

## Общие и частные вопросы этиопатогенеза язвенной болезни и рака желудка: современное состояние проблемы

А.М. Осадчук<sup>1</sup>, И.А. Давыдкин<sup>1</sup>, Т.А. Гриценко<sup>1</sup>, М.А. Осадчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОВУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Аннотация

Развитие язвенной болезни (ЯБ) и рака желудка (РЖ) является результатом взаимодействия различных внутренних и внешних факторов. При этом если роль *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии заболеваний желудка полностью установлена, то значение многих других факторов продолжает обсуждаться. Серьезные споры вызывает участие различных штаммов *H. pylori* в развитии ЯБ и РЖ. Прежде всего это Vac- и Cag-позитивные штаммы *H. pylori*. Дискуссионной является роль генетического полиморфизма человека в развитии данной патологии, особенно генов интерлейкинов и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Не в полной мере понятна роль средовых факторов в формировании ЯБ и РЖ. Так, продолжает обсуждаться роль алкоголя, профессиональных вредностей и лекарственных препаратов в развитии этих заболеваний. Дальнейшее исследование факторов риска различных заболеваний желудка позволит оптимизировать их профилактику и лечение. В обзоре представлен современный взгляд на отдельные вопросы патогенеза ЯБ и РЖ.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, рак желудка, генетические факторы человека, средовые факторы.

Для цитирования: Осадчук А.М., Давыдкин И.А., Гриценко Т.А., Осадчук М.А. Общие и частные вопросы этиопатогенеза язвенной болезни и рака желудка: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 97–103. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000485

## General and particular issues of etiopathogenesis of peptic ulcer and gastric cancer: current status of the problem

A.M. Osadchuk<sup>1</sup>, I.L. Davydkin<sup>1</sup>, T.A. Gricenko<sup>1</sup>, M.A. Osadchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The development of peptic ulcer (PU) and gastric cancer (GC) is the result of the interaction of various internal and external factors. Moreover, if the role of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in the development of diseases of the stomach is fully established, the significance of many other factors continues to be discussed. Serious controversy is caused by the participation of various strains of *H. pylori* in the development of PU and GC. First of all, these are Vac- and Cag-positive strains of *H. pylori*. The role of genetic human polymorphism in the development of this pathology is debatable. Especially the interleukin genes and necrotizing tumor factor alpha. The role of environmental factors in the formation of PU and GC is not fully understood. So, the role of alcohol, occupational hazards and drugs in the development of these diseases continues to be discussed. Further study of risk factors for various diseases of the stomach will optimize their prevention and treatment. The review presents a modern view of individual issues in the pathogenesis of PU and GC.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, stomach cancer, human genetic factors, environmental factors.

For citation: Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gricenko T.A., Osadchuk M.A. General and particular issues of etiopathogenesis of peptic ulcer and gastric cancer: current status of the problem. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (2): 97–103. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000485

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

РЖ – рак желудка

ЯБ – язвенная болезнь

ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

IL – интерлейкин

NF- $\kappa$ B – ядерный фактор каппа-B

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

Около половины человеческой популяции инфицировано *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). После заражения человек может являться пожизненным носителем *H. pylori*-инфекции. При этом около 85% инфицированных больных страдают хроническим *H. pylori*-атрофическим гастритом, у 15% пациентов может развиваться язвенная болезнь (ЯБ), у 1% – рак желудка (РЖ). Разнообразные клинические проявления *H. pylori*-инфекции являются результатом взаимодействия между факторами бактериальной вирулентности (например, CagA, VacA, BabA), генетическими факторами хозяина, такими как интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-10, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), и факторами окружающей среды (например, диета, курение, алкоголь). При этом если роль *H. pylori* в возникно-

вании и развитии заболеваний гастродуоденальной области является хорошо обоснованной, то значение других факторов остается все еще малоизученным и спорным.

Все факторы вирулентности *H. pylori* могут быть классифицированы на три категории: факторы колонизации, индукторы иммунных реакций и факторы, ассоциирующиеся с развитием заболеваний (табл. 1). Факторы вирулентности, ответственные за установление колонизации, включают уреазу, жгутиковую систему хемотаксиса и адгезины. Отсутствие функционально активных генов уреазы, жгутиковой системы хемотаксиса или адгезинов приводит к неспособности *H. pylori* колонизировать слизистую оболочку желудка. Процесс разработки новых лекарств для лечения

*H. pylori* может быть направлен против факторов, обеспечивающих колонизацию микроорганизма [1–3]. Индукторы иммунных реакций позволяют *H. pylori* ускользать от иммунного ответа хозяина и обеспечивают ее сохранение в желудке человека [4]. Наибольшее клиническое значение имеют факторы вирулентности, связанные с возникновением заболеваний пилородуоденальной зоны. Этот обзор сфокусирован на факторах вирулентности, вызывающих более серьезные клинические исходы.

**CagA-токсин** является онкопротеином и реализует свой патогенетический потенциал через систему T4SS (система секреции 4-го типа). Система T4SS позволяет вводить CagA-белок внутрь клетки. При фосфорилировании CagA внутри клетки происходит активация синтеза ДНК, ускорение и нарушение процессов клеточной пролиферации с возможностью возникновения РЖ. CagA и T4SS способны усиливать воспаление слизистой оболочки желудка посредством индукции экспрессии ядерного фактора каппа-В (NF-κB) и IL-8 [5]. При этом экспрессия NF-κB и IL-8 ассоциируется с генетической нестабильностью и канцерогенезом. CagA способен подавлять активность генов – супрессоров опухолей (например, *MGMT*) или микроРНК (например, *let-7*) [6].

