

«Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка

БОРДИН Д.С., БЯХОВ М.Ю., ФЕДУЛЕНКОВА Л.В.

Высокая заболеваемость и смертность от рака желудка в России определяют актуальность выработки национальной стратегии скрининга рака и пренеопластических заболеваний желудка, прежде всего атрофического гастрита. Обзор литературы демонстрирует, что наилучшим неинвазивным методом выявления лиц с высоким риском рака желудка признаны серологические тесты для диагностики *H. pylori* и маркеров атрофии пепсиногенов. Эрадикация *H. pylori* является наиболее перспективной стратегией снижения заболеваемости раком желудка.

Ключевые слова: скрининг рака желудка, атрофический гастрит, гастропанель, *H. pylori*, пепсиноген.

Контактная информация

Бордин Дмитрий Станиславович — д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы, главный внештатный гастроэнтеролог ДЗ г. Москвы в ВАО г. Москвы, e-mail: d.bordin@mknc.ru

Бяхов Михаил Юрьевич — профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы, e-mail: m.byakhov@mknc.ru

Федуленкова Людмила Викторовна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы, e-mail: Ludafedulencova@mail.ru

Рак желудка остается одной из лидирующих причин смерти от онкологических заболеваний в мире. Ежегодно фиксируется около одного миллиона новых случаев рака желудка. Так, в 2008 году было зарегистрировано 989 000 случаев рака желудка (640 000 у мужчин и 349 000 у женщин), занявшего четвертое место в структуре онкологической заболеваемости в мире. При этом рак желудка находится на втором месте в структуре онкологической смертности у обоих полов (738 000 смертельных исходов) [1].

В Российской Федерации рак желудка также занимает четвертое место среди всех злокачественных опухолей по заболеваемости и второе по смертности. В 2011 г. выявлено 38 318 новых случаев рака желудка. Заболеваемость составила 26,8 на 100 000 населения, и заняла 4 место (7,3%) в структуре онкозаболеваний. Умерло 33 213 человек. Смертность – 23,2 на 100 000 населения, 2-е место (11,5%) у мужчин (12,3%), и у женщин (10,5%) [2]. Это характерно для всех регионов без исключения. По статистике Департамента здравоохранения города Москвы только в одном Восточном административном округе в 2012 г. зарегистрировано 268 случаев

впервые выявленного рака желудка, в 2013 г. данный показатель вырос до 315.

В 1994 году экспертная группа IARC (Международное Агентство по изучению рака) признала *H. pylori* канцерогеном 1 типа у человека. Консенсус «Маастрихт-4» констатировал, что *H. pylori* является наиболее важным фактором риска рака желудка, а эрадикация *H. pylori* является наиболее перспективной стратегией снижения заболеваемости раком желудка [3].

К настоящему времени раскрыты механизмы индуцированного *H. pylori* канцерогенеза, такие как аномальная активация экспрессии индуцированной цитидиндезаминазы, двойные разрывы цепочек ДНК, нарушения адекватного синтеза ДНК и аномальное метилирование ДНК. Получена доказательная база, что не менее 95% случаев рака этиологически связаны с *H. pylori*. Множество исследований подтвердили и расширили представления о ведущей роли в патогенезе рака желудка атрофического гастрита, сопровождаемого снижением секреции соляной кислоты и изменениями микрофлоры желудка. Разработаны методы стратификации риска развития рака на основе

использования данных эндоскопических и гистологических исследований, а также неинвазивной диагностики (серологического тестирования уровней пепсиногена и выявления *H. pylori*). Доказано, что эрадикация *H. pylori* останавливает прогрессирование повреждения слизистой оболочки на стадии до развития атрофии, следовательно, лечение инфекции наиболее эффективно у пациентов с неатрофическим гастритом. После эрадикации инфекции у больных с развившейся атрофией сохраняется риск развития рака желудка, пропорциональный степени и тяжести атрофического гастрита. Первичная и вторичная профилактика рака начинаются с эрадикации *H. pylori* и стратификации риска рака желудка с целью выявления и последующего динамического наблюдения лиц, подверженных более высокому риску в рамках программы вторичной профилактики. В странах с высокой заболеваемостью раком желудка (более 20 на 100 000) эффективной признана массовая эрадикация *H. pylori*. Такая программа реализуется в Японии в сочетании с последующим наблюдением за лицами с высоким риском. Продолжается разработка совершенствования рекомендаций по проведению на практике программ первичной и вторичной профилактики рака желудка с целью повышения их экономической эффективности [4].

