

**АТРОФИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: ОТ  
МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ФЕНОМЕНА К ДЕТЕКЦИИ  
ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА В АСПЕКТЕ ПРЕДИКЦИИ РАКА  
ЖЕЛУДКА**

Парыгина М.Н.<sup>1</sup>, Мозговой С.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Автор, ответственный за переписку:**

Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России 644099, г. Омск, ул. Партизанская, 20, ogmapath@mail.ru

**Резюме**

Хронический атрофический гастрит предшествует развитию рака желудка кишечного типа (аденокарциномы). Современная парадигма канцерпревенции сосредоточена на оценке интегрального показателя атрофии слизистой оболочки желудка, позволяющего определить персонифицированный риск развития рака. Однако оценка выраженности атрофических изменений представляет трудности в связи с их гетерогенностью. Остается актуальным вопрос о возможных путях повышения качества диагностики атрофии слизистой оболочки желудка. В рамках данного обзора литературы будут рассмотрены современные представления об атрофии как морфологическом феномене, а также возможные пути повышения межисследовательского диагностического согласия при модификации преаналитического этапа обработки гистологического материала.

**Ключевые слова:** хронический атрофический гастрит, атрофия слизистой оболочки желудка, метаплазия, метапластическая атрофия, CDX2.

Рак желудка является одним из наиболее распространенных злокачественных образований в Российской Федерации и в мире; из года в год он занимает ведущие места в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований и влечет за собой значительные социальные и экономические потери [17, 40]. Развитие рака желудка на фоне неизменной слизистой оболочки является исключением из общего правила, связанным с наследственными синдромами и раком желудка диффузного типа. В подавляющем большинстве случаев предшественником рака желудка является хронический гастрит – персистирующее хроническое воспаление слизистой оболочки; воспаление является фактором, запускающим мутагенез и приводящим к превращению клеток-предшественников и стволовых клеток в раковые стволовые клетки [16, 23, 32]. Представления о каскаде канцерогенеза в желудке в его современном виде сформировал Пелайо Корреа в 1988 году. В соответствии с каскадом Корреа поэтапное формирование хронического неатрофического гастрита, атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии эпителия ведет к аденокарциноме желудка – раку желудка кишечного типа. Таким образом, хронический гастрит и атрофия желез в его исходе служат «стартовой площадкой», облигатно приводящей к опухолевому росту. Понимание каскада канцерогенеза и тот факт, что между начальной точкой каскада – хроническим неатрофическим гастритом – и формированием в финале аденокарциномы проходят десятилетия, создают возможность осуществления вторичной профилактики рака желудка, основанной на выявлении предраковых состояний и изменений слизистой оболочки – ее атрофии [11, 27]. Современные представления о хроническом гастрите. Классификации хронического гастрита.

Хронический гастрит является морфологическим диагнозом и представляет собой персистирующее воспаление слизистой оболочки желудка. Представления о сущности этой нозологической единицы значительно менялись с течением времени, и сегодняшнее понимание хронического гастрита отражено в классификациях, используемых в повседневной практике врача-патологоанатома – Сиднейской системе, системах OLGА (Operative Link for Gastritis Assessment – оперативная система оценки гастрита) и OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia – оперативная система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии).

Новейшая история классификации хронического гастрита берет начало с Сиднейской системы, которая была принята в 1990 году на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее [12]. Согласно этой классификации, решающее значение в диагностике гастритов придается этиологии, характеру морфологических изменений слизистой и преимущественной локализации этих изменений. В 1994 году в городе Хьюстоне эта классификация была пересмотрена и опубликована как модифицированная Сиднейская система (1996 г.); необходимость модификации возникла в связи с тем, что, указывая на основные характеристики хронического гастрита, требующие описания, исходная классификация не регламентировала, как их ранжировать, что приводило к неодинаковой оценке разными специалистами. Кроме того, первая Сиднейская классификация не содержала указаний на то, сколько точек взятия оцениваемого материала достаточно для изучения и постановки диагноза конкретному пациенту, что также приводило к некорректным диагностическим заключениям. В соответствии же с модифицированной Сиднейской системой для проведения морфологического исследования рекомендовано изучение 5 гастробиоптатов (1 – из угла желудка, 2

— из тела и 2 — из антрума) с описанием пяти основных патоморфологических изменений: воспаления, активности, кишечной метаплазии, атрофии и наличия *H. pylori*. Оценку этих изменений предлагается осуществлять при помощи визуально-аналоговой шкалы, где каждой градации (0 баллов — отсутствие признака, 1 — незначительное проявление признака, 2 — умеренное, 3 балла — выраженное) каждого из указанных признаков соответствует пиктограмма, на которую можно ориентироваться при принятии решения [12].

