

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ ПРИ СИНДРОМЕ МАРФАНА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Проведено микроскопическое исследование гистологических препаратов слизистой оболочки желудка (СОЖ) у 23 пациентов с синдромом Марфана (СМ) в возрасте от 17 до 41 года. Хронический гастрит выявлен в 86–87% случаев. У пациентов с СМ отмечено нарастание частоты встречаемости структурных нарушений в виде атрофии ( $\chi^2 = 7,3, p < 0,01$ ) и кишечной метаплазии ( $\chi^2 = 4,5, p < 0,05$ ), что может характеризовать высокий кумулятивный риск развития прогрессивных неопластических изменений в СОЖ.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, атрофия, *Helicobacter pylori*, синдром Марфана. скрининг, канцерпревенция.

A. S. Rudoy, A. M. Uryvayev, A. V. Polyanskaya

### CHRONIC GASTRITIS AT MARFAN'S SYNDROME

In 23 patients with Marfan syndrome at the age of 17 to 41 years was conducted histological examination of the gastric mucosa. Chronic gastritis is detected in 87% of cases. In patients with Marfan syndrome noted more frequent occurrence of atrophy ( $\chi^2 = 7,3, p < 0,01$ ) and intestinal metaplasia ( $\chi^2 = 4,5, p < 0,05$ ), that can characterize a high cumulative risk of progression of neoplastic changes in the gastric mucosa.

**Key words:** chronic gastritis, atrophy, *Helicobacter pylori*, Marfan's syndrome. screening, kantserprevention.

**Актуальность.** На сегодняшний день под хроническим гастритом (ХГ) понимают группу хронических заболеваний желудка, которые морфологически характеризуются наличием воспалительных и дистрофических процессов в слизистой оболочке желудка (СОЖ) с явлениями нарушения клеточного обновления, прогрессирующей атрофией, функциональной и структурной перестройкой с разнообразными клиническими признаками.

Ограниченное количество публикаций, посвященных теме гастроинтестинальных заболеваний у пациентов с наследственной моногенной патологией соединительной ткани (ННСТ), в частности с синдромом Марфана, свидетельствует о недостаточности изученности проблематики, а редкая встречаемость самого синдрома (1:3000–5000) не дает возможности определить точную тактику ведения таких пациентов в практической работе врача-терапевта, гастроэнтеролога. Второй особенностью является то, что чаще всего пациенты с синдромом Марфана наблюдаются кардиологами, для которых симптоматика ЖКТ находится на второстепенном плане, учитывая противоречие в их понимании прогноза сердечно-сосудистой смертности. У пациентов с СМ прогноз определяется кардиологическими осложнениями в виде расслаивающей аневризмы восходящего отдела аорты в молодом возрасте, которая требует своевременной хирургической коррекции. Однако, в настоящее время все чаще имеет место своевременное (превентивное) хирургическое вмешательство по поводу профилактики эластолиза и диссекции аневризмы аорты при СМ, в то время как вопрос прогноза в отношении канцеропревенции остается открытым. В частности, недостаточное внимание уделяется оценке изменениям в слизистой оболочке желудка (СОЖ). На предыдущих этапах изучения структурных изменений СОЖ у пациентов хроническим гастритом с признаками ННСТ (в т.ч. с марфаноподобным фенотипом) на кафедре военно-полевой терапии были выявлены закономерности в виде значимого нарастания частоты гистологической диаг-

ностики дисрегенераторно-дистрофических изменений, включая поражение железистого эпителия тела желудка (~ 10%) и атрофии антральных желез (до 40%) с развитием мультифокального морфологически активного гастрита [23]. Кроме того, отражением нарушения клеточной дифференцировки, лежащей в основе модели желудочного канцерогенеза, являлась выявленное у данной когорте лиц увеличение частоты кишечной метаплазии до 9% [23]. Согласно каскада Корреа. предложенного Р. Корреа в 1988 году, хронический гастрит прогрессирует с развитием атрофии и кишечной метаплазии, появлением дисплазии и злокачественной трансформации [5]. Мы предположили, что при СМ будут иметь место более выраженные изменения в СОЖ, чем при марфаноподобных фенотипах («Marfan-like» состояниях), выявленных ранее.