В экономически развитых государствах в последние десятилетия наблюдается заметное снижение частоты рака желудка, обусловленное улучшением условий жизни и снижением распространенности *H. pylori* [5].

Россия относится к странам с высокой распространенностью *H. pylori*. У взрослых в разных регионах страны она находится на уровне 60–90%. В Москве распространенность *H. pylori* составляет 60,7% [6], в Санкт-Петербурге – 63,6% [7], в Восточной Сибири – около 90% [8]. О.В. Решетников и соавт. при многолетних исследованиях *H. pylori* у коренных и пришлых жителей Сибири отмечают высокую ее распространенность и отсутствие динамики за 10-летний период. Так, в Новосибирске в 1995 г. *H. pylori* выявлялся у 86,8% обследованных, а в 2005 г. – у 87,5%. В Тыве, на Чукотке, в Якутске и Ханты-Мансийске распространенность *H. pylori* составляет 82,7%, 76,5%, 69,6% и 77,4%, соответственно [9].

H. pylori – спиралевидная, с несколькими жгутиками, микроаэрофильная, грамотрицательная, оксидазо и каталазоположительная, уреазопродуцирующая бактерия. Уреаза расщепляет мочевины, благодаря чему вокруг микроба образуется слой аммиака и CO₂, предупреждающий его гибель при контакте с соляной кислотой желудка. Кроме того от повреждающего действия кислоты бактерии защищает расположение под слоем слизи, где ионы водорода нейтрализованы пристеночной секрецией бикарбонатов. Вырабатываемые *H. pylori* супероксиддисмутаза и каталаза препятствуют фагоцитозу.

Известно, что *H. pylori* локализуется в антральном отделе желудка, где существуют оптимальные условия для его обитания (рН 4,0–6,0). Хронический антральный гастрит, вызываемый *H. pylori*, был воспроизведен в эксперименте на животных и у человека, он уменьшается или исчезает после антибактериальной терапии. *H. pylori* вызывает повреждение эпителия слизистой оболочки желудка (СОЖ) как непосредственно (ферменты, аммиак), так и опосредованно в результате ответа хозяина с участием иммунных факторов защиты и биологически активных веществ воспаления (гистамин, токсические радикалы кислорода и др.). Показано, что *H. pylori* стимулирует и поддерживает перекисное окисление липидов, которое способствует развитию и течению воспалительного и деструктивного процессов в слизистой оболочке желудка. Среди наиболее важных патогенных свойств бактерии ее адгезивность, наибольшая у CagA+ и VacA+ штаммов. Хронический антральный гастрит протекает с гиперсекрецией соляной кислоты, обусловленной нарушением *H. pylori* регуляции кислотообразования через механизм обратной связи посредством постоянной стимуляции G-клеток. При этом многократно повышается риск развития дуоденальной язвы. При фундальном гастрите с атрофией наблюдается низкая секреция кислоты и повышенный риск возникновения язвы желудка и дистального рака желудка [10].

Атрофический гастрит является следствием естественного течения длительно существующего хронического гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*. Так, в ходе 10-летнего проспективного исследования больных хроническим активным гастритом, ассоциированным

с *H. pylori*, атрофия была выявлена у 6% больных через 2 года, у 22% через 4 года, у 34% через 6 лет и у 43% через 10 лет наблюдения, при этом в группе контроля (*H. pylori* негативные) атрофия не развивалась [11]. Частота атрофического гастрита увеличивается с возрастом.

Атрофический гастрит рассматривается в качестве ступени каскада Корреа – последовательности изменений слизистой оболочки желудка, включающей хронический поверхностный гастрит, атрофический гастрит, кишечную метаплазию, дисплазию, приводящей к раку [12]. Риск развития рака желудка повышается по мере нарастания тяжести атрофического гастрита, причем эта вероятность прямопропорциональна степени атрофических изменений, выявляемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка [13], в особенности при наличии метаплазии [14]. В целом, длительное течение гастрита, вызванного *H. pylori*, повышает риск рака желудка в 6 раз [15].

