние на течение гастродуоденальной патологии – не только через систему гепатогастральных отношений, но и путем прямого воздействия [5]. У 50% пациентов с гепатитом С в слизистой оболочке желудка выявляется РНК HCV, причем такое присутствие ассоциировано с наличием НР, а также выраженностью лимфоплазмоцитарной инфильтрации [8]; обнаружение антигенов HCV в эпителиоцитах желез указывает на их возможную роль в качестве дополнительного экзогенного триггера локальной иммунной реакции, направленной против инфицированных вирусом клеток [9, 10].

Цель исследования – изучить структурные особенности клеточных популяций слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите и хроническом гепатите в зависимости от наличия и степени инфицирования НР, а также степени активности HCV- и HBV-инфекции.

#### Материалы и методы исследования

Проведен сравнительный анализ структурных изменений слизистой оболочки желудка в 56 наблюдениях хронического гастрита (26 мужчин и 30 женщин в возрасте от 17 до 64 лет), которые были разделены на 3 группы в зависимости от наличия и степени колонизации НР: 1-я группа – 15 случаев хронического гастрита в отсутствие НР, 2-я группа – 21 случай со слабой степенью обсемененности, 3-я группа – 20 наблюдений с выраженной степенью инфицирования.

Проведено клинико-морфологическое исследование 95 пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций и желудочной дисфункцией (52 мужчины и 43 женщины в возрасте от 16 до 66 лет). Эндоскопический и патоморфологический анализ состояния желудка проводили в зависимости от степени активности HCV- и HBV-инфекций: первая группа характеризовалась высокой степенью активности – 47 пациентов, вторая группа отличалась выраженной и ранней тенденцией к фиброзу органа (II-III стадии) – 30 пациентов, третья группа – минимальная степень активности инфекционного процесса (18 случаев).

Диагностический комплекс включал клинические методы, анализ биохимических показателей крови, серологических маркеров вирусного гепатита. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляли РНК HCV в сыворотке и мононуклеарных клетках крови, в нативной ткани печени, а также ДНК HBV в образцах крови и ткани печени. Длительность инфицирования устанавливали по первичному выявлению серологических маркеров HCV- и HBV-инфекции. При анализе морфологических изменений в биоптатах печени использована Лос-Анджелесская классификация хронических гепатитов, выделяющая в качестве ведущей характеристики этиологический фактор, а также определение степени активности инфекционного процесса.

Всем пациентам выполняли фиброэзофагогастроудоденоскопическое исследование (ФГДС) с использованием прибора GF-B3 фирмы «Olympus» (Япония), проводили панорамный и прицельный осмотр всех отделов желудка, объектом для исследования были биоптаты из антрального и фундального отделов желудка.

Для светооптического анализа парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Образцы печени и желудка для электронной микроскопии фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,2–7,4). Полутонкие срезы окрашивали реактивом Шиффа и азуром II. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе «JEM 1010» при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Радиоавтографическое исследование проводили *in vitro* с радиоактивными предшественниками синтеза РНК и ДНК (<sup>3</sup>H-уридином и <sup>3</sup>H-тимидином), подсчет индекса метки выполнялся на полутонких срезах.

Для выявления НР применяли окрашивание по Гимзе. Степень обсемененности определяли согласно Хьюстонской модификации Сиднейской системы по схеме, предложенной Л.И. Аруином [1]: до 20 микроорганизмов в поле зрения (при увеличении ×1000) – слабая степень обсемененности (+); 20–50 – умеренная (++) ; более 50 – выраженная (+++).

Полученные данные обработаны с использованием критерия Стьюдента, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Структурные изменения слизистой оболочки желудка при различной степени колонизации НР. При бактериоскопии биоптатов у большей части пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с НР, бактерии присутствовали в обоих отделах желудка. В частности, они найдены в 90% биоптатов слизистой оболочки фундального и 95% – пилорического отдела. НР локализовались на поверхности эпителия, в слизистых наложениях над ним, в просветах желудочных ямок. При этом в фундальной зоне в 38% случаев регистрировалась высокая, в 22% – средняя и в 40% – низкая степень колонизации. В пилороантральной области относительно чаще встречалась высокая (48%), реже – средняя (28%) и легкая (24%) обсемененность бактериями.

Светооптический анализ биоптатов всех групп выявил патологические изменения, которые затрагивали основные компоненты слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка. При интегральной оценке микроскопической картины дифференцировали три формы (стадии) патологического процесса – катаральную, катарально-фиброзирующую и фиброзирующую [3].