**Цель исследования** – провести морфологическую оценку слизистой оболочки желудка у пациентов с синдромом Марфана. Проверить гипотезу о различиях в частоте встречаемости хеликобактерной инфекции желудка и таких предрактовых состояний как атрофия, метаплазия СОЖ у пациентов с СМ в сравнении с оппортунистической группой.

**Материал и методы.** В одномоментное обсервационное (*cross-sectional study*) исследование включены 50 пациентов; из них 23 – с синдромом Марфана (33±9,3 лет; Ж:М / 7:16); 27 – группа контроля без признаков ННСТ, сопоставимая по возрастным и гендерным характеристикам (30,2±8,6 лет; Ж:М / 7:20). Всем пациентам проводился широкий перечень лабораторно-инструментальных исследований, в объеме необходимом для оценки признаков системного вовлечения соединительной ткани, включенных в Гентские критерии синдрома Марфана (2010 г.) [11]. Дополнительно выполнялась эзофагодуоденоскопия (ЭГДС) на аппарате «Olympus» GIF V70 с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка (по 2 кусочка из антрального и фундального отделов, а также 1 из угла желудка). Морфологическую оценку гистологических пре-

паратов проводили в соответствии с Сиднейской системой с помощью визуально-аналоговой шкалы (с полуколичественной оценкой степени выраженности инфицированности *H. pylori*, активности и выраженности воспаления) [7]. Морфологическая оценка степени атрофии проводилась по системе OLGA (2008 г.) [14], метаплазии – по системе OLGIM [3] с использованием визуально-аналоговой шкалы Сиднейской классификации. Особенностью выбранных методик оценки гастробиопсий являлась строгая осевая ориентация желудочных желез на этапах подготовки и заливки препарата в парафин, что делало исследование стандартизированным, более информативным с возможностью его использования для оценки динамики и прогноза.

Статистическая обработка полученных данных произведена при помощи стандартного пакета программ Correspondence Analysis ППП «Statistica 11.0 for Windows». Распространенность хеликобактерной инфекции, кишечной метаплазии и атрофии в группе с СМ сравнивали с группой контроля с оценкой отношения шансов, а также критерия оценки значимости различий  $\chi^2$  с поправкой Йетса, оценку различий между непараметрическими данными оценивали по U критерию Манна-Уитни.

**Результаты и обсуждение.** Анализ частоты инфицированности *H.pylori*, дисрегенераторно-дистрофических изменений антральной/фундальной СОЖ представлен в виде частотной таблицы сопряженности (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение распространенности *H.pylori*, атрофии, метаплазии в СОЖ у пациентов с СМ и в группе контроля.

Группа	Количество случаев	Медиана возраста	<i>H.pylori</i> (морф.метод)				Атрофия (OLGA)				Метаплазия (OLGIM)			
			Кол-во	%	Отношение шансов (95% ДИ)	$\chi^2$	Кол-во	%	Отношение шансов (95% ДИ)	$\chi^2$	Кол-во	%	Отношение шансов (95% ДИ)	$\chi^2$
<b>Антральный отдел желудка</b>														
Контроль	27	30	8	29,6	1	0,4 $p > 0,05$	2	7,4	1	<b>7,3</b> $p < 0,01$	2	7,4	1	3,2 $p > 0,05$
СМ	23	33	5	21,7	0,66 (0,18–2,3)		9	39,1	<b>8,0</b> (1,5–42,5)		6	26	3,4 (0,6–19,9)	
<b>Тело желудка</b>														
Контроль	27	30	6	22,2	1	0,71 $p > 0,05$	1	3,7	1	0,55 $p > 0,05$	1	3,7	1	0,6 $p > 0,05$
СМ	23	33	3	13	0,53 (0,12 –2,4)		2	8,6	2,5 (0,2–29,2)		2	8,6	2,4 (0,2–29,2)	
<b>Суммарные интегральные показатели (весь желудок)</b>														
Контроль	27	30	8	30	1	0,4 $p > 0,05$	2	7,4	1	<b>7,3</b> $p < 0,01$	2	7,4	1	<b>4,5</b> $p < 0,05$
СМ	23	33	5	21,7	0,66 (0,18–2,3)		9	39,1	<b>8,0</b> (1,5–42,5)		7	30,4	<b>5,5</b> (1,0–29,7)	

Примечание: значимые результаты отмечены жирным шрифтом. Сокращения: СМ – синдром Марфана.

