

УДК 616.33-006.6-091

ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ И ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ РАЗВИТИИ КАРЦИНОМ ЖЕЛУДКА

Шушвал М.С.^{1,2}, Волкова Л.В.¹, Ныжник Л.М.², Мусатов А.А.¹

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, e-mail: volkova-lr@rambler.ru;

²Областная клиническая больница Калининградской области, Калининград, e-mail: nuznik@icloud.com

Рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных онкологических заболеваний во всем мире. В России, несмотря на снижение заболеваемости РЖ, ежегодно диагностируется 45–49 000 новых случаев заболевания, а до 40 000 больных ежегодно умирают от данной патологии. Канцерогенез – это сложный и многоступенчатый процесс взаимосвязанных патологических процессов, развивающийся в слизистой оболочке желудка, приводящий при определенных условиях к РЖ. В настоящей работе проанализированы современные представления о фоновых и предопухолевых процессах, играющих значимую роль на определенных этапах желудочного канцерогенеза. Проведена оценка роли хронического гастрита, инфекции *Helicobacter pylori*, их морфологических проявлений, взаимосвязей и роли в развитии атрофии слизистой желудка. Охарактеризованы морфологические критерии изменений слизистой желудка при хроническом атрофическом гастрите и его роль в развитии различных видов кишечной метаплазии – одного из ключевых этапов канцерогенеза. Рассмотрены морфологические и иммуногистохимические критерии различных видов кишечной метаплазии, среди которых только одна приводит к развитию дисплазий. Выделены наиболее важные морфологические показатели для проведения более четкой дифференциальной диагностики различных степеней дисплазий. Обобщены данные о молекулярно-генетических поломках, выявленных при разных морфологических вариантах рака желудка. В связи с отсутствием четких диагностических критериев рассмотрены возможности использования различных иммуногистохимических и молекулярных маркеров для ранней диагностики фоновых, предопухолевых процессов и рака желудка.

Ключевые слова: предопухолевые процессы, фоновые процессы, рак желудка, морфология.

INTRAEPITHELIAL PRECANCEROUS AND NEOPLASTIC PROCESSES IN THE DEVELOPMENT OF CARCINOMA OF THE STOMACH

Shushval M.S.^{1,2}, Volkova L.V.¹, Nyzhnik L.M.², Musatov A.A.¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 Alexander Nevsky Str., Kaliningrad, e-mail: volkova-lr@rambler.ru;

²Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, e-mail: nuznik@icloud.com

Gastric carcinoma remains one of the most common cancers in the world. Despite the decline of the incidence of the tumors in Russia the stomach carcinoma is diagnosed in 45–49 000 new cases and about 40000 patients die from the disease per annum. Carcinogenesis is a complex and multistage process of interrelation of various pathological processes developing in the gastric mucosa, leading to carcinoma in some conditions. In present study the analysis of modern understanding of background, precancerous processes, and the role of different factors playing a significant role at the certain stages of gastric carcinogenesis is carried out. The role of chronic gastritis, *Helicobacter pylori* infection, morphological appearances, interrelations and role in the development of gastric mucosal atrophy are analyzed. Morphological criteria of changes of gastric mucosa in chronic atrophic gastritis, the role of the pathological changes in the development of various types of intestinal metaplasia – one of the key stages of carcinogenesis is characterized. Morphological and immunohistochemical criteria of different types of intestinal metaplasia, among which only one leads to the development of dysplasia, are considered. The most important morphological parameters for a more accurate differential diagnostics of different degrees of dysplasia are identified. Molecular genetic damages in different morphological variants of gastric cancer are summarized. Due to the lack of clear diagnostic criteria for diagnosis, the possibilities of using various immunohistochemical and molecular markers for early diagnostics of background and precancerous processes and gastric cancer are reviewed.

Keywords: precancerous processes, background processes, stomach cancer, morphology.

Одна из важнейших проблем нашего столетия - это онкологические заболевания, число которых неуклонно увеличивается как в России, так и во всем мире. В настоящее время имеет место неуклонный рост онкологических заболеваний, приводящих к инвалидизации и смерти больных. По данным ВОЗ, в 2012 г. зарегистрировано около 14 млн новых случаев, а в 2015 г. онкологические заболевания стали причиной смерти 8,8 млн человек. Одним из часто встречающихся онкологических заболеваний является рак желудка, который стал причиной смерти 754 000 больных в 2015 г. [1]. Рак желудка в структуре онкопатологии в 2014 г., по данным IARS (International Agency for Research on Cancer), занимал четвертое место среди всех выявленных злокачественных новообразований и второе - по показателям смертности в мире. По последним прогнозам специалистов, злокачественные новообразования органов ЖКТ, включая рак желудка, в XXI веке будут занимать первые места по заболеваемости и смертности. Указанные статистические показатели в настоящее время не только остаются на высоком уровне, но и имеют тенденцию к росту, что обуславливает необходимость разработки новых эффективных методов раннего выявления рака желудка, которые в дальнейшем станут основой для проведения своевременной диагностики этого заболевания [2-4].

В 1957 г. было положено начало исследованиям патологических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ), играющих вероятную роль в развитии опухолевого процесса; тогда в литературе впервые появились описания полипов, обнаруженных при аутопсии. В течение последних 60 лет клинко-морфологические исследования позволили выявить удивительное разнообразие патологических изменений слизистой желудка, прямо или косвенно ассоциированных с канцерогенезом. В настоящее время такие изменения называют «предопухолевыми». Наличие предопухолевой патологии в СОЖ влияет на выбор тактики ведения данной группы пациентов, то есть последовательности применения специальных методов диагностики и лечения с последующим выполнением органосохраняющих операций, которые являются основой для оценки распространенности опухолевого процесса [5], определяющей дальнейший прогноз.