В соответствии с проведенным метаанализом контролируемых исследований типа «случай-контроль» серопозитивность *H. pylori* и CagA значительно увеличивала риск развития РЖ – соответственно, в 2,28 и 2,87 раза. В популяции, инфицированной *H. pylori*, инфицирование CagA-положительными штаммами дополнительно увеличивало риск РЖ в 1,64 раза [95% доверительный интервал (ДИ) 1,21–2,24] и в 2,01 раза при некардиальном раке (95% ДИ 1,21–3,32) при некардиальном РЖ [7]. В другом метаанализе контролируемых исследований типа «случай-контроль», выполненном на 17 374 пациентах, показано, что CagA ассоциировался с повышенным риском развития РЖ [отношение шансов (ОШ) 2,09; 95% ДИ 1,48–2,94]. Кроме того, при наличии CagA риск развития ЯБ также увеличивался (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,12–2,55). В когортном исследовании показано, что инфицирование штаммами *H. pylori* с полиморфизмом гена *CagL* Y58E59, ответственного за продукцию белка, необходимого для транслокации CagA внутрь клетки, ассоциируется с повышением риска РЖ в 4,6 раза (95% ДИ 1,8–11,9) и более тяжелым воспалительным процессом в слизистой оболочке тела желудка [8]. В метаанализе показано, что степень патогенетического потенциала белка CagA также обеспечивается типами и количеством мотивов в С-концевой области. Существует четыре типа мотивов EPIYA: EPIYA-A, -B, -C и -D. Доказывается, что один мотив EPIYA-D повышает риск развития РЖ в 1,91 раза по сравнению с одним мотивом EPIYA-C. Наличие нескольких мотивов EPIYA-C (A-B-C-C или A-B-C-C-C) повышает риск развития РЖ в 3,28 раза по сравнению с наличием только одной последовательности EPIYA-C [9]. Кроме того, полиморфизм аминокислотных последовательностей в мотиве EPIYA-B также влияет на ак-

тивность CagA, поскольку штаммы, содержащие мотив EPIYT-B, обладают ослабленной способностью индуцировать фенотип колибри и экспрессировать IL-8 в эпителиальных клетках желудка. Данный факт ассоциируется с относительно низким риском развития РЖ. Доказывается, что мотив EPIYT-B связан с более высоким риском ЯБДК [10]. В сравнительном исследовании показано, что CagA+ штаммы *H. pylori* чаще обнаруживались в биоптатах, содержащих MALT-лимфому желудка (в 76,7% случаев), чем у пациентов с хроническим гастритом (в 30,3% случаев) [11]. В исследовании *in vitro* показано, что белок CagA способен транспонироваться в В-лимфоциты, вызывая усиление их пролиферации и снижая апоптозную активность, и, таким образом, индуцировать трансформацию MALT-лимфомы низкой степени злокачественности в В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности [12].

**VacA-токсин** получил свое название в связи со способностью вызывать образование вакуолей в клетках эукариот. Интенсивность вакуолизирующего действия VacA зависит от полиморфизма в трех областях гена: сигнальной (s1 и s2), промежуточной (i1 и i2) и средней (m1 и m2). Вакуолизирующая активность наиболее высока у генотипов s1/m1, промежуточная – у генотипов s1/m2 и отсутствует у генотипов s2/m2. Хотя физиологическая роль вакуолизации неясна, более высокая активность вакуолизации ассоциируется с более тяжелыми клиническими исходами инфекции. Метаанализ показал, что жители западных стран, инфицированные штаммами VacA s1 (против s2), m1 (против m2), s1/m1 (против s1/m2) и s1/m1 (против s2/m2), имели повышенный риск развития рака [ОШ 5,32 (95% ДИ 2,76–10,26); ОШ 2,50 (95% ДИ 1,67–3,750); ОШ 2,58 (95% ДИ 1,24–5,38); ОШ 4,36 (95% ДИ 2,08–9,10), соответственно]. Штаммы s1/m1 (против s2/m2) ассоциировались с более частым развитием ЯБ (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,01–4,13) [13]. В систематическом обзоре показано, что пациенты с РЖ чаще инфицированы *H. pylori* с генотипом VacA i1 (ОШ 5,12; 95% ДИ 2,66–9,85;  $p < 0,001$ ), по сравнению с лицами с хроническим гастритом и неязвенной диспепсией. В популяции людей, проживающих на территории Средней Азии, генотип vacA i1 связан с повышенным риском РЖ (ОШ 10,89; 95% ДИ 4,11–20,88;  $p < 0,001$ ) [14]. В исследовании «случай-контроль» показано, что заражение CagA-положительными штаммами, vacA s1 и vacA m1, ассоциировалось с прогрессированием предраковых поражений желудка (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,13–4,58). Заражение штаммами, которые являются одновременно CagA-положительными и vacA s1/m1, связано с еще большим риском прогрессирования предраковых поражений желудка (ОШ 4,80; 95% ДИ 1,71–13,5), по сравнению с инфицированными CagA-негативными vacA s2/m2 штаммами [15].

В метаанализе показано, что в странах Америки, Европы, Африки и Ближнего Востока, где распространенность рискованных генотипов vacA (s1/m1) ниже, люди, инфицированные штаммами vacA s1 или m1, имеют повышенный риск развития ЯБ по сравнению с теми, у кого есть штаммы s2 или m2 [16, 17]. В Юго-Восточной Азии vacA m1 ассоциируется с повышенным риском ЯБДК [16, 17].

**Эндопроотеаза HtrA (эндопроотеаза А, устойчивая к высокой температуре)**. Эндопроотеаза HtrA *H. pylori* разрушает внеклеточные домены Е-кадгерина и, соответ-

#### Сведения об авторах:

Давыдкин Игорь Леонидович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ»; ORCID: 0000-0003-0645-7645

Грищенко Тарас Алексеевич – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, врач-гематолог первого гематологического отделения клиник ФГБОУ ВО «СамГМУ»; ORCID: 0000-0002-2794-5122

Осадчук Михаил Алексеевич – д.м.н., проф., зав. каф. поликлинической терапии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; ORCID: 0000-0003-0485-6802

#### Контактная информация:

Осадчук Алексей Михайлович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ»; тел.: +7(927)606-09-40; e-mail: maxlife2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8488-9235