У пациентов с синдромом Марфана в целом выявлено значимое уменьшение количества специализированных glanduloцитов ( $\chi^2 = 7,3$ ,  $p < 0,01$ ). Максимальная частота встречаемости атрофических изменений отмечалась в антральной слизистой – до 39,1% в сравнении с 7,4% в контроле ( $p < 0,01$ ).

Также при синдроме Марфана отмечалась тенденция к нарастанию кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка - до 26% и 8,6% в сравнении с контролем (7,4% и 3,7% соответственно,  $p > 0,05$ ). При этом значимостью интегральных показателей метаплазии в СОЖ у пациентов с СМ значимо возростала ( $\chi^2 = 4,5$ ,  $p < 0,05$ ).

При микроскопии гистологических препаратов СОЖ инфекция *H. pylori* выявлялась от 22% до 33% в антральном отде-

ле и до 13–22% в теле желудка, обнаруживая только тенденцию к снижению её выявления как в антральном, так и в теле желудка у пациентов с СМ в сравнении с контролем ( $\chi^2 = 0,4$ ,  $p > 0,05$ ).

Между степенью обсемененности *H. pylori* и степенью атрофии в группе контроля выявлена слабая корреляционная зависимость (коэффициент корреляции Спирмена  $\rho = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), в то время как в группе с СМ данная закономерность не установлена ( $\rho = 0,27$ ,  $p > 0,05$ ).

Результаты исследования морфологических параметров, характеризующих наличие хронического воспаления в СОЖ при синдроме Марфана и в группе контроля представлены в таблице 2.

Таблица 2. Распределение нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной инфильтрации СОЖ у пациентов с СМ и в группе контроля

Группа	Количество случаев	Медиана возраста	Нейтрофильная инфильтрация (баллы)					Лимфоплазмоцитарная инфильтрация (баллы)				
			0	1	2	3	Всего	0	1	2	3	Всего
<b>Антральный отдел желудка</b>												
Контроль	27	30	8	15	3	1	0,89	4	13	9	1	1,26
СМ	23	33	4	13	4	2	1,17	3	10	8	2	1,4
Всего	50		$\chi^2 = 1,02$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,05$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,4$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,6$ $p > 0,05$	U крит. = 252,5 ( $p = 0,2$ )	$\chi^2 = 0,81$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,1$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,02$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,6$ $p > 0,05$	U крит. = 285,0 ( $p = 0,6$ )
<b>Тело желудка</b>												
Контроль	27	30	10	14	3	0	0,74	11	9	6	1	0,89
СМ	23	33	6	11	5	1	1,04	7	6	7	3	1,26
Всего	50		$\chi^2 = 0,68$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,08$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 1,04$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 1,19$ $p > 0,05$	U крит. = 249,5 ( $p = 0,2$ )	$\chi^2 = 0,57$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,31$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,43$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 1,47$ $p > 0,05$	U крит. = 249,0 ( $p = 0,2$ )
<b>Суммарные интегральные показатели (весь желудок)</b>												
Контроль	27	30	8	15	3	1	0,89	4	13	9	1	1,26
СМ	23	33	3	13	5	2	1,26	1	10	8	4	1,65
Всего	50		$\chi^2 = 1,99$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,5$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 2,1$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,6$ $p > 0,05$	U крит. = 232,0 ( $p = 0,2$ )	$\chi^2 = 1,5$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,1$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 0,0$ $p > 0,05$	$\chi^2 = 2,6$ $p > 0,05$	U крит. = 236,0 ( $p = 0,1$ )

Примечание: степень выраженности признака - 0 - норма, 1 - слабая (легкая), 2 - умеренная, 3 - выраженная; значимые результаты отмечены жирным шрифтом.

Сокращения: СМ – синдром Марфана; U крит. - U критерий Манна-Уитни.

Хронический гастрит был установлен в 86–87% случаев. Различий в активности и выраженности хронического гастрита в сравниваемых группах получено не было. Выявлена только тенденция к нарастанию средней активности и выраженности нейтрофильной и лимфоплазмоцитарной инфильтрации соответственно при СМ в фундальном отделе желудка (активность – U критерий Манна-Уитни = 249,5, ( $p = 0,19$ ), выраженность – U = 249, ( $p = 0,23$ )) и интегральных показателей данных морфологических изменений (активность – U критерий = 232, ( $p = 0,12$ ), выраженность – U критерий = 236,0 ( $p = 0,14$ )).