Цель исследования: дать обзор современных представлений о предопухолевых процессах как о ступенчатом механизме развития рака желудка.

Значительные успехи в изучении и понимании механизмов развития рака желудка как одной из самых встречаемых злокачественных эпителиальных опухолей как в России [6; 7], так и во всем мире, были достигнуты Б. Маршаллом и Р. Уорреном при открытии и описании в 1984 г. роли бактерии *Helicobacter pylori* в патологии, после отнесения данного микроорганизма Международным агентством по исследованию рака к канцерогенам I типа. В настоящее время

установлено, что имеются значительные региональные различия по распространенности и клинико-морфологическим особенностям рака желудка – частоте заболеваемости и выявляемости на различных стадиях развития болезни, показателям выживаемости и смертности. Показатели заболеваемости раком желудка существенно отличаются в различных странах и регионах: наибольшее число выявленных больных с данным онкологическим заболеванием отмечается в Японии, России и Китае (40% всех случаев). В США и Австралии на долю карцином желудка приходится 21%. По последним данным, Япония занимает 1 место по выживаемости данной группы больных (53%), что связано с выявлением злокачественных новообразований желудка на ранних стадиях, тогда как в других странах этот показатель не превышает 15-20%. В России количество рака желудка, выявленного на IV стадии заболевания, составляет 39,3% от общего числа зарегистрированных случаев, а на ранних стадиях – только 29,6%, показатели же смертности на первом году после постановки диагноза достигают 48,9%. В настоящее время число случаев заболевания раком желудка в России, диагностированных на ранних стадиях, увеличивается [8]. Несмотря на постоянный инновационный прогресс в медицине, рост диагностических возможностей, оснащение медицинских учреждений оборудованием с высокой разрешающей способностью, развитие и внедрение в повседневную практику новых методик диагностики и лечения, процентное соотношение выявленных случаев с заболеваниями, диагностированных на ранних стадиях опухолевого процесса, остается достаточно низким [9]. Статистические данные свидетельствуют о необходимости максимального внимания к проблеме своевременного выявления фоновых и предопухолевых процессов в СОЖ, а применение высокоэффективных методов диагностики и лечения онкологических больных с карциномами желудка, как за рубежом, и в особенности в Японии, поможет улучшить прогноз данной группы пациентов [10].

Понимание и оценка роли факторов риска развития рака желудка, их значения в канцерогенезе, выявление патологических изменений и предраковых состояний в СОЖ является необходимым для проведения своевременной ранней диагностики, являющейся основой для оперативного лечения карцином. Данный подход поможет не только прогнозировать течение различных диспластических и метапластических изменений, но и позволит формировать группы пациентов, что улучшит качество диагностики и уменьшит число больных РЖ. В развитии неоплазии в эпителии желудка выделяют три основных фактора:

- 1) генетический;
- 2) наличие *Helicobacter pylori*;
- 3) экзогенные повреждающие факторы.

Исследование различных механизмов желудочного канцерогенеза – актуальная задача современной медицины. Данный процесс является сложным и многоступенчатым и сопровождается выраженными генетическими и морфологическими изменениями в СОЖ, которые возникают при ряде фоновых и предопухолевых патологических процессов и заболеваний. Отягощенный онкологический семейный анамнез, где генетический фактор играет ключевую роль, имеет место только у 10% пациентов, страдающих раком желудка. Хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori*, относят к фоновым процессам, а кишечную метаплазию (КМ) и дисплазию эпителия собственной слизистой оболочки желудка - к основным предраковым изменениям. Согласно последней классификации ВОЗ (2010) к предопухолевым и ранним опухолевым поражениям слизистой оболочки желудка относятся следующие патологии: атрофический гастрит, кишечная метаплазия, интраэпителиальная неоплазия (дисплазия), аденомы, семейный аденоматозный полипоз, фовеолярная гиперплазия, синдром Пейтца•Егерса. Возможности и задачи морфологической диагностики предраковых заболеваний до настоящего времени окончательно не определены и во многом являются дискуссионными проблемами. По-видимому, во многом это связано с тем, что понятие предрака является прогностическим, а постановка подобного диагноза конкретному пациенту может повлечь за собой лечебные мероприятия, оправданность которых должна быть полностью аргументирована. Тем не менее предупредить опухолевую прогрессию можно только при раннем выявлении злокачественного новообразования или своевременном лечении предопухолевых заболеваний, поэтому особенно важная роль должна отводиться рациональному формированию групп онкологического риска.

Инфекция *Helicobacter pylori*, а также воздействие определенных экзогенных факторов, могут быть ассоциированы с инициацией нарушений клеточного цикла и патологией клеточной дифференцировки, нарушениями процессов репарации ДНК и апоптоза, что может приводить к развитию карциномы желудка [11; 12]. Последние исследования показали, что инфекция *Helicobacter pylori* имеет не только характерное воздействие на собственную слизистую оболочку желудка, но и является пусковым моментом для ряда других системных поражений. Так, было описано, что в данный процесс может быть вовлечена поджелудочная железа, где частота обсемененности *Helicobacter pylori* у группы пациентов с хроническим панкреатитом составляла 86,5% в сочетании с воспалительными и эрозивно-язвенными поражениями, преимущественно гастродуоденальной зоны. Предполагают, что ключевую роль играет аммиак при данной инфекции, который способствует повышению базальной панкреатической секреции на фоне увеличенного выделения гастрина. Несмотря на то что патологические изменения в СОЖ,