Катаральная форма характеризовалась умеренной клеточной инфильтрацией, незначительным фиброзом, сохранением структуры эпителия и слизеобразующей функции желез. Катарально-фиброзирующую стадию отличали большая степень дистрофических изменений, сочетание участков атрофии и гиперплазии, иногда – метаплазии и дисплазии покровного эпителия, прогрессирующая атрофия желез и фиброз стромы, наиболее выраженный в зоне их концевых отделов. Для фиброзирующей (атрофической) стадии характерны резкое истончение слизистой оболочки желудка, снижение слизепroduцирующей функции и дистрофия покровных эпителиоцитов, нарушения дифференцировки эпителия по типу кишечной метаплазии, атрофия железистых структур в сочетании с выраженными разрастаниями фиброзной ткани. В целом эта динамика соответствует общепринятой морфологической классификации хронического гастрита – поверхностный гастрит, гастрит с поражением желез без атрофии и атрофический гастрит.

Необходимо отметить, что общий характер патоморфологической картины коррелировал с наличием и степенью инфицирования НР – в целом при НР-ассоциированном гастрите значительную долю составляли катарально-фиброзирующие изменения слизистой оболочки (67% в пилорическом отделе и 54% – в фундальном). При этом если в случаях низкой обсемененности (1-я группа) фиброзирующая и катарально-фиброзирующая формы наблюдались с одинаковой частотой (по 38%), то при выраженной колонизации частота встречаемости последней достигала 80% ( $p < 0,01$ ). При хроническом гастрите в отсутствие НР преобладали фиброзирующие изменения (таблица).

При анализе отдельных патоморфологических феноменов наиболее распространенным из них оказалась диффузная дистрофия покровно-ямочного эпителия,

обнаруженная в 100% наблюдений всех групп. У большинства пациентов в биоптатах антрального отдела желудка были более глубокие дистрофические изменения в сравнении с фундальным отделом, но частота встречаемости дистрофии преобладала в последнем. Секреторная функция мукоцитов в одних случаях проявлялась интенсивно, в других – продукция мукоиды эпителием снижена. При этом активная секреция эпителия желудка чаще сопровождалась высокой степенью колонизации слизистой оболочки НР.

Нарушения процессов клеточной дифференцировки эпителия в виде метапластической трансформации тонкокишечного типа развивались как в пилорическом, так и в фундальном отделах желудка. В 26% случаев наблюдались явления пилорической метаплазии железистых элементов фундальной зоны. При этом в участках кишечной метаплазии микроорганизмы отсутствовали, но нередко обнаруживались в перифокальных зонах сохранившегося желудочного эпителия, а также в участках дисплазии слабой и умеренной степени. Последние несколько чаще выявлялись в пилорическом отделе (23%) по сравнению с фундальной областью желудка (15%).

Метапластическая трансформация чаще встречалась в группе со слабой степенью инфицирования НР, тогда как во 1-й (НР-) и 3-й группе (НР+++) метаплазия диагностировалась практически с одинаковой частотой (см. таблицу). Тяжелая дисплазия несколько чаще выявлялась в группе с высокой степенью микробного обсеменения, при этом различия с группой контроля были статистически незначимыми.

Железистые структуры слизистой оболочки во всех наблюдениях подвергались дистрофическим изменениям, степень выраженности которых варьировала. Прогрессирование патологического процесса сопровождалось развитием атрофии

Патоморфологические изменения слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите в зависимости от степени инфицирования *Helicobacter pylori*

Патоморфологические изменения	НР-	НР +	НР +++
Катаральные	26,67 ± 11,42	23,81 ± 9,29	10,0 ± 6,55
Катарально-фиброзирующие	26,67 ± 11,42	38,08 ± 10,60	80,0 ± 8,73**
Фиброзирующие	46,67 ± 12,88	38,08 ± 10,60	10,0 ± 6,55*
Дисплазия	20,0 ± 10,33	19,05 ± 8,57	10,0 ± 6,55
Метаплазия	26,67 ± 11,42	42,86 ± 10,80	25,0 ± 9,45
Атрофия желез	40,0 ± 12,65	47,62 ± 10,90	20,0 ± 8,73
Пилоризация желез	–	14,28	25,0
Лимфоидные фолликулы	13,33 ± 8,78	33,33 ± 10,29	30,0 ± 10,0

Примечание. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с НР.