Важно также и то, что в рамках Сиднейской системы акцентировано внимание на топографии изменений слизистой оболочки желудка и предложено выделять два фенотипа хеликобактерного гастрита — классический антральный и фундальный (мультифокальный), поскольку «антральный» фенотип гастрита ассоциирован с формированием язвенных дефектов, но практически никогда — с раком желудка, тогда как мультифокальный гастрит считается «раковым» фенотипом, при котором у 1 % пациентов ежегодно развивается аденокарцинома желудка и практически не встречаются язвы.

Сиднейская система и ее модификация и сегодня применяются в практической деятельности врача-патологоанатома, однако имеют недостатки, важнейшим из которых является отсутствие предиктивного компонента: полноценное описание гастробиоптатов в соответствии с этими системами дает лечащему врачу лишь представление о том, что риск развития рака желудка у конкретного пациента существует, но не дает понять, насколько он высок. Это обстоятельство привело к появлению в 2008 году новой классификации — системы OLGA. В этой системе применяется оценка гистологических признаков выраженности воспаления и атрофии в антральном отделе (3 биоптата) и теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей — степени и стадии хронического гастрита. Под степенью подразумевается

выраженность суммарной воспалительной инфильтрации (нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), под стадией — выраженность атрофии [34, 35]. При этом в каждом из 5 биоптатов оценивают по 10 правильно ориентированных желез, отмечают, сколько из них атрофировано, после умножения на 10 определяют процент атрофии. Проценты, полученные для каждого биоптата, складывают, а потом делят на два — для тела и на три — для антрального отдела. Получают средний процент атрофии. Переводят проценты в баллы: нет атрофии (0 %) — 0 баллов, слабая атрофия (1–30 %) — 1 балл, умеренная атрофия (31–60 %) — 2 балла, тяжелая атрофия (больше 60 %) — 3 балла. Пациенты с III и IV стадиями атрофии относятся к группе высокого риска развития рака желудка.

Такая классификация, являясь трудоемкой и времязатратной для врача-патологоанатома, тем не менее, обладает очевидными преимуществами: определение стадии атрофии позволяет стратифицировать риск развития рака желудка у пациента и подобный интегральный подход дает возможность сравнительно объективно определить наличие и выраженность регресса степени воспаления в результате лечения.

Модификацией системы OLGA, используемой наряду с ней, является система OLGIM. Эта система фактически повторяет систему OLGA, однако предлагает оценивать риск развития рака желудка не на основе показателя атрофии, а на основе показателя кишечной метаплазии; связано это с лучшей идентификацией врачами феномена метаплазии как имеющего характерный фенотип [38].

Таким образом, используемые в практической деятельности современного врача-патологоанатома классификации (Сиднейская система, модифицированная Сиднейская система, OLGA, OLGIM) дают возможность полного и последовательного описания гастробиоптатов и осуществления предикции риска разви-

тия рака желудка у конкретного пациента; приоритетной характеристикой, значимой для возможности осуществления предикции, выступает атрофия слизистой оболочки желудка.

Атрофия слизистой оболочки желудка как характеристика хронического гастрита.

Атрофия рассматривается как уменьшение объема морфологических структур органа и ткани, сопровождающееся снижением или полной утратой их функций [2, 10]. Являясь в ряде случаев физиологическим механизмом, приспособительным по своей сути, также атрофия выступает компонентом патологических процессов, например, служит этапом морфогенеза хронического гастрита любой этиологии.