**Таблица 1. Факторы вирулентности *H. pylori* и их функция (по [4], с дополнениями)**

Фактор вирулентности <i>H. pylori</i>	Функция
<i>Факторы колонизации:</i>	
Уреаза	Нейтрализация желудочной кислоты
Жгутиковая система хемотаксиса	Движение бактерий по желудочному эпителию, проникновение микроба в складки и железы желудка
Адгезины: BabA SabA	Адгезия к эпителиальным клеткам
Антигены Льюиса OipA	
Индукторы иммунных реакций:	Биологическая функция
Липополисахариды / жгутиковые антигены	Низкая иммуногенность Молекулярная мимикрия Индукция противовоспалительного ответа
CagA/T4SS	Подавление фагоцитоза Уменьшение продукции антимикробных пептидов Индукция толерогенных дендритных клеток
VacA	Блокировка эффекторного Т-клеточного ответа Подавление фагоцитоза Индукция толерогенной дендритной клетки
Гамма-глутамилтранспептидаза	Блокировка эффекторного Т-клеточного ответа Индукция толерогенной дендритной клетки
Холестерол-альфа-глюкозилтрансфераза	Блокировка эффекторного Т-клеточного ответа Подавление фагоцитоза
Каталаза супероксиддисмутазы	Подавление продукции свободных радикалов и оксида азота
Аргиназа	Подавление продукции свободных радикалов и оксида азота Блокировка эффекторного Т-клеточного ответа
<i>Факторы, индуцирующие развитие заболеваний:</i>	
CagA & T4SS	Аденокарцинома желудка, MALT-лимфома, язвенная болезнь
VacA	Аденокарцинома желудка, ЯБ
BabA	Аденокарцинома желудка, ЯБ
HtrA	Аденокарцинома желудка
DupA	ЯБДК
IceA	ЯБ
OipA	ЯБ
AlpA	РЖ
SabA	ЯБ, РЖ

*Примечание.* ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

ственно, межклеточные контакты, что позволяет бактериям проникать в межклеточные пространства. Существует мнение, что HtrA облегчает попадание CagA внутрь клетки. Генетический полиморфизм HtrA ассоциируется с увеличением риска РЖ (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,1–6,8) [18].

**Ген, запускающий развитие ЯБДК (DupA).** Два метаанализа показали увеличение вероятности возникновения дуоденальной язвы у лиц, инфицированных DupA (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,1–1,7) [19, 20]. При этом увеличение вероятности возникновения язвы регистрировалось в азиатских странах [20]. В сравнительном исследовании показано, что DupA образует с T4SS кластер, повышающий риск возникновения ЯБДК в 2,1 раза [21].

**Антиген-связывающий группы крови адгезин (BabA).** В сравнительном исследовании показано, что заражение штаммами BabA-L ассоциировано с наибольшим риском развития РЖ. Меньший риск развития РЖ определяется при инфицировании BabA-H и BabA-негативными штаммами. В западных странах заражение штаммами BabA-L и BabA-H связано с 54,8-кратным и 19,8-кратным риском РЖ по сравнению с BabA-негативными штаммами *H. pylori*. Кроме того, штаммы BabA-L имеют наибольшую плотность колонизации *H. pylori* в желудке, что сопровождается наиболее выраженной нейтрофильной инфильтрацией и атрофией слизистой оболочки. Однако проведенное исследование является недостаточно чувствительным [22]. В исследовании «случай-контроль» показано, что заражение штаммами *H. pylori*, имеющими три гена: *cagA*, *vacAs1* и *babA2*, – в значительной мере коррелирует с развитием пептической язвы ( $p < 0,0001$ ) и аденокарциномы ( $p = 0,014$ ), по сравнению со штаммами, имеющими только два гена: *cagA* и *vacA1* [23]. Метаанализ исследований типа «случай-контроль» показал, что инфицированность BabA2-позитивными штаммами увеличивает вероятность развития пептической язвы (ОШ 2,07) в западных странах [24]. Инфицированность штаммами BabA-L (с низкой продукцией BabA) и BabA-H (с высокой продукцией BabA) также ассоциируется с более высоким риском ЯБДК, чем инфицирование BabA-негативными штаммами в западных странах (ОШ 33,9 и ОШ 18,2, соответственно) [22]. Серопозитивность BabA у пациентов с РЖ значительно выше, чем у пациентов с ЯБ (53,9% против 13,8%; ОШ 7,35; 95% ДИ 3,37–16,03;  $p < 0,0001$ ) или в группе пациентов с другими заболеваниями пилородуоденальной области (53,9% против 12%; ОШ 8,59; 95% ДИ 4,05–18,24;  $p < 0,0001$ ) [25].

**Ген A, индуцирующий контакт с эпителием (iceA).** Ген *iceA* идентифицирован в 1998 г. при исследовании генов *H. pylori*, ответственных за ее адгезию [26]. Найдено два семейства *iceA*: *iceA1* и *iceA2*. Метаанализ показал, что ген *iceA1* связан с небольшим увеличением риска ЯБ (ОШ 1,28) в западных странах [27].

**Наружный воспалительный белок (OipA).** OipA – это белок наружной мембраны, который принимает участие в адгезии *H. pylori* и индуцирует продукцию IL-8. Заражение штаммами *H. pylori*, продуцирующими белок OipA, обычно связано с высокой плотностью колонизации слизистой оболочки желудка, инфильтрацией ее нейтрофилами и высоким содержанием IL-8 в желудке человека. Показано, что имеется ассоциативная связь между способностью *H. pylori* продуцировать OipA, CagA, VacA s1/m1 и BabA2 [28]. Метаанализ показал, что экспрессия OipA ассоциируется с высоким риском ЯБ (ОШ 3,97) и РЖ (ОШ 2,43), особенно в популяции западных стран [29]. Показано, что распространенность серопозитивности по OipA у пациентов с РЖ значительно выше, чем при ЯБ и у лиц с другими заболеваниями пилородуоденальной зоны: соответственно, у 51,3; 12,5 и 11%. При этом получены достоверные различия между группой лиц

с РЖ и ЯБ (ОШ 7,38; 95% ДИ 3,31–16,43;  $p < 0,0001$ ) и РЖ и лицами, страдающими другими заболеваниями желудка (ОШ 8,53; 95% ДИ 3,94–18,44;  $p < 0,0001$ ) [25].