желез, которая чаще формировалась в 1-й и 2-й группах (НР– и НР+) и затрагивала как пилороантральную зону, так и область тела желудка.

В состоянии стромального компартамента слизистой оболочки наряду с расстройствами микроциркуляции важным моментом являлась клеточная реакция в виде диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрации с той или иной примесью нейтрофилов, иногда с трансэпителиальной миграцией. Примерно в половине биоптатов обнаружена гиперплазия лимфоидных фолликулов (33 % биопсий фундального и 26 % – пилорического отдела), более выраженная при гастрите с персистенцией НР. При этом статистически достоверных различий между степенью бактериального обсеменения и выраженностью реакции иммунокомпетентных клеток не отмечено.

На ультратонких срезах НР располагались над поверхностным эпителием, иногда концентрировались в зоне межклеточных соединений. Имеются сведения о внутриклеточной локализации бактерий [15], но в анализируемом материале подобные описания подтверждения не нашли. Тем не менее мы наблюдали НР на люминальной поверхности париетальных клеток, что свидетельствует о глубоком проникновении микроорганизмов в желудочные ямки и секреторные отделы желез.

Ультраструктура поверхностного эпителия желудка в зонах локализации НР характеризовалась гетерогенностью. В ряде случаев мукоциты сохраняли нормальную внутриклеточную организацию, в других – микробно-эпителиальные контакты сопровождалась дезорганизацией апикальной плазмолеммы с сокращением и деструкцией микроворсинок вплоть до полного их исчезновения и сглаживания рельефа. Между микроорганизмом и клеточной поверхностью наблюдались тесные соединения, иногда формировались чашевидные инвагинации с частичным погружением в них бактерий, происходило отслоение апикальных фрагментов цитоплазмы. В базолатеральных отделах эпителия снижалась плотность контактных соединений, что вело к расширению межклеточных пространств с выступающими в них многочисленными плазмолеммальными выростами.

В мукоцитах наблюдалась гетерогенность секреторного компартамента цитоплазмы. Гранулы мукоида варьировали по размеру и электронной плотности, иногда сливались в конгломераты, что косвенно указывало на секреторную дисфункцию.

На всем протяжении эпителиального пласта, поодиночке или группами, выявлялись эпителиоциты с признаками выраженной дезорганизации ультраструктуры и явлениями цитолиза.

По данным радиоавтографического анализа биосинтетические реакции эпителия желудка в условиях НР-инфекции характеризовались существенными колебаниями. Индекс метки с <sup>3</sup>Н-тимидином составлял от 3,9 до 16,7% и был несколько выше в пилорическом отделе, где наблюдалась более выраженная колонизация бактериями. На протяжении эпителиального пласта наблюдалось мозаичное включение <sup>3</sup>Н-уридина, число меченых клеток варьировало от 22,2 до 86,2%. В целом и в пилорическом и в фундальном отделах желудка прослеживалась тенденция к повышению пролиферативной функции эпителия на фоне неравномерного снижения белоксинтезирующей активности клеток. Модуляции внутриклеточного биосинтеза были сопряжены с интенсивностью структурных перестроек слизистой оболочки желудка.

Таким образом, персистенция НР в желудке сопровождается сложным комплексом структурно-функциональных изменений слизистой оболочки фундального и пилорического отделов, основу которых составляют дистрофический процесс с нарушением пролиферации и клеточной дифференцировки эпителия, полиморфно-клеточная инфильтрация и фиброзирующие преобразования стромального компартамента. Выявленные изменения не являются специфичными, поскольку встречаются и при хронических патологических состояниях в отсутствие бактерий [3]. Это подтверждается отсутствием статистически значимых различий по частоте регистрации таких патоморфологических феноменов, как дистрофия, атрофия, метаплазия, дисплазия, между хроническим гастритом, не ассоциированным с НР, и хроническим «хеликобактерным» гастритом.

Тем не менее некоторые различия в интегральной характеристике патоморфологической картины, в частности достоверное преобладание катарально-фиброзирующей стадии хронического гастрита при высокой степени колонизации НР, а также ультраструктурные признаки, косвенно указывающие на возможные деструктивные последствия микробно-эпителиального контакта, свидетельствуют о сложном характере взаимоотношений между макро- и микроорганизмом.