Эрадикация *H. pylori* улучшает показатели клеточного обновления, отношение апоптоза к пролиферации эпителиоцитов, обеспечивает возможность обратного развития атрофии [16]. Мета-анализ 12 исследований (2658 больных) показал, что устранение *H. pylori* способствует выраженному уменьшению атрофии в теле желудка, но не в антральном отделе, и не оказывает влияния на кишечную метаплазию [17]. Вот почему консенсус «Маастрихт-4» отмечает, что наилучшие результаты канцеропревенции достигнуты в группе больных, у которых эрадикация *H. pylori* проводилась до появления первых признаков атрофии СОЖ.

Традиционно основным морфологическим критерием атрофического гастрита является наличие атрофии слизистой оболочки, которая характеризуется уменьшением количества нормальных желез [18]. В ее основе лежит нарушение синхронности фаз клеточного обновления – пролиферации, дифференцировки и апоптоза эпителия желудка. В 2002 г. определение атрофии было уточнено: под атрофией предложено понимать уменьшение количества желез свойственных данной зоне слизистой оболочки желудка [19]. Из этого следует, что наличие в биоптате слизистой оболочки тела желудка кишечной или пилорической метаплазии является критерием атрофии. Степени и стадия гастрита оцениваются с учетом атрофических

изменений в антральном и фундальном отделах желудка [20]. Степень гастрита отражает выраженность воспаления (суммарной воспалительной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), стадия – выраженность атрофии. Система определения стадий гастрита получила название *OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment* [21]. В этой системе применяется оценка гистологической выраженности атрофии и воспаления в антральном отделе (3 биоптата) и в теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей – стадии и степени хронического гастрита. Стадии III и IV ассоциируются с высоким риском развития рака желудка.

Мировым лидером скрининга рака желудка является Япония, где в качестве инструмента скрининга использовались крупнокадровая флюорография и фиброгастроскопия. Использование инвазивных методов скрининга предраковых изменений и выявления лиц с высоким риском рака желудка (ЭГДС, морфологическое исследование по системе *OLGA*) высокоэффективно, однако ограничивается значительными финансовыми и организационными трудностями [22]. Оптимальным признано формирование групп риска на основе результатов неинвазивной диагностики. Поэтому внимание экспертов привлекло определение в сыворотке крови концентрации биомаркеров атрофии – пепсиногена 1 (ПГ1), пепсиногена 2 (ПГ2) и их соотношения, доказавшее фармакоэкономическую эффективность [23]. Консенсус «Маастрихт-4» рекомендовал использование валидизированных серологических тестов для диагностики *H. pylori* и маркеров атрофии (пепсиногенов) в качестве наилучших из имеющихся неинвазивных методов для выявления лиц с высоким риском рака желудка [3]. Такой подход поддерживается и Европейскими рекомендациями по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке (MAPS) [24].

Пепсиногены являются проферментами, которые под воздействием соляной кислоты желудочного сока превращаются в протеолитический фермент пепсин. У человека вырабатываются две типа пепсиногена – ПГ1 и ПГ2. Пепсиноген 1 продуцирует главные клетки дна и тела желудка. Его рассматривают в качестве маркера состояния кислотопродуцирующей

зоны желудка, поскольку при атрофическом гастрите тела желудка сывороточный уровень ПГ1 снижается пропорционально тяжести атрофии. В норме уровень ПГ1 составляет 30–120 мкг/л.

Пепсиноген 2 вырабатывается муцинообразующими клетками желез всех отделов желудка, а также бруннеровыми железами в проксимальной части двенадцатиперстной кишки. В норме сывороточный уровень ПГ2 составляет 3–10 мкг/л. Его повышение является маркером воспаления в желудке любой этиологии. Соотношение ПГ1/ПГ2 в норме 3–20, по мере увеличения тяжести атрофического гастрита с поражением тела желудка это соотношение уменьшается. Концентрация пепсиногенов в сыворотке крови коррелирует с тяжестью поражения слизистой оболочки желудка, которая была подтверждена морфологически [25].

Определение концентрации ПГ1 для ранней диагностики атрофического гастрита получило распространение во многих развитых странах, а в Японии оно включено в обязательную методику для скринингового исследования [26, 27]. Результаты определения ПГ1 при скрининге позволяют выделить лиц с высоким риском развития рака желудка [22]. Нормативные значения уровня ПГ1 в Западной и Восточной популяциях отличаются. В европейских странах критерием атрофии считается концентрация сывороточного ПГ1 ниже 25 мкг/л, в Японии – ниже 70 мкг/л [28].