Вклад различных этиологических факторов в развитие хронического гастрита неодинаков; наиболее часто развитие хронического воспаления слизистой оболочки желудка ассоциировано с микроорганизмом *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Формирование атрофии при этом этиологическом варианте гастрита обусловлено свойствами самого микроорганизма: благодаря гену «островка патогенности» *vacA* и его продукту – токсину *VacA* – *H. pylori* способен индуцировать апоптоз в клетках эпителия слизистой оболочки желудка и тормозить их пролиферацию [13, 28]. Механизм реализации подобного эффекта выяснен не до конца и, предположительно, реализуется за счет формирования селективных анионных мембранных каналов в присутствии белков ВАК и ВАХ либо за счет активации цитохрома *c* [26, 28]. Сам по себе не провоцируя канцерогенез, *H. pylori* вызывает персистирующее хроническое воспаление, приводящее к дисрегенераторным изменениям клеток эпителия желудка и накоплению в них мутаций.

Формирование атрофии слизистой оболочки желудка характерно и для других этиологических вариантов хронического гастрита, однако в этих случаях опосредовано иными механизмами. Так, при аутоиммунном хроническом гастрите

атрофию желез связывают с появлением антител к водород-калиевой аденозинтрифосфатазе ( $H^+ / K^+$  АТФ-аза), расположенной на париетальных клетках, и внутреннему фактору Касла [6, 7]. Решающую роль в развитии аутоиммунных реакций играют  $CD4^+$  клетки, в частности,  $Th_1$ , а гибель клеток и, следовательно, уменьшение числа желез опосредуется путями Fas–Fas лиганд (FasL) и перфорин / гранзим В [33]. Аутоиммунные поражения также могут иметь вторичный характер и активироваться за счет молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и структурными белками париетальных клеток желудка. Длительно текущая геликобактерная инфекция может спровоцировать появление желудочных  $CD4^+$  Т-клеток, которые способны перекрестно реагировать с эпитопами, общими для желудочной  $H^+ / K^+$  -АТФазы и белков *H. pylori* [39]. При рефлюксном гастрите атрофия, вероятно, является следствием многократного повторного эрозирования слизистой оболочки из-за ее повреждения желчными кислотами или лизолецитином в сочетании с соляной кислотой.

С этиологическими вариантами хронического гастрита также связывают и преимущественную локализацию атрофических изменений слизистой оболочки. Так, воспаление, ассоциированное с *H. pylori*, затрагивает главным образом антральный отдел желудка, приводя к развитию атрофического антрум-гастрита [11]. Преимущественная локализация атрофических изменений в области тела желудка, как правило, связана с первичным аутоиммунным воспалением [6, 7]. Однако существуют варианты, когда атрофические изменения слизистой оболочки регистрируются и в антральном отделе, и в теле желудка («мультифокальный атрофический гастрит»): как правило, это связано с длительно существующей геликобактерной инфекцией и прогрессирующим проксимальным распространением изменений или с возникновением вторичного аутоиммунного поражения [18].

Приоритетным методом диагностики атрофии слизистой оболочки желудка является морфологический метод. Применительно к слизистой оболочке желудка атрофия традиционно рассматривалась как утрата желез собственной пластинки [11, 12]. Однако такое определение, несмотря на кажущуюся простоту, показало себя недостаточно точным. Оно не предполагало указания на морфологический субстрат, замещающий нормальные железы, присущие каждому из отделов желудка. В качестве такового, как правило, рассматривались структуры экстрацеллюлярного матрикса, в частности, соединительнотканые волокна.

В 1989 году P. Sipponen предложил под атрофией понимать не только абсолютный дефицит желез, но и их замещение метаплазированным эпителием. Такой диагностический подход к выявлению атрофии высказывался также R. Genta [21]. В соответствии с этой точкой зрения субстратом, замещающим специализированные железы, присущие каждому из отделов желудка, являются железы с кишечным фенотипом и желудочные железы, фенотипически не соответствующие отделу, в котором они расположены. Согласуется с этой точкой зрения и современное определение атрофии слизистой оболочки желудка: по предложению Международной группы Atrophy Club, организованной патологоанатомами M. Rugge (Италия) и R.M. Genta (США), сегодня под атрофией принято понимать уменьшение числа желез, характерных для данной области слизистой оболочки [19].