**Липопротейн А, ассоциированный с адгезией (AlpA), и липопротейн В, ассоциированный с адгезией (AlpB),** – относятся к адгезинам. Их наличие у *H. pylori* ассоциируется с лучшей адгезией микроорганизма к слизистой оболочке желудка. В недавно проведенном исследовании показано, что распространенность AlpA-позитивных штаммов *H. pylori* у пациентов с РЖ, ЯБ и другими заболеваниями желудка составила 46,1; 15 и 14%, соответственно. Таким образом, распространенность AlpA-позитивных штаммов *H. pylori* у пациентов с РЖ превышало таковую у лиц с ЯБ (ОШ 4,84; 95% ДИ 2,26–10,36;  $p < 0,0001$ ) и РЖ, по сравнению с другими заболеваниями (ОШ 5,24; 95% ДИ 2,55–10,80;  $p < 0,0001$ ) [25].

**Адгезин А, связывающий сиаловую кислоту (SabA).** Данный фактор связан с адгезией *H. pylori*. Выявлена ассоциация данного антигена с развитием ЯБ и РЖ. Тем не менее проведенное исследование основано на небольшой когорте пациентов и обладает ограниченной доказательностью [30], тем более что в предыдущем исследовании такой связи не обнаружено [31].

Распространенность носительства гена *sabA* у пациентов с РЖ также значительно выше, чем у пациентов с ЯБ (48,7% против 12,5%; ОШ 6,64; 95% ДИ 2,98–14,79;  $p < 0,0001$ ) или в группах пациентов с другими заболеваниями пилородуоденальной зоны (48,7% против 15%; ОШ 5,38; 95% ДИ, 2,64–10,93;  $p < 0,0001$ ) [25].

**Алкоголь и болезни желудка.** Результаты метаанализа исследований типа «случай-контроль» показали, что употребление алкоголя может являться фактором риска развития РЖ (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,20–1,61). Показано, что риск развития РЖ ассоциируется с количеством употребляемого алкоголя. Так, у лиц, употребляющих алкоголь в умеренных дозах, риск развития РЖ выше, по сравнению с группой пациентов, не употребляющих алкогольные напитки (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,13–1,5) [32]. Данный факт подтверждается в сравнительном исследовании, где показана взаимосвязь между приемом алкоголя и РЖ (ОШ 2,06; 95% ДИ 1,31–3,26) [33]. У лиц, употребляющих высокие дозы алкоголя, риск развития РЖ повышался (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,21–2,05) [32]. Другой метаанализ когортных исследований, охвативший более 9 млн человек, не подтвердил факт увеличения заболеваемости РЖ у лиц, употребляющих алкоголь в низких или умеренных дозах [34]. В некоторых исследованиях доказывалось, что употребление алкоголя в значительной мере ассоциируется с развитием ЯБ (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,1–5,4,  $p < 0,001$ ) [35, 36].

**Физическая активность и болезни желудка.** В метаанализе проспективных исследований показано, что при наличии достаточной физической активности риск возникновения РЖ снижается (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,69–0,96); в метаанализе исследований типа «случай-контроль» также доказывалось некоторое снижение вероятности развития РЖ (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,66–0,91). Уменьшение риска развития РЖ определяется в равной степени у всех обследованных лиц без учета инфицированности *H. pylori*, потребления овощей и фруктов, калорийности пищи и алкоголя [37]. Доказывается, что физическая активность снижает вероятность развития ЯБ (ОШ 0,7; 95% ДИ 0,2–2,1) [34].

**Курение и болезни желудка.** Метаанализ проспективных когортных исследований показал, что курение увеличивает вероятность развития РЖ. Так, курящие люди имеют повышенный риск развития РЖ (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,5–2,02). При этом люди, курившие в прошлом, также имели повышенный риск возникновения РЖ (ОШ 1,18; 95%

ДИ 0,95–1,46). Развитие РЖ ассоциировалось с продолжительностью курения более 40 лет без учета количества выкуриваемых сигарет. При этом РЖ у курящих лиц возникает на 5,6 года раньше, чем у некурящих лиц [38]. В другом исследовании типа «случай-контроль» также получена взаимосвязь между курением и РЖ. Чем больше индекс курильщика, тем выше вероятность заболевания РЖ: при индексе курильщика  $>10$  – ОШ 2,53 (95% ДИ 1,57–4,06), при индексе курильщика  $>20$  – ОШ 2,33 (95% ДИ 1,38–3,92), при индексе курильщика  $>38$  – ОШ 2,81 (95% ДИ 1,71–4,6). Статус курильщика и употребление алкоголя являются независимыми факторами риска РЖ (ОШ 12,74; 95% ДИ 7,95–20,42) [33]. Также курение увеличивает риск возникновения ЯБ почти в 7 раз (ОШ 6,6; 95% ДИ 2,3–19) [36]. В других исследованиях также подтверждается связь курения и ЯБ (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,7–9,8) [34].

**Диетические факторы.** 24% случаев РЖ ассоциируются с употреблением соли  $>6$  г/сут. При этом высокое содержание соли в диете повышает риск РЖ на 22% [39]. В небольших сравнительных исследованиях показано, что западный тип питания, содержащий безалкогольные напитки, обработанное мясо, рафинированное зерно и сахара, ассоциируется с повышенным риском развития аденокарциномы желудка (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,20–2,89) и мужчин (ОШ 1,44; 95% ДИ 1,03–2,02), тогда как схемы питания, характеризующиеся повышенным потреблением фруктов, овощей и рыбы, связаны с уменьшением риска РЖ (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,27–0,59) и мужчин (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,45–0,88) [40]. Интересными представляются данные о том, что потребление клетчатки у женщин увеличивает риск возникновения ЯБ (ОШ 1,157; 95% ДИ 1,001–1,333). Также у женщин отмечается взаимосвязь употребления витамина В<sub>2</sub>, кальция (ОШ 1,243; 95% ДИ 1,059–1,459), натрия (ОШ 0,191; 95% ДИ 1,034–1,372), золь с развитием ЯБ (ОШ 1,152; 95% ДИ 1,002–1,325) [41] (табл. 2).