Частота встречаемости хронического гастрита при синдроме Марфана составила 87% случаев, что в целом было сопоставимо с оппозитной группой и популяционной характеристикой его распространённости.

Интересными представляются данные высокой частоте гистологической диагностики дисрегуляторных изменений у пациентов с СМ, включающих поражение железистого эпителия тела желудка (~ 8,6%) и атрофии антральных желез (до 39,1%). Полученные данные в целом сопоставимы с более результатами более ранних исследований частоты встречаемости хронического атрофического гастрита (ХАГ) при марфаноподобных состояниях [17]. Следует подчеркнуть, что среди всех случаев атрофического гастрита у пациентов с СМ, развитие мультифокального варианта атрофического гастрита отмечалось в 22% (в 2 случаях из 9).

Обращала внимание выявление крайне высокой частоты нарушения клеточной дифференцировки в виде выявления метаплазии СОЖ у пациентов с СМ – 30%, против 7,4% в контроле.

Выявленные предраковые состояния СОЖ в настоящее время рассматриваются через призму общепризнанного каскада последовательности событий, приводящих в конечном итоге к развитию аденокарциномы желудка, предложенного P. Correa около 25 лет назад [4, 5]. Согласно данному каскаду в течение 30 лет у 50% инфицированных *H. pylori* развивается атрофия СОЖ, у 40% – кишечная метаплазия, у 8% – дисплазия и у 12% – аденокарцинома желудка.

С клинических позиций известно, что 25–75% всех видов рака желудка (РЖ) возникает на фоне ХАГ, который занимает одно из лидирующих мест в структуре предраковых состояний. Примерно у 10% больных ХАГ в течение 15 лет развивается РЖ. Риск развития РЖ увеличивается у пациентов с тяжелым атрофическим гастритом антрального отдела в 18 раз. Особенно высока вероятность РЖ при наличии атрофии как в антральном, так и в фундальном отделах желудка (панатрофия, мультифокальный атрофический гастрит), в этом случае он может увеличиваться в 90 раз.

Следует кратко остановиться на анализе статистических сведений по заболеваемости и смертности населения от РЖ на территории РБ, которая подтверждает тенденцию к его снижению, что и на территории всего земного шара – число ежегодно выявляемых случаев РЖ в РБ уменьшилось с 3752 в 2005 г., до 3077 в 2012 г. Тем не менее, данное заболевание представляет собой важную медико-социальную проблему и заболеваемость РЖ сохраняется более высокой, чем в странах Запада. Среди онкологических заболеваний РЖ прочно удерживает 3-е место, уступая лишь раку легкого и кожи у мужчин, и раку молочной железы у женщин. Важно отметить, что при этом пик заболеваемости отмечен в возрастной группе 75–79 лет [20]. Обращает внимание и тенденция к увеличению заболеваемости раком желудка лиц молодого возраста, которая наметилась в последние 15–20 лет [19, 12, 2]. Поэтому, учитывая высокую частоту встречаемости предраковых состояний (до 39%) у пациентов с СМ в молодом возрасте (33±9,3 лет) (для сравнения атрофия СОЖ у лиц моложе 30 лет может встречается приблизительно в 1–5% случаев [22], проблема ХАГ в настоящее время у лиц ННСТ соотносится к разряду крайне актуальных.

Следует учитывать и тот факт, что различные виды ХГ (включая и «раковый фенотип») могут формироваться из-за различного генотипа и воздействия окружающей среды. Известно, что выявленный ракочный «фенотип гастрита», встречается в странах с высокой заболеваемостью РЖ и, является морфологическим фенотипом и результатом (с небольшим исключением) длительной инфекции *H. pylori* у более половины инфицированных лиц [17]. Учитывая факт отсутствия корреляционной зависимости контаминации *H. pylori* со структурными изменениями СОЖ (атрофией) у лиц с синдромом Марфана, можно предположить иные, отличные от классических

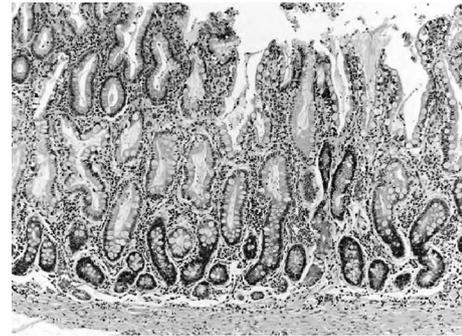


Рис. 1. x10 Слизистая оболочка антрального отдела желудка пациента (мужчина) с хроническим *H. pylori*-позитивным гастритом. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение микроскопа: ок.  $\times 10$ , об.  $\times 40$ . Легкая нейтрофильная и выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация; потеря (атрофия) специализированных антральных желез с обширной кишечной метаплазией поверхностно-ямочного эпителия (полного типа, тонкокишечная).