Изменение представлений о природе атрофии нашло отражение в выделении двух ее вариантов: истинной, неметапластической, атрофии и метапластической атрофии. Истинная атрофия подразумевает уменьшение массы желез, но без изменений естественного состава железистого эпителия, то есть исчезновение желез с замещением их склерозированной собственной пластинкой слизистой оболочки. В условиях хронического атрофи-

ческого гастрита постоянно повреждающийся эпителий не способен к полноценной регенерации, в связи с чем утраченные железы замещаются экстрацеллюлярным матриксом. При этом отмечается гиперплазия ретикулярных эластических волокон и разрастание гладкомышечных элементов слизистой оболочки желудка [25]. Метапластическая атрофия выражается заменой железистого эпителия, присущего в норме определенному отделу желудка, железами из метаплазированных эпителиальных клеток; ее вариантами являются кишечная метаплазия, пилорическая метаплазия (в теле желудка), панкреатическая метаплазия и SPEM (метаплазия, экспрессирующая спазмолитический пептид).

Факторы, затрудняющие диагностику атрофии слизистой оболочки желудка.

Качество оценки изменений слизистой оболочки желудка определяется, в первую очередь, насколько согласованно и схоже оценивают одни и те же изменения разные врачи-патологоанатомы. Разночтения в критериях патологоанатомической диагностики феномена атрофии и различное понимание сути этого предракового изменения не позволили стандартизовать подход к диагностике и породили низкий уровень согласованности в оценке атрофии слизистой оболочки желудка среди патологоанатомов. Для оценки степени согласованности диагностического заключения применяются методы каппа-статистики (расчет каппы Коэна): значение коэффициента менее 0,2 указывает на плохой уровень согласия; от 0,21 до 0,4 – удовлетворительный (сносный); от 0,41 до 0,6 – умеренный (средний); от 0,61 до 0,8 – хороший; более 0,81 – превосходный (очень хороший) [30]. Таким образом, эталонным является коэффициент согласия экспертов, приближенный к единице.

Однако в исследованиях, оценивающих воспроизводимость патологоанатомического диагноза атрофии слизистой оболочки желудка методом каппа-статистики, как правило, отмечается плохой или умеренный уровень согласия. Также

отмечается меньшая согласованность в диагностике стадии атрофии I в сравнении с диагностикой выраженных атрофических изменений (стадии III-IV).

В более ранних исследованиях отмечено, что трудности стандартизации подхода к диагностике атрофических изменений слизистой оболочки желудка, главным образом, были связаны с недостаточно точным определением и пониманием атрофии как утраты желез без дополнительного уточнения [15, 22, 31]. Так, по данным одного из исследований, показатель [карра] при оценке уровня атрофии в антральном отделе желудка был равен 0,18 [15]. Похожие показатели отражены в другом исследовании, где коэффициент согласия в оценке атрофии варьировался от 0,04 до 0,34 для низких (0-I) и высоких (III-IV) стадий хронического гастрита, соответственно [22].

Более глубокое понимание феномена атрофии (атрофия как утрата желез, соответствующих изучаемому отделу желудка) и деление ее на метапластическую и неметапластическую позволило увеличить степень диагностической согласованности. Например, в исследовании M. Rugge и соавторов достигнутый уровень согласия был равен 0.73; следует отметить, что в данном исследовании шла речь о взвешенном [карра]-коэффициенте [19]. Кроме того, этот результат воспроизводился не во всех работах, и даже в более поздних исследованиях атрофия желез оставалась наиболее «спорным» в распознавании феноменом [15, 29].

Существуют и некоторые противоречия между общепринятыми современными классификациями. Так, в ряде исследований отмечается, что оценка морфологических изменений слизистой оболочки желудка с помощью шкалы OLGA и ее модифицированного варианта – OLGIM – различается довольно существенно. В одном из исследований продемонстрировано, что при оценке одних и тех же гастробиоптатов с помощью этих систем само наличие хронического гастрита диагностировалось в разном проценте случаев (33,4 % и 19,9 %, соответственно);

также низким был уровень согласия в оценке атрофии (варьировался от 0,30 до 0,57). Однако степень диагностического согласия при оценке кишечной метаплазии была высокой для патологоанатомов, специализирующихся на диагностике патологии желудочно-кишечного тракта и умеренной – для «общих» патологоанатомов [20].