**Генетические факторы человека.** Последние исследования свидетельствуют, что развитие РЖ ассоциируется с группой крови А (ОШ 1,20; 95% ДИ 1,02–1,42) и группой крови АВ (ОШ 1,3; 95% ДИ 0,91–1,71). При этом возникновение ЯБ не имеет связи с группой крови [42]. С другой стороны, получены данные, свидетельствующие о том, что группа крови 0 ассоциируется с развитием ЯБДК (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,04–1,34) [43]. Следует отметить, что генетические полиморфизмы вносят лишь 1–3% в заболеваемость РЖ. Остальная заболеваемость РЖ зависит от факторов окружающей среды [44]. В небольших сравнительных исследованиях показано, что носительство аллелей *TNF- $\alpha$ -857 T* (ОШ 1,826; 95% ДИ 1,097–3,039), *TNF- $\alpha$ -863 A* (ОШ 1,788; 95% ДИ 1,079–2,905) и *TNF- $\alpha$ -1031 C* (ОШ 1,912; 95% ДИ 1,152–3,171) ассоциируется с повышенным риском ЯБ желудка. Носительство аллелей *TNF- $\alpha$ -857 T* (ОШ 1,668; 95% ДИ 1,003–2,832), *TNF- $\alpha$ -863 A* (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,118–3,107) и *TNF- $\alpha$ -1031 C* (ОШ 2,074; 95% ДИ 1,244–3,457) связано с повышенным риском развития РЖ. Одновременное носительство трех разных высокопродуктивных аллелей *TNF- $\alpha$ -857+863+1031* значительно увеличивало риск ЯБ желудка (ОШ 6,57; 95% ДИ 2,34–18,40) и РЖ (ОШ 5,20; 95% ДИ 1,83–14,78) [45]. Участие полиморфизма генов *TNF- $\alpha$*  в развитии РЖ подтверждалось и в других исследованиях [46]. Полиморфизм аллеля *IL-17A/-197A* в значительной мере коррелирует с развитием РЖ (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,09–1,85;  $p = 0,010$ ) [47]. Подтверждается, что носители промоторов гена *TNF- $\alpha$  1031C* и *863 A* являются независимыми факторами риска ЯБДК (ОШ 2,46; 95% ДИ 1,32–4,59). При этом их комбинация увеличивает риск возникновения ЯБ более чем в 2 раза. Также развитие ЯБДК ассоциируется с полиморфизмом *IL-1 $\beta$  -511TT* (ОШ 4,22; 95% ДИ 1,8–9,4)

Таблица 2. Экзогенные факторы и их связь с ЯБ и РЖ

Факторы	ЯБ, ОШ	РЖ, ОШ
Алкоголь	1,39–1,58	2,4
Физическая активность	0,7	0,78–0,81
Курение	3,8–6,6	1,74–2,81
Низкий уровень жизни	1,9	–
Увеличение возраста	2,7	1,46–1,51
Лекарственные препараты (антикислотные препараты, антибиотики, антидепрессанты, прочие препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта)	2,2–38,6	Нет данных
Стресс	1,11–1,19	Нет данных
Радиационное облучение	Нет данных	77,5
Вредные экологические факторы (контакт с кварцевой пылью, тальком, цементом, выхлопными газами, хромом)	–	1,08–1,4

Таблица 3. Эндогенные факторы и их связь с ЯБ и РЖ

Факторы	ЯБ, ОШ	РЖ, ОШ
Группа крови А	–	1,2
Группа крови АВ	–	1,3
Группа крови 0	1,18	–
Полиморфизм генов <i>TNF-α</i>	1,78–1,912	1,67–2,07
Полиморфизм генов интерлейкинов	1,8–4,22	1,42–2,01
TRL4	–	2,3
P450 2C19*17	1,47	–
CYP2C19	–	1,95
C-аллель rs2294008 в <i>PSCA</i>	1,13–1,84	0,79
C-аллель rs505922 у пациентов с группой крови АВ0	1,32	–
Увеличение возраста	2,7	1,46–1,51
Ожирение	1,25	1,13
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	–	1,21
Пернициозная анемия	–	2,18

и *IL1-β -31CC* (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,12–4,15) [48]. Полиморфизм гена *TLR4* ассоциируется с развитием РЖ (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,6–3,4) [49]. Также развитие диффузного РЖ ассоциируется с носительством гена *IL-10-1082 G* (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,0–3,1) [50]. Получена ассоциативная связь между развитием ЯБ и геном цитохрома *P450 2C19\*17* (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,12–1,92) [51]. Доказывается связь полиморфизма гена *CYP2C19* с РЖ (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,068–3,649) [52]. Полиморфизм С-аллеля rs2294008 гена *PSCA* (ген стволовых клеток простаты) увеличивает риск ЯБ желудка (ОШ 1,13) и ЯБДК (ОШ 1,84) и снижает риск развития РЖ (ОШ 0,79); носительство развития РЖ (ОШ 0,79); носительство rs505922 у пациентов с группой крови АВ0 также ассоциируется с ЯБДК (ОШ 1,32) [53] (табл. 3).