участвующие в канцерогенезе на фоне инфицирования различными штаммами *Helicobacter pylori*, описаны достаточно полно, требуется более детальное и глубокое изучение местных и системных изменений при данной инфекции ЖКТ. В России инфицирование *Helicobacter pylori* остается на достаточно высоком уровне, в разных регионах страны у взрослого населения показатели инфицирования достигают 60–90% [13], у детей в возрасте от 7 до 10 лет - 10-30%. Наличие возбудителя инфекции *Helicobacter pylori* не является причиной развития рака желудка, но в связи с особенностями питания, образа жизни, при сочетании определенных факторов риска и наличии патологических изменений в слизистой оболочке риск развития данного заболевания повышается [14; 15]. Согласно современным представлениям сочетание хронического гастрита с инфицированием наиболее патогенными штаммами *Helicobacter pylori* является пусковым моментом в развитии рака желудка. В большинстве случаев хронический активный гастрит развивается на фоне данной инфекции, а при хронизации процесса и его прогрессировании наблюдается развитие фоновых и предраковых процессов – атрофии желез СОЖ, кишечной метаплазии, дисплазии, а затем и рака желудка. Данные этапы канцерогенеза и морфогенеза получили названия «каскада Correa» [16; 17]. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* достаточно хорошо исследованы и описаны, тем не менее некоторые из них и в настоящее время продолжают активно изучаться [2; 4; 6]. Установлено, что в повышении активности антрального гастрита ключевую роль играет CagA - цитотоксин *Helicobacter pylori*, который принимает участие в язвообразовании и ангиогенезе с последующим развитием атрофии желез, проявляющийся в виде разрушения межклеточного матрикса и его базальной мембраны. Уреаза обеспечивает длительное персистирование *Helicobacter pylori* в слизистой желудка, обусловленное наличием семи генов, выявленных при исследовании его кластера. Так, было выявлено, что *ure A*, *ure B* участвуют в кодировке структурных субъединиц уреазы, *ure E*, *ure F*, *ure G*, *ure H* кодируют дополнительные белки, которые необходимы для сборки и включения ионов Ni^{2+} и *ure I* кодирующие каналы уреазы для H^+ [18].

Helicobacter pylori имеет собственную капсулу, состоящую из липополисахаридов и белков, которые необходимы для адгезии микроорганизмов на поверхности эпителиоцитов [19], что влияет на продолжительность и степень воспалительного процесса в собственной слизистой желудка. Персистенция в слизистой оболочке желудка *Helicobacter pylori*, безусловно, определяет степень выраженности воспалительного процесса с переходом на собственную мышечную пластинку, в состав которого входят лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, макрофаги и плазматические клетки с возможностью формирования лимфоидных фолликулов. В дальнейшем наблюдается повреждение выстилающего эпителия с последующим развитием атрофических

изменений, формированием кишечной метаплазии, интраэпителиальной неоплазии и, как следствие – рака желудка [2; 9; 20].

Помимо инфицирования *Helicobacter pylori*, установлена неоспоримая связь формирования карцином желудка с наличием атрофии и кишечной метаплазии. В настоящее время доказано, что указанный инфекционный процесс лежит в основе морфогенеза атрофии. Данная закономерность была сформулирована еще Р. Соггеа, где взаимосвязь различных патологических процессов приводила к развитию карцином желудка. Данный каскад включает в себя хронический гастрит с атрофией желез, кишечные метаплазии и дисплазию, которые сегодня рассматриваются как предраковые изменения собственной слизистой оболочки желудка [21; 22]. Таким образом, высокий риск развития рака желудка определяет хронический гастрит, ассоциированный с инфекцией *Helicobacter pylori* [1].

Хронический атрофический гастрит среди различных форм гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, стоит на первом месте. В современной гастроэнтерологии, по мнению Л.И. Аруина и соавторов (2009), хронический гастрит (ХГ) - это исход хронического воспаления, а хронический атрофический гастрит (ХАГ) - это заболевание, которое предшествует развитию рака желудка именно кишечного типа. Особенности ХАГ являются его распространенность в большом возрастном диапазоне, а также тенденция к «омоложению» данной группы пациентов. Хронический атрофический гастрит - широко распространенная патология, которая встречается как в детском возрасте [23], так и с высокой частотой диагностируется у взрослой категории пациентов, особенно - у больных с карциномой желудка [24]. В 95% случаев *Helicobacter pylori* выявляется при хроническом атрофическом гастрите с сохраненной или в большинстве случаев с повышенной секреторной функцией желез, а именно: гиперпепсиногемия-1, нормопепсиногемия-1, нормогастринемия или гипогастринемия, встречающаяся при нормальном числе или при гипоплазии антральных G-клеток, которая зависит от степени выраженности атрофии, а аутоантитела типа IgG к G-клеткам обнаруживаются в 10-15% случаев.

Рак желудка также может развиваться на фоне секреторной недостаточности антральных G-клеток, которые проявляются гипопепсиногемией и нормопепсиногемией при различных формах хронического гастрита в сочетании с атрофией желез и кишечной метаплазией [25].