представлений (прослеживаемые в группе контроля), механизмы формирования структурных изменений. В ряде исследований показано влияние ННСТ на процесс формирования гастроинтестинальной патологии [23, 21]. Это проявляется в виде атипичной клинической картины, патоморфологических особенностей, иного прогноза, а также в специфических подходах к лечению лиц с признаками ННСТ. Более того в зависимости от вида ННСТ (моноклеточная патология, состоящая с неполными признаками того или иного синдрома, недифференцированная дисплазия соединительной ткани), влияние ННСТ на ЖКТ различно. Основой для этого является существенные различия в патогенетических механизмах развития ННСТ с вторичным вовлечением ЖКТ.

Синдром Марфана представляет собой классическую модель ННСТ и является наиболее изученным заболеванием соединительной ткани, с доказанным патогенезом в виде нарушения регуляции активации TGF $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ ). В норме TGF $\beta$  играет важнейшую роль при эмбриональном развитии, заживлении ран, формировании иммунного ответа, мышечной дифференцировке, росте костей, контроле клеточной пролиферации и пр. [10, 15]. TGF $\beta$  является одним из ключевых регуляторов состава, а также процессов самообновления ВКМ. Избыточная TGF $\beta$  активация ассоциируется с такими состояниями, как аневризма аорты [9], цирроз печени [8], рак [1], фиброз легких [6], воспаление [13], и др. делая TGF $\beta$  стратегической целью для исследований и терапевтического воздействия.

При открытии TGF $\beta$  его назвали трансформирующим, в связи с тем, что под его воздействием нормальные фибробласты получают злокачественные свойства и поведение, что послужило основой для приписывания ему проонкогенных свойств [18]. По современным представлениям TGF $\beta$  в предраковых стадиях онкогенеза имеет выраженные свойства супрессора. При этом на более поздних стадиях заболевания приобретает свойства проонкогена, и приводит к процессам метастазирования [16].

Таким образом, гипотетически можно предположить, что высокие показатели встречаемости атрофии и метаплазии при СМ могут свидетельствовать о значимой роли дефектной модели TGF $\beta$  сигнализации в онкогенных процессах в желудке, что требует дальнейших подтверждений.

Кроме того, учитывая неоднородность и ограниченность вышеизложенных данных, изучение патоморфогенеза хронического гастрита и атрофического процесса в слизистой оболочке, связи с инфекцией *H. pylori* инициирует продолжение исследований в контексте наследственных нарушений соединительной ткани.

Пациенты с СМ требуют более высокой онкологической настороженности в силу отнесения их к группе риска, угрожаемых по развитию тяжелой атрофии и неблагоприятных событий.

**Благодарности.** Работа проведена при поддержке грантов Белорусского фонда фундаментальных исследований (БФФИ) – М13У-001 и М13М-048. Кафедре патологической анатомии УО «БГМУ» – к.м.н., доценту кафедры Летковской Т. А., ГУ «432 ГВКМЦ» – Врачу-эндоскописту – заведующий эндоскопическим отделением Реуцкому И. П.

### Выводы

1. Частота верификации хронического гастрита при синдроме Марфана составила – 87% случаев и была сопоставима с оппозитной группой.
2. У пациентов с синдромом Марфана выявлено значимое нарастание антральной атрофии – до 39,1% в сравнении с 7,4% контролем.
3. При синдроме Марфана выявлена крайне высокая частота встречаемости кишечной метаплазии СОЖ – до 30% против 7,4% в контроле ( $p < 0,05$ ).
4. Контаминация СОЖ *H. pylori* выявлялась от 22% до 33% в антральном отделе и до 13–22% в теле желудка без значимых различий.
5. Связь инфицированности *H. pylori* с атрофией СОЖ выявлена только в группе контроля ( $p < 0,05$ ) при отсутствии данной корреляционная зависимости у пациентов с СМ ( $p > 0,05$ ).