**Прочие факторы.** В популяционном рандомизированном исследовании 4581 пациента показано, что низкий уровень жизни (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,4–2,4), увеличение возраста (ОШ

2,7; 95% ДИ 2,2–3,4) ассоциируются с развитием ЯБ [34]. Также возраст, начиная с 40 лет, ассоциируется с увеличением заболеваемости РЖ у лиц, инфицированных *H. pylori*. Так, в когорте лиц 40–49 лет ОШ составило 1,51 (95% ДИ 0,91–2,49), среди лиц 50–59 лет – 1,94 (95% ДИ 1,31–2,86), 60–69 лет – 1,59 (95% ДИ 1,23–2,06) и у лиц старше 70 лет – 1,46 (95% ДИ 1,06–2,02) [54]. Найдены положительные взаимосвязи между приемом малых антидепрессантов и развитием ЯБ (ОШ 2,6; 95% ДИ 0,8–7,5), больших антидепрессантов и развитием ЯБ (ОШ 2,2; 95% ДИ 0,5–9,6), антибиотиков и ЯБ (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,1–16,9), антацидов и ЯБ (ОШ 2,8; 95% ДИ 0,7–12,3), H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов и ЯБ (ОШ 38,6; 95% ДИ 15,4–97,2), приемом ингибиторов протонной помпы и ЯБ (ОШ 16,6; 95% ДИ 4,1–67,0), приемом различных препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и ЯБ (ОШ 3,2; 95% ДИ 1,7–5,5), отрицательная взаимосвязь между развитием ЯБ и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (ОШ 0,9; 95% ДИ 0,3–3,0) [35]. В исследованиях, проведенных S. Levenstein и соавт. (2015), связь между приемом НПВП и развитием ЯБ не обнаружено [55].

Стресс увеличивает риск возникновения ЯБ желудка (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,03–1,37;  $p=0,02$ ) и, недостоверно, ЯБДК (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,98–1,27;  $p=0,1$ ) [55].

В метаанализе получены данные об увеличении риска РЖ с контактом с шестивалентным хромом (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,96–1,21) [56]. В когортных исследованиях показано, что заболеваемость РЖ ассоциируется с воздействием цементной пыли (коэффициент заболеваемости 1,5; 95% ДИ 1,1–2,1), кварцевой пыли (коэффициент заболеваемости 1,3; 95% ДИ 1,0–1,7) и выхлопных газов дизельных двигателей (коэффициент заболеваемости 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9) [57]. Подобные показатели получены и в других исследованиях [58–60]. Выявлена положительная взаимосвязь между воздействием талька и РЖ (коэффициент заболеваемости 1,21; 95% ДИ 1,03–1,42) [61]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь увеличивает вероятность развития кардиального РЖ (коэффициент заболеваемости 5,3; 95% ДИ 3,0–8,7) [62]. В метаанализе показано, что вероятность РЖ увеличивается у лиц с ожирением (ОШ 1,13; ДИ 1,03–1,24) [63]. Также ожирение влияет на увеличение частоты развития ЯБ (ОШ 1,251; 95% ДИ 1,098–1,426) [41]. Пернициозная анемия увеличивает риск возникновения РЖ (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,94–2,45) [64]. Радиационное облучение в области живота, особенно в сочетании с цитостатической терапией, ассоциируется с развитием РЖ (ОШ 77,5; 95% ДИ 14,7–1452) [65]. Показано, что полиморфизм гена *IL-8-251A* связан с повышенным риском развития РЖ (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,38–2,92) и ЯБ желудка (ОШ 2,07; 95% ДИ 1,37–3,12) [66, 67]. Пациенты с полиморфизмом А/А генотипа гена *IL-8* имели повышенный риск ЯБ (коэффициент распространенности 2,08; 95% ДИ 1,03–4,18). Также пациенты – носители аллеля Т гена *IL-10* имели более высокий риск ЯБ (коэффициент распространенности 1,24; 95% ДИ 1,01–1,53) [68].