Ценную информацию о состоянии СОЖ дает определение соотношения концентраций ПГ1/ПГ2. Установлено, что у здоровых жителей стран Западной Европы этот показатель превышает 3. Значение менее 3 служит дополнительным серологическим критерием атрофического гастрита [29].

Чувствительность и специфичность тестовой панели биомаркеров, получивших название Гастропанель для диагностики атрофического гастрита, составила 71–83% и 95–98%, соответственно [30].

Эффективность определения пепсиногенов для диагностики атрофического гастрита продемонстрирована в Японии, Китае, Танзании, Доминиканской республике, Финляндии, Италии, Латвии, США [31, 32, 33, 34, 35]. Показана высокая корреляция данных серологического скрининга, гистологической диагностики и прогноза развития рака желудка. При

проспективном наблюдении 93 больных атрофическим гастритом в течение 12 лет, в ходе которого проводились определение пепсиногенов в сыворотке крови, эндоскопическое и морфологическое исследования с оценкой слизистой оболочки желудка по шкале OLGA было показано, что все случаи рака желудка ассоциированы с III и IV стадиями по шкале OLGA. Отмечалась значительная обратная корреляция соотношения пепсиногенов и стадии гастрита по OLGA ($p < 0,001$) [36].

Современная модель скрининга выглядит следующим образом (рис. 1): в популяции определяются антитела к *H. pylori*, пепсиноген 1, соотношение ПГ1/ПГ2 («серологическая биопсия»). Уровень пепсиногена 1 ниже нормативного уровня для популяции (в Европе < 25 мкг/л) или соотношение ПГ1/ПГ2 < 3 являются серологическими критериями атрофического процесса и основанием для направления на гастроскопию с морфологической верификацией гастрита по системе OLGA. С учетом полученных данных стратифицируется риск развития рака, определяющий периодичность эндоскопического наблюдения (табл. 1). По факту выявления *H. pylori* проводится эрадикация инфекции.

В странах с высокой заболеваемостью раком желудка рассматриваются две стратегии – первичная и вторичная профилактика. Первичная профилактика – это популяционное устранение этиологического фактора (*H. pylori*), вторичная – формирование групп риска рака желудка и воздействие на них.

Программы первичной профилактики реализуются в Японии и ряде стран Юго-Вос-

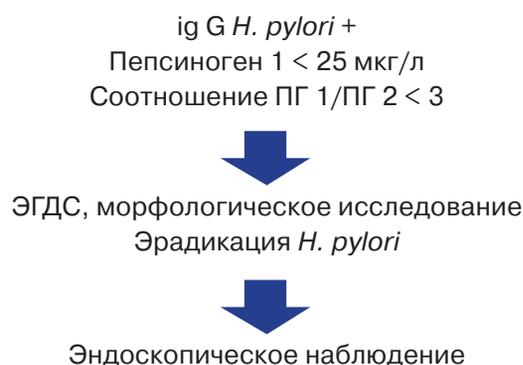


Рисунок 1. «Серологическая биопсия» для выявления больных с высоким риском рака желудка

Таблица 1. Стратификация риска рака желудка в Японии [37]

Группа	A	B	C	D
<i>H. pylori</i>	–	+	+	–
Снижение ПГ1 или ПГ1/ПГ2	–	–	+	+
Риск рака желудка	Низкий	—————→		Высокий
Отношение шансов	1,00	4,20	11,23	14,81
Периодичность эндоскопического наблюдения	5 лет	3 года	2 года	1 год

точной Азии. Так, в Тайване массовая эрадикация *H. pylori* проводится с 2004 г. у лиц старше 30 лет, у которых по данным 13С-уреазного дыхательного теста подтверждается наличие *H. pylori*. При сопоставлении данных статистики 1995–2003 г. и 2004–2008 г. отмечено снижение распространенности *H. pylori* в популяции на 78,8%, снижение заболеваемости язвенной болезнью на 67,4%, заболеваемости раком желудка на 25% – с 40,3 до 30,4 на 100 000 населения [38].

Наилучшим неинвазивным методом выявления лиц с высоким риском рака желудка (в рамках стратегии вторичной профилактики) признаны серологические тесты для диагностики *H. pylori* и маркеров атрофии (пепсиногенов). Определение уровня ПГ 1 и 2 включено в обязательную методику для скринингового исследования в Японии, позволяя выделить из

когорты обследуемых лиц с высоким риском развития рака желудка, которые направляются на эндоскопическое исследование, лечение и динамическое наблюдение.