### Литература

1. *Blöbe, G. C., Schiemann W. P., Lodish H. F.* Role of transforming growth factor  $\beta$  in human disease // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Т. 342. – № 18. – С. 1350–1358.
2. *Buffart, T. E. et al.* Gastric cancers in young and elderly patients show different genomic profiles // *The Journal of pathology*. – 2007. – Т. 211. – № 1. – С. 45–51.
3. *Capelle, L. G. et al.* The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2010. – Т. 71. – № 7. – С. 1150–1158.
4. *Carneiro, F. et al.* Current thoughts on the histopathogenesis of gastric cancer // *European Journal of Cancer Prevention*. – 2001. – Т. 10. – № 1. – С. 101–102.
5. *Correa, P.* A human model of gastric carcinogenesis // *Cancer research*. – 1988. – Т. 48. – № 13. – С. 3554–3560.
6. *Coward, WR, Saini G, Jenkins G.* The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2010;4(6):367–88.
7. *Dixon, M. F. et al.* Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system // *The American journal of surgical pathology*. – 1996. – Т. 20. – № 10. – С. 1161–1181.
8. *Dooley, S., ten Dijke P.* TGF- $\beta$  in progression of liver disease // *Cell and tissue research*. – 2012. – Т. 347. – № 1. – С. 245–256.
9. *Doyle, J. J., Gerber E. E., Dietz H. C.* Matrix-dependent perturbation of TGF $\beta$  signaling and disease // *FEBS letters*. – 2012. – Т. 586. – № 14. – С. 2003–2015.

10. *Dünker, N., Kriegelstein K.* Tgf $\beta$ 2–/–Tgf $\beta$ 3–/–double knockout mice display severe midline fusion defects and early embryonic lethality // *Anatomy and embryology*. – 2002. – Т. 206. – № 1–2. – С. 73–83.
11. *Loeys, B. L. et al.* The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // *Journal of medical genetics*. – 2010. – Т. 47. – № 7. – С. 476–485.
12. *López-Basave, H. N. et al.* Gastric cancer in young people under 30 years of age: worse prognosis, or delay in diagnosis? // *Cancer management and research*. – 2013. – Т. 5. – С. 31.
13. *Pohlert, D. et al.* TGF- $\beta$  and fibrosis in different organs—molecular pathway imprints // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. – 2009. – Т. 1792. – № 8. – С. 746–756.
14. *Rugge, M. et al.* OLGA staging for gastritis: a tutorial // *Digestive and Liver Disease*. – 2008. – Т. 40. – № 8. – С. 650–658.
15. *Sanford, L. P. et al.* TGFbeta2 knockout mice have multiple developmental defects that are non-overlapping with other TGFbeta knockout phenotypes // *Development*. – 1997. – Т. 124. – № 13. – С. 2659–2670.
16. *Siegel, P. M. et al.* Transforming growth factor  $\beta$  signaling impairs Neu-induced mammary tumorigenesis while promoting pulmonary metastasis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2003. – Т. 100. – № 14. – С. 8430–8435.
17. *Sipponen, P., Marshall B. J.* Gastritis and gastric cancer: Western countries // *Gastroenterology clinics of north America*. – 2000. – Т. 29. – № 3. – С. 579–592.
18. *Sporn, M. B., Roberts A. B.* Peptide growth factors and inflammation, tissue repair, and cancer // *Journal of clinical investigation*. – 1986. – Т. 78. – № 2. – С. 329.
19. *Бабак, О. Я., Протас Ю. В.* Хронический атрофический гастрит—точка отсчета начала канцерогенеза // *Сучасна гастроентерологія*. – 2005. – № 5. – С. 25.
20. *Белорусский канцер-регистр и др.* Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь 002 2011). – 2012.†
21. *Коржов, И. С.* Особенности заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани : дис. – Тюмень : ИС Коржов, 2007.
22. *Павлович, И. М.* Атрофический гастрит (клиническая и функциональная морфологическая характеристика, факторы риска опухолевой трансформации) : дис. – СПб : ИМ Павлович, 2006.
23. *Рудой, А. С.* Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста, ассоциированные с наследственными нарушениями соединительной ткани (особенности клинической картины, этиологии, патоморфогенеза и прогноза клинического течения) : дис. – СПб.: ВМедА, 2010. – 49 с, 2010.