В настоящее время открываются новые факторы, принимающие участие в развитии ЯБ и РЖ. И если роль одних, например *H. pylori*, курения, работы с цементной пылью, в развитии РЖ и ЯБ полностью установлена, то роль остальных – полиморфизма генов интерлейкинов, *TNF-α*, полиморфизма генов *H. pylori* – продолжает обсуждаться вследствие того, что проведенные исследования по этим вопросам не отвечают принципам высокой степени доказательности. В то же время установление роли различных факторов в развитии ЯБ и РЖ позволит усовершенствовать меры профилактики и лечения этих заболеваний.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Баркалова Е.В. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций. *Терапевтический архив*. 2014;86(3):94-9 [Maev IV, Kucheryavyi YuA, Andreev DN, Barkalova EV. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: review of world trends. *Therapeutic Archive*. 2014;86(3):94-9 (In Russ.)].
2. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):5-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178985-12
3. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Маев И.В. Возможности оптимизации эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в современной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):84-90 [Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. Possibilities for optimization of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in modern clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):84-90 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789284-90
4. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. *J Biomed Sci*. 2018 Sep 11;25(1):68. doi: 10.1186/s12929-018-0466-9
5. Kwok T, Zabler D, Urman S, Rohde M, Hartig R, Wessler S, et al. Helicobacter exploits integrin for type IV secretion and kinase activation. *Nature*. 2007;449(7164):862-6. doi: 10.1038/nature06187
6. Hayashi Y, Tsujii M, Wang J, Kondo J, Akasaka T, Jin Y, et al. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in *Helicobacter pylori*-related carcinogenesis. *Gut*. 2013;62(11):1536-46. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301625
7. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1636-44.
8. Yeh YC, Chang WL, Yang HB, Cheng HC, Wu JJ, Sheu BS. *H. pylori* cagL amino acid sequence polymorphism Y58E59 induces a corpus shift of gastric integrin  $\alpha 5 \beta 1$  related with gastric carcinogenesis. *Mol Carcinog*. 2011 Oct;50(10):751-9. doi: 10.1002/mc.20753
9. Li Q, Liu J, Gong Y, Yuan Y. Association of CagA EPIYA-D or EPIYA-C phosphorylation sites with peptic ulcer and gastric cancer risks: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6620. doi: 10.1097/MD.00000000000006620
10. Zhang X-S, Tegtmeyer N, Traube L, Jindal S, Perez-Perez G, Backert S, Blaser MJ. A specific A/T polymorphism in western tyrosine phosphorylation b-motifs regulates *Helicobacter pylori* cagA epithelial cell interactions. *PLoS Pathog*. 2015 Feb;11(2):e1004621. doi: 10.1371/journal.ppat.1004621
11. Delchier JC, Lamarque D, Levy M, Tkoub EM, Copie-Bergman C, Deforges L, et al. *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma: high seroprevalence of CagA in diffuse large B-cell lymphoma but not in low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(8):2324-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04036.x
12. Kuo SH, Yeh KH, Chen LT, Lin CW, Hsu PN, Wu MS, et al. *Helicobacter pylori* CagA translocation is closely associated with the expression of CagA-signaling molecules in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(6):761-6. doi: 10.1097/PAS.0000000000000437
13. Matos JI, de Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;25(12):1431-41. doi: 10.1097/MEG.0b013e328364b53e
14. Liu X, He B, Cho WC, Pan Y, Chen J, Ying H, et al. A systematic review on the association between the *Helicobacter pylori* vacA I genotype and gastric disease. *FEBS Open Bio*. 2016;6(5):409-17. doi: 10.1002/2211-5463.12046
15. Gonzalez CA, Figueiredo C, Lic CB, Ferreira RM, Pardo ML, Ruiz Liso JM, et al. *Helicobacter pylori* cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):867-74. doi: 10.1038/ajg.2011.1
16. Sugimoto M, Yamaoka Y. The association of vacA genotype and *Helicobacter pylori*-related disease in Latin American and African populations. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(9):835-42. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02769.x
17. Sahara S, Sugimoto M, Vilaichone RK, Mahachai V, Miyajima H, Furuta T, et al. Role of *Helicobacter pylori* cagA EPIYA motif and vacA genotypes for the development of gastrointestinal diseases in Southeast Asian countries: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2012;12:223. doi: 10.1186/1471-2334-12-223
18. Yeh YC, Kuo HY, Chang WL, Yang HB, Lu CC, Cheng HC, et al. *H. pylori* isolates with amino acid sequence polymorphisms as presence of both HtrA-L171 & CagL-Y58/E59 increase the risk of gastric cancer. *J Biomed Sci*. 2019 Jan 5;26(1):4. doi: 10.1186/s12929-019-0498-9
19. Hussein NR. The association of dupA and *Helicobacter pylori*-related gastroduodenal diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(7):817-21. doi: 10.1007/s10096-010-0933-z
20. Shiota S, Matsunari O, Watada M, Hanada K, Yamaoka Y. Systematic review and meta-analysis: the relationship between the *Helicobacter pylori* dupA gene and clinical outcomes. *Gut Pathog*. 2010;2(1):13. doi: 10.1186/1757-4749-2-13
21. Jung SW, Sugimoto M, Shiota S, Graham DY, Yamaoka Y. The intact dupA cluster is a more reliable *Helicobacter pylori* virulence marker than dupA alone. *Infect Immun*. 2012;80(1):381-7. doi: 10.1128/IAI.05472-11
22. Fujimoto S, Olaniyi OO, Arnqvist A, Wu JY, Odenbreit S, Haas R, et al. *Helicobacter pylori* BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):49-58. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.015
23. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(22):12778-83. doi: 10.1073/pnas.96.22.12778
24. Chen MY, He CY, Meng X, Yuan Y. Association of *Helicobacter pylori* babA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4242-51. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4242
25. Su YL, Huang HL, Huang BS, Chen PC, Chen CS, Wang HL, et al. Combination of OipA, BabA, and SabA as candidate biomarkers for predicting *Helicobacter pylori*-related gastric cancer. *Sci Rep*. 2016 Nov 7;6:36442. doi: 10.1038/srep36442
26. Peek RM Jr, Thompson SA, Donahue JP, Tham KT, Atherton JC, Blaser MJ, Miller GG. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, iceA, that is associated with clinical outcome. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110(6):531-44.
27. Shiota S, Watada M, Matsunari O, Iwatani S, Suzuki R, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* iceA, clinical outcomes, and correlation with cagA: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(1):e30354. doi: 10.1371/journal.pone.0030354
28. Dossunbekova A, Prinz C, Mages J, Lang R, Kusters JG, Vliet AH, et al. *Helicobacter pylori* HopH (OipA) and bacterial pathogenicity: genetic and functional genomic analysis of hopH gene polymorphisms. *J Infect Dis*. 2006;194(10):1346-55. doi: 10.1086/508426
29. Liu J, He C, Chen M, Wang Z, Xing C, Yuan Y. Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2013;13:555. doi: 10.1186/1471-2334-13-555
30. Pakbaz Z, Shirazi MH, Ranjbar R, Reza M, Gholi MK, Aliramezani A, Malekshahi ZV. Frequency of sabA gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from patients in Tehran, Iran. *Iran Red Crescent Med J*. 2013 Sep;15(9):767-70.
31. Goudarzi H, Rezaee H, Rafizadeh M, Taghav A. Determination of the status of *Helicobacter pylori* sabA gene in relation to clinical findings. *J Med Bacteriol*. 2012;1(1, 2):3-8.
32. Ma K, Baloch Z, He T-T, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:238-46.
33. Júnior UR, Viscondi JKY, Zilberstein B, Cecconello I, Eluf-Neto J. Risk factors associated with the development of gastric cancer – case-control study. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(7):611-9. doi: 10.1590/1806-9282.64.07.611
34. Choi YJ, Myung SK, Lee JH. Light alcohol drinking and risk of cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Cancer Res Treat*. 2018 Apr;50(2):474-87. doi: 10.4143/crt.2017.094