Особенности структурных реакций слизистой оболочки желудка при сочетанной

гепатогастральной патологии. Клинико-морфологический анализ состояния желудка проведен в зависимости от степени активности хронического гепатита. При бактериоскопическом изучении образцов желудка бактериальная микрофлора обнаружена в 96% случаев, при этом НР – в 86% наблюдений. При хроническом гепатите с высокой степенью активности НР найдены в 81% случаев, при гепатите с минимальной степенью активности в 83% наблюдений, при персистирующем гепатите – 91% наблюдений. НР локализовались в поверхностном слое слизистой оболочки вблизи покровного эпителия, иногда определялись в просветах желудочных ямок, располагались вдоль эпикальной мембраны. Необходимо отметить, что НР одинаково часто обнаруживались в фундальном и антральном отделах желудка, при наличии образцов из обоих отделов желудка они выявлялись в 100% случаев.

По результатам эндоскопического исследования при высокой степени активности хронического гепатита визуально преобладал атрофический гастрит – 42%, некротические формы обнаружены в 16%, поверхностный гастрит – в 32% случаев. При минимальной степени активности, а также у пациентов с выраженным фиброзными изменениями печени эндоскопически доминировал поверхностный гастрит (65%).

При микроскопии биоптатов желудка у всех обследованных пациентов выявлены структурные изменения слизистой оболочки с различной степенью интенсивности клеточной инфильтрации, фиброза и атрофии железистых структур. Важно отметить, что в большинстве случаев дистрофические изменения сочетались со значительным фиброзом всех слоев слизистой оболочки, включая иногда и мышечный.

Существенной разницы структурных реакций в зависимости от степени активности гепатита не отмечено: преобладал атрофический процесс – в 56% случаев при высокой и в 50% случаев при минимальной степени активности. В целом по данным эндоскопии и микроскопии, патологические изменения слизистой оболочки имелись во всех наблюдениях, при этом при анализе биоптатов, как правило, выявлялось более глубокое поражение, чем при визуальной оценке. Это касается, прежде всего, поверхностного гастрита, который при микроскопии нередко оказывался одной из форм фиброзирующего процесса.

Значительную долю наблюдений составили случаи, в которых диффузный фиброз стромы и атрофические измене-

ния эпителиально-железистых структур сопровождались минимальной выраженностью воспалительной реакции, что дает основания предположить первично дистрофический генез данного патологического процесса и отнести его к гастропатии [3]. На ультраструктурном уровне в таких случаях наблюдалась нечеткая структурированность цитоплазмы покровно-ямочных и железистых эпителиоцитов, редукция и альтерация мембранных органелл, резкое угнетение секреторной функции, а также признаки выраженного снижения функциональной активности микрососудов – истончение эндотелиальной выстилки капилляров и низкая пиноцитозная активность васкулярных клеток.

Таким образом, результаты комплексного клинико-эндоскопического, патоморфологического и ультраструктурного исследования показали, что у всех пациентов с хроническим гепатитом в патологический процесс вовлекается слизистая оболочка желудка; при этом значительную роль играет фиброзирующая форма поражения – гастропатия, существенными особенностями которой являются первично возникающие дистрофия и атрофия паренхиматозных структур (покровно-ямочного и железистого эпителия) и реактивное развитие фиброза [3].

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что наличие бактерий и интенсивность колонизации не зависели от формы поражения и его стадии – НР выявлялись в биоптатах при хроническом гастрите и гастропатии, как в стадию обострения, так и в стадию ремиссии. Отмечено также, что нередко при наличии тесных микробно-эпителиальных контактов мукоциты сохраняли нормальную структуру.

Очевидно, реализация патогенного потенциала НР происходит в комплексе с другими экзо- и эндогенными факторами, оказывающими свое воздействие на слизистую оболочку желудка (наследственная предрасположенность, экологическое и лекарственное воздействие, состояние иммунитета, сочетанные заболевания и инфекции). Это в конечном итоге и определяет развитие конкретных форм гастродуоденальной патологии, вариации их клинического течения и в значительной степени зависит от индивидуальных особенностей макроорганизма [4], что обосновывает целесообразность взвешенного индивидуально-подхода к проведению эрадикационной терапии.