Таким образом, несмотря на значительные перемены в понимании природы хронического гастрита и атрофии слизистой оболочки желудка, все еще существуют проблемы, требующие обсуждения и решения; общепринятые на сегодняшний день диагностические подходы во многом все еще не позволяют достичь высокой степени согласия относительно диагноза одного и того же пациента.

Возможные пути повышения межисследовательского согласия и качества диагностики атрофии.

Повышение уровня межисследовательского согласия возможно за счет модификации преаналитического (до момента изготовления гистологического препарата) этапа обработки диагностического материала. Возможным способом повышения коэффициента согласия между исследователями является дополнительная ориентировка оцениваемого материала, позволяющая улучшить подготовку диагностических проб и обеспечить получение срезов, перпендикулярных поверхности мышечной пластинки слизистой оболочки. В исследовании V. Cotruta и соавторов было проведено сравнение значений коэффициента согласия [карра] при оценке ориентированных и неориентированных гастробиоптатов по системам OLGA и OLGIM; показатели каппы Коэна дополнительно ранжировались в соответствии со стадиями хронического гастрита. Были получены следующие результаты: значения [карра] для стадий OLGA 0/I/II/III и IV были равны 0.62/0.13, 0.70/0.20, 0.61/0.06, 0.62/0.46 и 0.77/0.50 для ориентированных и неориентированных биоптатов, соответственно. При оценке по системе OLGIM значения [карра] для стадий

0/I/II/III составили 0.83/0.83, 0.88/0.89, 0.70/0.88 и 0.83/1 для ориентированных и неориентированных биоптатов, соответственно; в рамках исследования не было случаев со стадией IV по системе OLGIM [37].

Литературные данные подтверждаются также и результатами собственных исследований: использование специализированных ориентационных подложек способствует повышению качества диагностического заключения за счет надежной фиксации материала [3, 4].

Важным направлением совершенствования диагностических подходов является применение дополнительных высокоинформативных методов исследования – в частности, иммуногистохимического метода.

Наиболее перспективным маркером хронического атрофического гастрита выступает белок CDX2. Продукция белка CDX2 регулируется геном *cdx2*, расположенным на коротком плече 13 хромосомы, локус 12-13 (13q12-13). Белок CDX2, состоящий из 313 аминокислот, весом в 33250 Da, является интестинально-специфическим транскрипционным фактором и экспрессируется на ранних стадиях развития кишки [36]. По завершении этапа эмбрионального развития CDX2 в основном присутствует в ворсинках или дифференцированном клеточном компартменте тонкой кишки [9]. Такое распределение объясняется способностью гена *cdx2* и его белка CDX2 к регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Повышение экспрессии *Cdx2* стимулирует два типичных маркера энтероцитарной дифференциации – сульфатид-лактазу и лактазу – и модифицирует экспрессию молекул, участвующих в межклеточном взаимодействии, взаимодействии клеток и субстрата и в процессе трансдукции: E-кадгерина, субъединицы интегрина- $\beta 4$ , цепи ламинина- $\gamma 2$ , гемидсомосомального белка, APC и  $\alpha$ -актинина. Большинство этих молекул преимущественно экспрессируется *in vivo* в дифференцированных энтероцитах ворсинок, а не в клетках крипт. Белок

CDX2, как фактор транскрипции, может связываться с богатыми тимином и аденином участками ДНК, таким образом, индуцируя ген *gut enriched Krupel-like factor* (супрессор клеточной пролиферации). Связываясь с промотором гена *p21*, он ингибирует киназу *p21cdk*. Данная ситуация неблагоприятна для клеточной пролиферации благодаря двум моментам: происходит ингибирование киназ *D1-cdk4*, *E-cdk2*, в результате чего клеточный цикл замирает в фазе G1, тем самым осуществляется супрессия роста клеток. Второй момент заключается в том, что *p21cdk* может связываться с PCNA, селективно ингибируя его функции, необходимые для репликативного синтеза ДНК, что и является причиной остановки ДНК репликации [8].