В настоящее время выделены четкие морфологические критерии, необходимые не только для проведения диагностики хронического гастрита, а также для определения прогностической оценки риска развития рака желудка [26], учитывающие степень активности воспаления, выраженности фиброза и распространенности атрофических изменений в СОЖ [27]. Используемый интегральный показатель различных морфологических изменений в новой

международной классификации носит название системы OLGA. Для удобства практического применения и большей воспроизводимости результатов оценки атрофических изменений в желудке в соответствии с Российским пересмотром классификации OLGA предложена визуально-аналоговая шкала с пиктограммами, отображающими патологические процессы в СОЖ, соответствующие баллам оригинальной классификации [17; 28]. Для хронического атрофического гастрита характерным морфологическим проявлением является сплошной воспалительный инфильтрат СОЖ, который иногда сочетается, как с атрофией желез, так и с дистрофическими изменениями и дисрегенераторной перестройкой клеток поверхностного эпителия. Выделяют 3 основных варианта ХАГ в зависимости от степени атрофии и её локализации: мультифокальный атрофический гастрит, атрофический пангастрит и атрофический антрум-гастрит. Особенно важно выделение умеренной и выраженной степени атрофии, которая зависит от уменьшения количества желез в собственной пластинке СОЖ. Так, в большинстве случаев при ХАГ наблюдается сочетание «структурной перестройки» слизистой оболочки, а именно с кишечной, пилорической, ворсинчатой, панкреатической метаплазией и неоплазией эпителия [25; 29]. Развитие ложной и истинной атрофии возможно при хроническом гастрите, ассоциированном с инфекцией *Helicobacter pylori*, где истинная атрофия является предраковым состоянием [30]. Характерной особенностью при развитии атрофии является замена специализированных клеточных элементов метапластическим эпителием. Таким образом, необратимая утрата желез, замещенная либо метаплазированным эпителием, либо фиброзной тканью, может считаться атрофией [25]. Сочетание истинной атрофии и хронического гастрита увеличивает риск развития РЖ. Данный патологический процесс имеет важнейшее клиническое значение с позиций вторичной профилактики РЖ [25]. В настоящее время в зависимости от сочетания процессов атрофии с метапластическими изменениями эпителия выделяют ее различные варианты.

Особенностью абсолютной атрофии при антральном гастрите является убыль эпителия желез, и это проявляется в виде снижения общего количества функциональных элементов с уменьшением числа желез в СОЖ, может сочетаться с кишечной метаплазией. Бокаловидные, цилиндрические каемчатые и клетки Панета встречаются при данном виде атрофии с Ki-67 позитивными эпителиоцитами.

Недавно после проведенного исследования атрофического мультифокального гастрита был описан один патологический процесс, который получил название гиперпролиферативная метапластическая атрофия. Особенностью данного процесса является наличие как полной, так и неполной кишечной метаплазии с выраженной пролиферацией эпителия. Суть данного явления

состоит в сочетании патологических изменений, а именно гиперпролиферации и атрофии, при котором пролиферирует метаплазированный эпителий, определяющий степень выраженности атрофии желез, являющийся особенностью данного процесса. Происходит это за счет интенсивной экспрессии Ki-67 в цилиндрических клетках и экспрессии CDX-2 в каемчатых и бокаловидных клетках в зоне метаплазии при полной кишечной метаплазии.

При атрофическом пангастрите характерным морфологическим проявлением является сочетание абсолютной атрофии желез и кишечной метаплазии с гиперпролиферацией эпителия. Данный вид гастрита, по всей видимости, является финалом предыдущих форм и начальным этапом для формирования предпосылок к развитию дисплазий, напрямую зависящим от возраста пациентов и выраженности неполной кишечной метаплазии. На основе полученных данных можно говорить, что гиперпролиферативная метапластическая атрофия, развивающаяся на фоне пангастрита, является начальным или пусковым механизмом развития рака желудка.

Считалось, что все атрофические процессы развиваются только при хроническом гастрите, ассоциированном с инфекцией с *Helicobacter pylori*, но в результате Хьюстонского пересмотра Сиднейской системы были предложены новые классификационные дополнения, где определенные морфологические изменения могли приводить к атрофии желез и обширной кишечной метаплазии. Данный процесс наблюдался при аутоиммунном хроническом гастрите, являющемся одним из начальных этапов развития рака желудка диффузного типа, обусловленного наличием канцерогенов первого порядка, формирующихся на фоне гипергастринемии, секреторной недостаточности, заселенности кишечными бактериями [24-26].

Таким образом, атрофические процессы в желудке характеризуются значительной гетерогенностью. При истинной атрофии диагностируются различные степени активности процесса – умеренная и выраженная, помимо этого возможно сочетание атрофии с различными патологическими процессами - с наличием гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии, что увеличивает потенциальный риск малигнизации и может быть связано с инициацией начальных этапов канцерогенеза.

Кишечная метаплазия (КМ) – это сложный процесс изменения клеточного фенотипа эпителиоцитов под действием факторов внешней среды, локализованный преимущественно в желудочно-кишечном тракте, чаще в пищеводе и желудке, и играющий важную роль в процессах канцерогенеза. Выделяют два морфологических типа кишечной метаплазии - тонко- и толстокишечную, последняя форма подразделяется на полную и неполную. Полная и неполная метаплазии характеризуются степенью завершенности воспроизведения кишечного фенотипа клеток, а выделение тонко- и толстокишечной метаплазии характеризует специализацию

кишечного эпителия [6; 7; 31]. При кишечной метаплазии риск развития рака желудка увеличивается, тем не менее не все варианты КМ являются ступенью к развитию рака. Взаимосвязь с раком желудка описана для толстокишечного варианта неполной кишечной метаплазии. Ранее считали, что понятия «тонкокишечная – полная» и «толстокишечная – неполная» метаплазия являются состоятельными, но в последнее время мнение в данном вопросе несколько изменилось. Об этом свидетельствует морфологическое исследование, продемонстрировавшее, что при полной КМ не обнаруживается весь спектр клеток, характерных для тонкой кишки. Помимо этого, описана смешанная форма кишечной метаплазии [6; 32]. Морфологические изменения при кишечной метаплазии характеризуются наличием бокаловидных клеток, которые встречаются при всех видах кишечной метаплазии и являются одним из основных её критериев [6; 7]. Важными диагностическими проявлениями являются также наличие цилиндрических клеток, присутствие в них выраженной щеточной каймы и образование муцинов разных типов. На основе этих показателей выделили 3 типа кишечной метаплазии со следующими иммуногистохимическими фенотипами [31]:

I – полная тонкокишечная: отмечается наличие бокаловидных клеток, продуцирующих сиаломуцин, цилиндрических клеток, не содержащих муцинов, но с характерной щеточной каемкой и клеток Панета, характеризующихся отсутствием маркеров желудочного муцина-Muc1, Muc5AC, Muc6 и наличием маркера кишечного муцина – Muc2, общего для тонкой и толстой кишки;

II – неполная тонкокишечная: характерно наличие бокаловидных клеток, продуцирующих сиало- или сульфомуцины, более высоких цилиндрических клеток, продуцирующих, главным образом, нейтральные и реже – сиаломуцины, с плохо контурируемой щеточной каемкой и отсутствие клеток Панета, имеет место смешанный гастро-интестинальный тип с экспрессией желудочных (Muc1, Muc5AC, Muc6) и кишечных маркеров (Muc2);

III – неполная толстокишечная: выявляется наличие бокаловидных клеток, продуцирующих сиало- или сульфомуцины и цилиндрических клеток, вырабатывающих преимущественно, сульфомуцины, отсутствие каемчатых клеток и клеток Панета. При данном типе метаплазии установлено, что наибольшую прогностическую и диагностическую ценность имеют транскрипционный фактор кишечной дифференциации (CDX2), цитокератин 7 (CK7), муцин (Muc5AC) и маркер пролиферативной активности Ki-67.

Морфологические изменения, обнаруженные при полной тонкокишечной метаплазии, не позволяют относить данный вид к предраковым изменениям. Для рака желудка наиболее характерна неполная толстокишечная метаплазия [7; 32; 33], при которой важное значение имеет

площадь поражения с возможностью последующей генетической альтерации, развития дисплазии, а в последующем - и рака желудка [33]. Таким образом, согласно современному пониманию, при развитии рака желудка имеет значение не только тип кишечной метаплазии, но и площадь замещенного желудочного эпителия, а согласно последним рекомендациям в качестве маркера высокого риска развития рака желудка следует рассматривать только обширную КМ слизистой оболочки.

Дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) – это структурные и клеточные нарушения дифференцировки эпителия, являющиеся ступенью в развитии аденокарциномы желудка. В основе дисплазии лежит патологическая пролиферация камбиальных клеток эпителия с развитием клеточной атипии и структурных изменений в ткани в виде нарушения стратификации клеточных слоев [34; 35]. Дисплазия – это отклонение клеток и всего тканевого комплекса от нормальной структуры в направлении неопластического развития [34; 35]. Дисплазия, как правило, развивается на фоне существующей гиперплазии в результате хронического воспаления и нарушения процессов регенерации. Экспертная комиссия ВОЗ охарактеризовала неопластические изменения слизистой желудка следующими тремя признаками: 1) клеточной атипией; 2) нарушением дифференцировки клеток; 3) дезорганизацией структуры слизистой оболочки. Клеточная атипия проявляется увеличением размеров ядер, вследствие чего возрастает ядерно-цитоплазматическое отношение, а также - полиморфизмом и гиперхромией ядер, расположением ядер на различных уровнях (псевдостратификацией), нарастанием базофилии цитоплазмы клетки, появлением патологических митозов. Нарушения клеточной дифференцировки характеризуются расширением генеративной зоны, снижением количества секреторных гранул покровно-ямочного эпителия, исчезновением зрелых секретирующих слизь клеток. Дезорганизация структуры СОЖ проявляется нерегулярностью расположения желудочных ямок с почковидными разрастаниями эпителия, смещением атрофированных желез в подслизистый слой, разрастанием гладкомышечного слоя собственной пластинки слизистой оболочки и фиброзом. Все три указанных признака очень важны в определении степени тяжести неопластических изменений, ведущее значение при этом отводится клеточной атипии [36].

Большинство исследователей выделяет три степени выраженности дисплазии в СОЖ: низкую, умеренную и высокую (дисплазию I, II и III степени). Особенный интерес представляет интраэпителиальная неоплазия II-III степени, которая считается предраковым изменением, так как вероятность малигнизации при данной патологии резко увеличивается. В 80% случаев дисплазии высокой степени и в 36% наблюдений умеренной степени выявляются фокусы высокодифференцированной аденокарциномы, что говорит о необходимости ведения больных с

данными типами неоплазии согласно одинаковым принципам для больных с ранним опухолевым процессом [37]. Ранние неопластические поражения определяются как «гистологически однозначно опухолевый эпителий без признаков инвазии». Дисплазия СОЖ проявляется нарушением дифференцировки эпителия, на что указывают изменения срока жизни клеток и уменьшение секреции муцина. Основой пристеночного слизистого слоя являются полимеризованные гликопротеины слизи, биохимические изменения которой отражают патологическое состояние слизистой. При дисплазии эпителия не выявлено изменений в содержании белковой части гликопротеина, но при этом уменьшается количество гексозаминов и увеличивается содержание сиаловых кислот - в 3 раза, нуклеиновых кислот - в 5 раз, а также бикарбонатов, по сравнению со здоровыми людьми. Данные нарушения состава пристеночной слизи помогают выявить начальный этап опухолевого процесса. *Helicobacter pylori* обнаруживается с частотой 88,9-94,4% у больных с дисплазией I-III степени и кишечной метаплазией, что превышает аналогичный показатель при хроническом атрофическом гастрите без кишечной метаплазии [38]. Наличие у больных умеренной, а особенно тяжелой, степени дисплазии является не только маркером повышенного риска развития рака желудка, но и этапом морфогенеза рака.