Высокая заболеваемость раком желудка в России и высокая летальность, связанная с поздним выявлением этого заболевания, определяют крайнюю актуальность выработки национальной стратегии профилактики и раннего выявления рака желудка. С учетом высокой распространенности *H. pylori* в Российской популяции и основываясь на международном опыте, наиболее эффективной стратегией является формирование групп риска рака желудка на основе серологического скрининга в рамках программы диспансеризации, морфологическое определение стадии гастрита, эрадикации *H. pylori* и динамическое эндоскопическое наблюдение.

Литература

1. Ferlay J., Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127 (12):2893–2917.
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2013.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–664.
4. Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol.* 2013;23 (6 Pt B):492–501.
5. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Н.Г. и др. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012;4:17–24.
6. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Щербаков П. Л., Хомерики С. Г., Машарова А. А., Бордин Д. С., Касьяненко В.И, Дубцова Е. А. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2010;2:3–7.
7. Барышникова Н. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Современные аспекты состояния проблемы *Helicobacter pylori* – ассоциированных заболеваний / в книге *Гастроэнтерология. Болезни взрослых / под общ. ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова.* – М.: МК, 2011 – С. 103.
8. Цуканов В. В., Хоменко О. В., Ржавичева О. С., Буторин Н. Н., Штыгашева О. В., Маады А. С., Бичурина Т. Б., Амельчугова О. С. Распространенность *Helicobacter pylori* и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2009;19 (3):38–41.
9. Решетников О. В., Курилович С. А., Кротов С. А., Кротова В. А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2010;2:88–93.
10. Ahmed N., Sechi L. A. /*Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005;4:1.
11. Sakaki N, Kozawa H, Egawa N., Tu Y., Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16 Suppl 2:198–203.
12. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19 Suppl 1: S37–43.
13. Takahashi S., Igarashi H., Masubuchi N., et al. *Helicobacter pylori* and the development of atrophic gastritis. *Nippon Rinsho* 1993;51 (12):3231–3235.
14. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 2004;157:301–310.
15. *Helicobacter and Cancer Collaborative Group.* Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347–53.
16. Комаров Ф. И., Осадчук А. М., Осадчук М. А. и соавт. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа. *Клин. Мед.* 2007;85 (10):48–51.
17. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83:253–260.
18. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998, с. 77.
19. Rugge M., Correa P., Dixon M. F. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16: 1249–1259.
20. Rugge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis. *Human Pathology.* 2005; 36: 228–233.
21. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. *Dig. Liver Dis.* 2008;40 (8): 650–658.
22. Цуканов В. В., Амельчугова О. С., Третьякова О. В. и др. Взаимосвязь атрофии и апоптоза в слизистой оболочке тела желудка у представителей генетически разнородных популяций населения. *Эксперим. и клинич. гастроэнтерология.* 2012;12: 40–43.
23. Agréus L., Kuipers E. J., Kupcinskas L. et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012;47 (2):136–147.

24. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A. C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44 (1):74–94.
25. Kimura K., Sipponen P., Unge P. et al. Comparison of gastric histology among Swedish and Japanese patients with peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003; 38 (5):491–497.
26. Mukoubayashi C., Yanaoka K., Ohata H. et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med.* 2007;46 (6):261–266.
27. Di Mario F., Cavallaro L. G., Moussa A. M. Usefulness of serum pepsinogens in *Helicobacter pylori* chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium. *Dig. Dis. Sci.* 2006;51 (10):1791–1795.
28. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001;345: 784–789.
29. Leja M., Kupcinskas L., Funka K. et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standart histopathology. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54 (11) 2377–2384.
30. Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J. et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008;43:1448–1455.
31. Aoki K., Kihale P. E., Wenyuan Z. et al. Comparison of prevalence of chronic atrophic gastritis in Japan, China, Tanzania, and the Dominican Republic. *Ann. Epidemiol.* 2005; 15 (8):598–606.
32. Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L. et al. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010;45 (9):1036–1041.
33. Lombardo L., Leto R., Molinaro G. et al. Prevalence of atrophic gastritis in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010;48 (9):1327–1332.
34. Leja M., Cine E., Rudzite D. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis in Latvia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;24 (12):1410–1417.
35. Weck M. N., Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15 (6):1083–1094.
36. Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31 (10):1104–1111.
37. Kato M, Asaka M. Recent development of gastric cancer prevention. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42 (11):987–994.
38. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62 (5):676–682.