**Список литературы**

1. Аруин Л.И., Исаков В.А. Оценка обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и активности хронического гастрита // *Арх. патол.* – 1995. – № 3. – С. 75–76.
2. Исаева Г.Ш. Хеликобактериоз у больных хроническим гепатитом С // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – № 12. – С. 266–269.
3. Непомнящих Д.Л., Лапий Г.А., Айдагулова С.В., Бакарев М.А. Биопсия в гастроэнтерологии: Морфогенез общепатологических процессов / под ред. Г.И. Непомнящих. – М.: Изд-во РАМН, 2010. – 368 с.
4. Циммерман Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
5. Abdel Mageed L.M., Hafez M., El-Hameed A.A. et al. Contribution of hepatitis C virus and *Helicobacter pylori* coinfection as possible predisposing factors in the occurrence of gastric mucosal dysplasia // *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* – 2004. – Vol. 16 (4). – P. 231–236.
6. Atherton J.C., Blaser M.J. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119 (9). – P. 2475–2487.
7. Averhoff F.M., Glass N., Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, Suppl. 1. – P. S10–S15.
8. Cammarota G., Cianci R., Grillo R.L. et al. Relationship between gastric localization of hepatitis C virus and mucosa-associated lymphoid tissue in *Helicobacter pylori* infection // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 1126–1132.
9. De Vita S., De Re V., Sansonno D., Sorrentino D., La Corte R., Pivetta B. et al. Gastric mucosa as an additional extrahepatic localization of hepatitis C virus: viral detection in gastric lowgrade lymphoma associated with autoimmune disease and in chronic gastritis // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P. 182–189.
10. El-Masry S., El-Shamat M., Badra G. et al. *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus coinfection in Egyptian patients // *J. Glob. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 1 (2). – P. 4–9.
11. Esmat G., El-Bendary M., Zakarya S. et al. Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression // *J. Viral. Hepat.* – 2012. – Vol. 19 (7). – P. 473–479.
12. Franceschi F., Tortora A., Gasbarrini G., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases // *Helicobacter.* – 2014. – Vol. 19, Suppl 1. – P. 52–88.
13. 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. – Vol. 20 (3). – P. 299–304.
14. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – Vol. 19 (3). – P. 449–490.

15. Necchi V., Candusso M.E., Tava F. et al. Intracellular, intercellular, and stromal invasion of gastric mucosa, preneoplastic lesions, and cancer by *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1009–1023.

**References**

1. Aruin L.I., Isakov V.A. *Arkhiv patologii – Archives of pathology*, 1995, no. 3, pp. 75–76.
2. Isayeva G.Sh. *Fundamentalniye issledovaniya – Fundamental research*, 2012, no. 12, pp. 266–269.
3. Nepomnyashchikh L.M., Lapii G.A., Aidagulova S.V., Bakarev M.A. *Biopsiya v gastroenterologii: Morfogenez obshchepatologicheskikh protsessov – Biopsy in gastroenterology: Morphogenesis of general pathologic processes*, Moscow: Publishing house RAMS, 2010, 368 p.
4. Zimmerman Ya.S. *Nereshenniye i sporniye problemy sovremennoy gastroenterologii – Unsolved and debatable issues of modern gastroenterology*, Moscow: MEDpress-inform, 2013, 224 p.
5. Abdel Mageed L.M., Hafez M., El-Hameed A.A. et al. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst*, 2004, vol. 16 (4), pp. 231–236.
6. Atherton J.C., Blaser M.J. *J. Clin. Invest*, 2009, vol. 119 (9), pp. 2475–2487.
7. Averhoff F.M., Glass N., Holtzman D. *Clin. Infect. Dis*, 2012, vol. 55, Suppl. 1, pp. S10–S15.
8. Cammarota G., Cianci R., Grillo R.L. et al. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2002, vol. 37:1126–1132.
9. De Vita S., De Re V., Sansonno D. et al. *Hepatology*, 2000, vol. 31, pp. 182–189.
10. El-Masry S., El-Shamat M., Badra G. et al. *J. Glob. Infect. Dis*, 2010, vol. 1 (2), pp. 4–9.
11. Esmat G., El-Bendary M., Zakarya S. et al. *J. Viral. Hepat.*, 2012, vol. 19 (7), pp. 473–479.
12. Franceschi F., Tortora A., Gasbarrini G., Gasbarrini A. *Helicobacter*, 2014, vol. 19, Suppl 1, pp. 52–88.
13. Hunt R.H., Xiao S.D., Megraud F. et al. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 2011, vol. 20 (3), pp. 299–304.
14. Kusters J.G., van Vliet A.H.M., Kuipers E.J. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006, vol. 19 (3), pp. 449–490.
15. Necchi V., Candusso M.E., Tava F. et al. *Gastroenterology*, 2007, vol. 132, pp. 1009–1023.

**Рецензенты:**

Сидорова Л.Д., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Новосибирск;  
 Гуляева Л.Ф., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГБНУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики», г. Новосибирск.