В настоящее время описаны различные степени интраэпителиальных изменений слизистой желудка, тем не менее отдельные моменты понимаются неоднозначно и охарактеризованы не полностью. В соответствии с различными морфологическими проявлениями выделяют 2 системы градации интраэпителиальной неоплазии. Наиболее общепринятой является 3-ступенчатая (трехуровневая) система, которая подразделяет дисплазии на легкую, умеренную и тяжелую. Тем не менее известные качественные показатели могут оцениваться субъективно, а объективные количественные морфологические критерии для точной дифференциальной диагностики между I-II-III степенью дисплазии и «раннего рака» желудка до настоящего времени полностью не разработаны. При клинической диагностике в связи с этим имеется ряд проблем. Так, слабовыраженную дисплазию трудно отличить от дисрегенераторных изменений слизистой желудка при выраженном воспалительном процессе. В некоторых случаях в ограниченном объеме диагностического материала гастробиопсий нередко сложно провести дифференциальную диагностику между дисплазией I и II степени, III степени и высокодифференцированной аденокарциномой. Диагноз основывается на высоком профессионализме и большом опыте врача-морфолога. Помимо этого, в настоящее время термины «аденома» и «дисплазия» желудка понимаются неоднозначно. Аденома желудка – это ограниченное, приподнятое на ножке или на широком основании доброкачественное

эпителиальное образование СОЖ, а дисплазия – это плоское или углубленное поражение. Такой подход к оценке поражения желудка превалирует в европейской школе. В японской школе аденомой считают как приподнятое, так и плоское и даже углубленное образование. Согласно определению ВОЗ термины «аденома» и «дисплазия» желудка тождественны [39-41].

В связи с этим было предложено ввести 2-ступенчатую (двухуровневую) систему (ВОЗ, 2010) при которой выделяют дисплазию низкой (low-grade) и высокой степени (high-grade), где дисплазии high-grade соответствует тяжелая и умеренная [14]. Вне зависимости от системы градации степени дисплазии выделяются следующие основные морфологические критерии. Для низкой степени дисплазии (low-grade) характерны следующие признаки: 1) форма клеток округлая, некоторые вытянутые, одинакового размера; 2) ядра эпителиоцитов округлые, ядрышки не просматриваются, некоторые клетки полихромны, нередко с вытянутым гиперхромным ядром, располагающимся базально со светлой цитоплазмой; 3) железы правильные, округлые, равномерно расположенные в строме; 4) митотическая активность, гиперхроматоз, лимфоцитарная инфильтрация отсутствуют. При высокой степени дисплазии (high-grade) наблюдаются следующие морфологические изменения: 1) дезорганизация структур слизистой оболочки, десмоплазия стромы; 2) клетки цилиндрической или неправильной формы, несколько увеличены и различных размеров, могут располагаться хаотично, группами, в просвете желез могут формироваться сосочковидные скопления; 3) клетки полихромны, могут приобретать сходство с бокаловидными, нередко с вытянутым гиперхромным ядром, располагающимся базально, и светлой цитоплазмой, в некоторых – ядра более крупные и смещаются в центральные отделы клеток; 4) наличие от 2 и более ядрышек, высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, ядра могут располагаться беспорядочно; 5) форма желез переменна, количество их увеличено, они расположены тесно по отношению друг к другу («спинка к спинке», эффект железа в железе), строма скудная, присутствуют кистозно-измененные и крибриформные железы, в просвете некоторых – некротический детрит; отмечается выраженная многорядность, гиперхроматоз, фокусы мелких атипичных сливающихся желез, просвет у некоторых железистых структур отсутствует; 6) характерны наличие многочисленных, в том числе и патологических, митозов, выраженный гиперхроматоз и лимфоцитарная инфильтрация. Диспластические изменения высокой степени (high-grade, 2-3 степень дисплазии) являются последним этапом в развитии РЖ, а низкая степень дисплазии (low-grade, 1 степень дисплазии) нередко выявляется при дисрегенераторных процессах на фоне воспаления.

Одним из видов интраэпителиальных неопластических процессов в СОЖ является рак in

situ. В Японии основным показателем при диагностике данной формы РЖ является наличие клеточной атипии в glanduloцитах желез, тогда как в западных странах диагноз «ранняя аденокарцинома» правомочен при одновременном наличии изменений в строме и базальной мембране железистых структур. Ранний рак желудка (РРЖ) – это злокачественная эпителиальная опухоль, ограниченная слизистой оболочкой или слизистой оболочкой и подслизистой основой, независимо от вовлечения регионарных лимфатических узлов. Поэтому в ряде случаев ранний рак желудка, диагностированный японскими исследователями, западными специалистами может быть оценен как дисплазия эпителия [19; 21; 42]. В настоящее время тактика ведения больных с интраэпителиальной неоплазией высокой степени (в заключениях отечественных специалистов встречается термин *carcinoma in situ*) и РРЖ имеет одинаковые принципы. В Парижской эндоскопической классификации поверхностных неоплазий (2002) утверждается, что к РРЖ необходимо относить также случаи интраэпителиальной неоплазии высокой степени (тяжелой дисплазии) эпителия СОЖ. Это обосновано тем, что морфологическая дифференциальная диагностика между тяжелой дисплазией и ранней инвазивной карциномой в части случаев затруднительна. Помимо этого, диагностика в значительной степени зависит от опыта и уровня подготовки патоморфолога, проводившего исследование [10; 21]. В связи с этим участники согласительной Парижской конференции и большинство японских и корейских ученых предлагают расценивать интраэпителиальную неоплазию высокой степени как неинвазивный рак (*carcinoma in situ*) и применять такую же лечебную тактику, как и при раннем раке желудка с инвазией в пределах слизистой оболочки [29].