35. Rosenstock S, Jørgensen T, Bonnevie O, Andersen L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut*. 2003 Feb;52(2):186-93. doi: 10.1136/gut.52.2.186
36. Lin P-Y, Wang J-Yi, Shih D-P., Kuo H-W, Liang W-M. The Interaction Effects of Burnout and Job Support on Peptic Ulcer Disease among Firefighters and Policemen. *Int J Environ Res Pub Health*. 2019;16(13). pii: E2369. doi: 10.3390/ijerph16132369
37. Abioye AI, Odesanya MO, Abioye AI, Ibrahim NA. Physical activity and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Sports Med*. 2015 Feb;49(4):224-9. doi: 10.1136/bjsports-2013-092778
38. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med*. 2016;14:62. doi: 10.1186/s12916-016-0607-5
39. Yusefi AR, Bagheri Lankarani K, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for gastric cancer: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Mar 27;19(3):591-603.
40. Campbell PT, Sloan M, Kreiger N. dietary patterns and risk of incident gastric adenocarcinoma. *Am J Epidemiol*. 2008;167:295-304. doi: 10.1093/aje/kwm294
41. Kim J, Kim KH, Lee BJ. Association of peptic ulcer disease with obesity, nutritional components, and blood parameters in the Korean population. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183777. doi: 10.1371/journal.pone.0183777
42. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, Nyrén O. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010 Dec 1;172(11):1280-5. doi: 10.1093/aje/kwq299
43. Alkebsi L, Ideno Y, Lee J-S, Suzuki S, Nakajima-Shimada J, Ohnishi H, et al. Gastroduodenal Ulcers and ABO Blood Group: the Japan Nurses' Health Study (JNHS). *J Epidemiol*. 2018;28(1):34-40. doi: 10.2188/jea.JE20160204
44. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham DY. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(8):36. doi: 10.1007/s11894-017-0575-8
45. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Xiao F, Kajimura M, et al. Different effects of polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta on development of peptic ulcer and gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;22(1):51-9.
46. Zhang J, Dou C, Song Y, Ji C, Gu S, Xie Y, Mao Y. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha are associated with increased susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet*. 2008;53(6):479-89. doi: 10.1007/s10038-008-0273-3
47. Shibata T, Tahara T, Hirata I, Arisawa T. Genetic polymorphism of interleukin-17A and -17F genes in gastric carcinogenesis. *Hum Immunol*. 2009 Jul;70(7):547-51. doi: 10.1016/j.humimm.2009.04.030
48. Chakravorty M, Ghosh A, Choudhury A, Santra A, Hembrum J, Roychoudhury S. Interaction between IL1B gene promoter polymorphisms in determining susceptibility to Helicobacter pylori associated duodenal ulcer. *Hum Mutat*. 2006 May;27(5):411-9.
49. Hold GL, Rabkin CS, Chow WH, Smith MG, Gammon MD, Risch HA, et al. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors. *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):905-12.
50. Kang JM, Kim N, Lee DH, Park JH, Lee MK, Kim JS, et al. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8, and IL-10 on Helicobacter pylori-induced gastroduodenal diseases in Korea. *J Clin Gastroenterol*. 2009 May-Jun;43(5):420-8. doi: 10.1097/MCG.0b013e318178d1d3
51. Musumba CO, Jorgensen A, Sutton L, Van Eker D, Zhang E, O'Hara N, et al. CYP2C19\*17 gain-of-function polymorphism is associated with peptic ulcer disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Feb;93(2):195-203. doi: 10.1038/clpt.2012.215
52. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Kajimura M, Sugimura H, et al. Poor metabolizer genotype status of CYP2C19 is a risk factor for developing gastric cancer in Japanese patients with Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 15;22(10):1033-40.
53. Tanikawa C, Matsuo K, Kubo M, Takahashi A, Ito H, Tanaka H, et al. Impact of PSCA variation on gastric ulcer susceptibility. *PLoS One*. 2013;8(5):e63698.
54. Kobayashi D, Takahashi O, Arioka H, Tsuguya Fukui T. The optimal screening interval for gastric cancer using esophago-gastro-duodenoscopy in Japan. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:144. doi: 10.1186/1471-230X-12-144
55. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of helicobacter pylori infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:498-506.
56. Suh M, Wikoff D, Lipworth L, Goodman M, Fitch S, Mittal L, et al. Hexavalent chromium and stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Toxicol*. 2019 Mar;21:1-20. doi: 10.1080/10408444.2019.1578730
57. Sjødahl K, Jansson C, Bergdahl IA, Adami J, Boffetta P, Lagergren J. Airborne exposures and risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007 May 1;120(9):2013-8.
58. Parent M-É, Siemiatycki J, Fritschi L. Occupational exposures and gastric cancer. *Epidemiology*. 1998;9:48-55.
59. Koh DH, Kim TW, Jang S, Ryu HW. Dust exposure and the risk of cancer in cement industry workers in Korea. *Am J Industr Med*. 2013;56(3):276-81. doi: 10.1002/ajim.22132
60. Lee W, Ahn YS, Lee S, Song BM, Hong S, Yoon JH. Occupational exposure to crystalline silica and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2016 Nov;73(11):794-801. doi: 10.1136/oemed-2016-103552. Epub 2016 Sep 12.
61. Chang CJ, Tu YK, Chen PC, Yang HY. Talc exposure and risk of stomach cancer: Systematic review and meta-analysis of occupational cohort studies. *J Formos Med Assoc*. 2018 Aug 9. pii: S0929-6646(18)30353-X. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.015
62. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2001 Dec;121(6):1286-93.
63. Lin XJ, Wang CP, Liu XD, Yan KK, Li S, Bao HH, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Sep;44(9):783-91. doi: 10.1093/jcco/hyu082
64. Kuipers EJ. Pernicious anemia, atrophic gastritis, and the risk of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:2290-2 doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.013
65. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, Lynch CF, Stovall M, Hall P, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3369-77. doi: 10.1200/JCO.2013.50.6832
66. Ohyauchi M, Imatani A, Yonechi M, Asano N, Miura A, Iijima K., Koike T, et al. The polymorphism interleukin 8 -251 A/T influences the susceptibility of Helicobacter pylori related gastric diseases in the Japanese population. *Gut*. 2005;54(3):330-5.
67. Yin YW, Hu AM, Sun QQ, Zhang BB, Wang Q, Liu HL, et al. Association between interleukin-8 gene -251 T/A polymorphism and the risk of peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Hum Immunol*. 2013;74(1):125-30.
68. Ramis IB, Vianna JS, Gonçalves CV, von Groll A, Dellagostin OA, da Silva PEA. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with Helicobacter pylori. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Apr;50(2):153-9. doi: 10.1016/j.jmii.2015.03.002

Поступила 09.09.2019