В норме в слизистой оболочке желудка экспрессия гена *cdx2* отсутствует; в условиях хронического персистирующего воспаления его экспрессия индуцируется BMPs / SMAD4-опосредованным путем, а также путем подавления *sox2*, ингибитора *cdx2*, и отмечается преимущественно в очагах кишечной метаплазии. Однако мРНК *cdx2* может быть обнаружена при хроническом атрофическом гастрите и в отсутствие признаков кишечной метаплазии [14]. В исследовании M. Vauhkonen и соавторов была продемонстрирована экспрессия CDX2 в единичных клетках фенотипически неизменного желудочного эпителия; она встречалась в 57% исследованных случаев [24]. Сходные данные были получены в работе K. Satoh и соавторов: CDX2-позитивное окрашивание отмечалось в желудочном эпителии у половины включенных в исследование пациентов с хроническим атрофическим гастритом [5].

Данные этих исследований позволяют предположить, что иммуногистохимическая детекция белка CDX2 может предшествовать формированию кишечного фенотипа и указывать на скорое формирование метапластической атрофии. Такая теория подтверждается данными работы А. В. Кононова и соавторов, в кото-

рой было продемонстрировано, что обнаружение положительного ИГХ-окрашивания в клетках эпителия желудка сопровождалось выявлением очагов кишечной метаплазии при формировании серии гистологических срезов [1].

Полученные в проведенных исследованиях данные позволяют рассматривать CDX2 как потенциальный маркер хронического атрофического гастрита. С этих позиций его встраивание в существующую диагностическую схему может быть целесообразно и полезно для совершенствования качества выявления атрофии слизистой оболочки желудка.

Хронический гастрит выступает состоянием, ведущим к развитию рака желудка кишечного типа – аденокарциномы. В своем развитии он проходит ряд этапов, среди которых одним из значимых является формирование хронического атрофического гастрита. Атрофия слизистой оболочки желудка выступает феноменом, само обнаружение и оценка выраженности которого ориентирует врача относительно тактики ведения пациента и риска развития у него рака.

Представления о хроническом гастрите и атрофии как его характеристике менялись с течением времени. Развитие тех-

нической базы, множество научных трудов, а также работа международных исследовательских групп привела к тому, что сегодня изучены многие процессы, приводящие к атрофии желез и лежащие в основе канцерогенеза, разработаны классификации, направленные на предикцию риска развития рака желудка. Однако даже на современном этапе изучения проблемы степень согласованности и воспроизводимости диагностического заключения остается невысокой. Возможным перспективным способом решения этой проблемы является использование дополнительных диагностических методик – в частности, иммуногистохимического исследования биопсийного материала, позволяющего достоверно маркировать зону делящихся стволовых клеток, при уменьшении объема которой отмечается истинная атрофия желез, и идентифицировать клетки, имеющие «метапластический» генотип, и, следовательно, отражающие наличие метапластической атрофии. Разработка панели иммуногистохимических маркеров, направленных на диагностику атрофии, может встроиться в существующую схему канцерпредикции и повысить ценность диагностического заключения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кононов А.В. и соавт. Иммуногистохимическая детекция биомолекулярных маркеров метапластической атрофии слизистой оболочки в гастробиоптатах. Архив патологии 2014; 6: 44-50.
2. Клиническая патология: руководство для врачей под ред. В. С. Паукова. М.: Литтерра; 2018. с. 768.
3. Кононов А.В. и соавт. Пат. 188389 Российская Федерация, МПК А 61 В 10/00. Полезная модель: №2018140444/18: заявл. 15.11.18: опубл. 09.04.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. с. 3.
4. Парыгина М.Н. и соавт. Сравнительная оценка способов ориентировки биопсийного материала слизистой оболочки желудка. Вестник новых медицинских технологий. 2020; 1: 3-10.
5. Satoh K. et al. Aberrant expression of CDX2 in the gastric mucosa with and without intestinal metaplasia: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2002; 7(3): 192-198.
6. Neumann W.L. et al. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 458 (10): 529-541.
7. Rugge M. et al. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35 (455): 1460–466.
8. Samadani A.A. et al. CDX1/2 and KLF5 expression and epigenetic modulation of Sonic hedgehog signaling in gastric adenocarcinoma. *Pathol. Oncol. Res.* 2019; 25 (3): 1215-1222.
9. Chawengsaksophak K. Cdx2 animal models reveal developmental origins of cancers. *Genes (Basel)* 2019; 10 (11): 928-936.
10. Li Y. et al. Chronic atrophic gastritis: a review. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2018; 37 (3): 241-259.
11. Rugge M. et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut* 2016; 65 (5): 721–725.

12. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 1161-1181.
13. Calore F. et al. Endosome-mitochondria juxtaposition during apoptosis induced by *H. pylori* VacA. *Cell. Death. Differ.* 2010; 17: 1707-1716.
14. Tsutomu M. et al. Expression of Cdx1 and Cdx2 mRNAs and relevance of this expression to differentiation in human gastrointestinal mucosa — with special emphasis on participation in intestinal metaplasia of the human stomach. *Gastric Cancer* 2001; 4: 185-191.
15. Kim S.S. et al. Factors to improve the interobserver agreement for gastric atrophy and intestinal metaplasia: consensus of definition and criteria. *Histopathology* 2018; 72 (5): 838-845.
16. Molina-Castro S. et al. Gastric cancer: basic aspects. *Helicobacter* 2017; 22 (1).
17. Hoed C.M. et al. Gastric cancer: how can we reduce the incidence of this disease? *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2016; 18 (7): 34-39.
18. Rugge M. et al. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter* 2019; e12571.
19. Rugge M. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (7): 1249-1259.
20. Isajevs S. et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch.* 2014; 464 (4): 403-407.
21. Genta R.M., Turner K.O., Sonnenberg A. Demographic and socioeconomic influences on *Helicobacter pylori* gastritis and its pre-neoplastic lesions amongst US residents. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46 (3): 322-330.
22. Genta R.M. Recognizing atrophy: another step toward a classification of gastritis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20: 23-30.
23. Hata M., Hayakawa Y., Koike K. Gastric stem cell and cellular origin of cancer. *Biomedicines* 2018; 6 (4): 100.
24. Vauhkonen M. et al. *Helicobacter pylori* infection induces a reversible expression of the CDX2 transcription factor protein in human gastric epithelium. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2008; 43: 915-921.
25. Ferrand J. et al. *Helicobacter pylori* infection of gastrointestinal epithelial cells in vitro induces mesenchymal stem cell migration through an NF- $\kappa$ B-dependent pathway. *PLoS One* 2011; 6: e29007.
26. Kim J.M. et al. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin induces apoptosis via activation of endoplasmic reticulum stress in dendritic cells. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2015; 30: 99-108.
27. Wang Z. et al. Incidence of gastric cancer in the USA during 1999 to 2013: a 50-state analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2018; 47 (3): 966-975.
28. Nejati S. et al. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb. Pathog.* 2018; 117: 43-48.
29. Leja M. et al. Interobserver variation in assessment of gastric premalignant lesions: higher agreement for intestinal metaplasia than for atrophy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25(6): 694-699.
30. Talebkhan Y. et al. Interobserver variations in histopathological assessment of gastric pathology. *Pathology* 2009; 41 (5): 428-432.
31. Chen X.Y. et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *J. Clin. Pathol.* 1999; 52: 612-615.
32. Oue N. et al. Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. *Int. J. Clin. Oncol.* 2019; 24 (7): 771-778.
33. Sabatino A. et al. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (12): 1161-1169.
34. Rugge M. et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients. *The American Journal of Gastroenterology* 2018; 7: 1-8.
35. Rugge M. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial (Review). *Dig. Liv. Dis.* 2008; 109 (1): 650-658.
36. Sandhya S., Mathew C.F., Jisha Sandhya S. K.T. Expression of CDX2 protein in gastric mucosa with intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *Indian Journal of Pathology and Oncology* 2015; 2 (3): 150-157
37. Cotruta B. et al. The orientation of gastric biopsy samples improves the inter-observer agreement of the OLGA staging system. *J. Gastrointest. Liver. Dis.* 2017; 26 (4): 351-356.
38. Capelle L.G. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 71: 1150-1158.
39. Toh B.-H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13 (4-5): 459-462.
40. World Cancer Report 2014. eds. B. W. Stewart, C. P. Wild. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2014. pp. 630.