В настоящее время имеется значительное число исследований, посвященных изучению роли генетического фактора в развитии рака желудка. Установлено, что генетические нарушения в значительной мере ассоциированы с повышением риска развития РЖ, выявлены различные генетические изменения при многочисленных исследованиях канцерогенеза в эпителии желудка [18; 43]. Описанные в настоящее время данные совместимы с гипотезой о том, что рак желудка, вероятнее всего, является результатом повышенной генетической нестабильности стволовых клеток желудка, а не прямого перехода от метаплазии к раку [1]. В 1998 г. выявлен ген, кодирующий молекулу белка Е-кадгерина (CDH1), мутации в котором ассоциированы с развитием диффузного рака желудка. Применение секвенирования нового поколения позволило идентифицировать частые соматические мутации в гене ARID1A при раке желудка. Многие генетические нарушения, которые обнаруживаются в других опухолях человека, выявлены и при раке желудка, т.е. являются неспецифическими. Тем не менее гены K-sam, CDH1 часто упоминаются в контексте многоступенчатого процесса канцерогенеза в эпителии желудка.

Установлено, что молекулярно-генетические аномалии в интестинальных и диффузных опухолях имеют различный спектр. Так, при развитии интестинального типа РЖ в процесс малигнизации от предраковых изменений до развития карциномы вовлечена мутация p53, описаны уменьшение экспрессии p27, экспрессии циклина E и 6.0-kb транскрипты c-met гена. При развитии диффузных форм РЖ выявлены потеря гетерозиготности в хромосоме 17p, мутация или потеря гетерозиготности p53, а также мутация или потеря экспрессии E-кадгерина. Установлено, что оба типа РЖ ассоциированы с инфекцией *Helicobacter pylori*, при этом только определённые штаммы микроорганизма могут играть важную роль в начальных этапах канцерогенеза РЖ. Данные штаммы *Helicobacter pylori*, а также генетические факторы могут быть вовлечены в два различных генетических механизма развития РЖ – при формировании фенотипа, ассоциированного с микросателлитной нестабильностью (МН), и фенотипа, связанного с хромосомной нестабильностью (ХН). Указанные фенотипы не являются независимыми и, в некоторых случаях, могут сочетаться. Особенностью МН-механизма является высокий уровень индивидуальных вариаций, причиной которых являются мутации с наличием делеций и инсерций. ХН характерна для большинства опухолей, в том числе и для карцином желудка, она наиболее часто связана с изменением количества копий хромосом, потерей гетерозиготности, делециями или дупликациями генов. Данный механизм приводит к активации онкогенов и/или инактивации генов-супрессоров опухолей. Таким образом, при РЖ выявлены различные варианты генетических нарушений, что обуславливает его генетическую гетерогенность. Результаты молекулярно-генетических исследований дают более широкое представление об этапах и механизмах инициации и прогрессирования РЖ, а практическая диагностика наследственной предрасположенности к РЖ во многом зависит от понимания мутационного процесса в разных популяциях.

Помимо этого, описан механизм развития рака желудка, ассоциированного с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Изучение клинко-морфологических особенностей и поиск маркеров ВЭБ-ассоциированных форм РЖ имеют большую диагностическую и прогностическую значимость. Установлено, что в группах пациентов с хроническими и злокачественными заболеваниями желудка присутствует высокий уровень антител к антигенам ВЭБ, который значительно превышает аналогичные показатели у здоровых лиц. У больных РЖ имеет место высокая активность гуморального ответа на белки ВЭБ, что в большинстве случаев коррелирует с присутствием генетического материала вируса в опухолевых клетках. Тем не менее механизм развития ВЭБ-ассоциированных заболеваний остается во многом неясным вследствие наличия разных генетических вариантов ВЭБ. Известно, что только отдельные гены ВЭБ, а именно ген

LMP-1 (latent membrane protein-1), связаны с трансформацией В-лимфоцитов. Имеется вариант указанного гена, обладающий повышенным трансформирующим потенциалом, который обусловлен, вероятнее всего, мутационной перестройкой, выявленной при секвенировании. В связи с этим предполагается возможность вовлечения в развитие ВЭБ-ассоциированных форм рака желудка модифицированных подобным образом генов LMP-1. Полученные результаты в совокупности с доказанной моноклональностью клеток, несущих геном ВЭБ, являются серьезной заявкой на этиологическую роль ВЭБ в развитии отдельных случаев РЖ, а вопрос о значении обнаруженных мутационных перестроек требует дальнейшего изучения.

Помимо этого, в ряде исследований описана возможная роль эпигенетических факторов в развитии рака желудка, метилирование некоторых промоторов может влиять на экспрессию и активность генов-супрессоров опухоли. Продемонстрировано, что эрадикация *Helicobacter pylori* значительно уменьшала метилирование CDH1, p16, и APC [17] и полностью подавляла метилирование CDX2.

Традиционно аденокарциномы желудка подразделяются на кишечный и диффузный подтипы. Установлено, что опухоли кишечного и диффузного типов в желудке отличаются по клиническим, гистологическим особенностям, а также и на молекулярно-генетическом уровне. В связи с возможностью генетических изменений, обусловленных вирусом Эпштейна-Барр, микросателлитной, геномной и хромосомной нестабильностью, а также эпигенетическими изменениями, в настоящее время выделяются и исследуются различные молекулярные варианты карцином желудка.

Наряду с молекулярно-генетическими исследованиями большое количество работ посвящено изучению иммуногистохимических маркеров неопластических процессов в эпителии желудка. Для иммуногистохимического исследования рекомендованы маркеры, характеризующие отдельные этапы канцерогенеза, структурные и молекулярные особенности опухолевых клеток, а именно - антитела (АТ) к p53, p63, Ki-67, CDX-2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, SOX-2, АТ к отдельным видам цитокератинов – high-molecular-weight cytokeratins (HMWCRs), CK7 и CK20, муцинам ЖКТ – Muc1 Muc2, Muc5AC, Muc6, а также - к HER2, E-кадгерину и некоторым другим факторам [44]. Определение экспрессии маркеров фаз клеточного цикла, пролиферативной активности имеет важное значение для диагностики и прогноза многих типов опухолей. Усиление клеточного деления при различных патологических процессах в желудке может быть одним из первых индикаторов возможной опухолевой трансформации. В настоящее время при исследовании хронического атрофического гастрита применяются антитела (АТ) для выявления маркеров Ki-67, CDX-2 [43]. Для верификации

толсто- и тонкокишечной метаплазии используются АТ к отдельным видам нормальных и неопластических клеток ЖКТ: Muc1 (энтероциты и кишечные бокаловидные клетки), Muc2 (кишечные бокаловидные клетки), Muc5AC (фовеолярные клетки желудка и неопластические бокаловидные клетки), Muc6 (клетки антрального и фундального отделов желудка). При иммуногистохимической диагностике неопластических процессов в желудке важное значение имеют выявление маркера кишечного муцина – Muc2, значительную прогностическую и диагностическую ценность – транскрипционный фактор кишечной дифференциации (CDX-2), цитокератин-7 (СК7), муцин (Muc5AC) и маркер пролиферативной активности Ki-67. При изучении слизистой желудка продемонстрированы особенности экспрессии СК7, 8/18, Muc1, Muc2, Muc5AC, p53 при раннем раке желудка и в очагах тяжелой дисплазии [39]. В ряде случаев иммуногистохимические исследования позволяют значительно улучшить дифференциальную диагностику указанных состояний. АТ к СК8/18 применяются для оценки архитектоники опухолевой ткани, нарастание интенсивности и распространенности экспрессии p53 и снижение интенсивности и распространенности экспрессии Muc5AC имеют место при раннем раке желудка по сравнению с диспластическими изменениями. Использование АТ к Muc2 достоверно выявляет фокусы толстокишечной метаплазии в СОЖ [39; 45; 46]. Молекулярные и иммуногистохимические методы применяются для выявления различных субтипов рака желудка - EBER-гибридизация *in situ*, диагностика aberrаций TP53, микросателлитной нестабильности.

Выводы. Таким образом, карциномы желудка – это гетерогенная группа неоплазий, в развитии которых играют роль различные факторы. У большого числа пациентов во многих странах мира рак желудка диагностируется на 4-й клинической стадии, что определяет неблагоприятный прогноз болезни и подчеркивает необходимость ранней своевременной диагностики. Современные данные о предопухолевых процессах в желудке свидетельствуют о том, что многие стороны данной проблемы исследованы недостаточно. Это касается как теоретических аспектов этиопатогенеза, так и практической морфологической и иммуногистохимической диагностики, градирования и интерпретации пре- и неопластических изменений в СОЖ. Отсутствие четких морфологических и иммуногистохимических критериев для дифференциальной диагностики различных степеней интраэпителиальной неоплазии и раннего рака желудка указывает на необходимость дальнейшего поиска адекватных биомаркеров. В настоящее время продолжается активное исследование механизмов канцерогенеза и молекулярно-генетических вариантов карцином желудка с применением различных методических подходов и иммуногистохимических маркеров. Возможно, эти исследования откроют новые диагностические возможности и способы воздействия на

опухолевый процесс, создадут предпосылки к изменению тактики ведения оперированных по поводу рака желудка больных.

Список литературы

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015. vol. 136 no. 5. P. E359-386.
2. Амельчугова О.С., Васютин А.В., Третьякова О.В., Буторин Н.Н. Helicobacter pylori и рак желудка: современное состояние проблемы // *Забайкальский медицинский вестник*. 2013. № 2. С. 142-148.
3. Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Плахов Р.В. Алгоритм клинико-морфологической диагностики раннего рака желудка // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2015. № 1. С. 19-23.
4. Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. № 6. С. 78-86.
5. Griffioen G.H., Louie A.V., de Bree R., Smit E.F., Paul M.A., Slotman B.J., Leemans C.R., Senan S. Second primary lung cancers following a diagnosis of primary head and neck cancer. *Lung Cancer*. 2015. vol. 88. no. 1. P. 94-99.
6. Вернигородский С.В. Метаплазия слизистой оболочки желудка в историческом аспекте: от взглядов Купфера и Вирхова до современности // *Наука молодых*. 2013. № 3. С. 92-102.
7. Мозговой С.И. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: от природы феномена к прогнозу // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2009. № 3. С. 5-9.
8. Бирюков А.Е., Михалева Л.М., Шахпазян Н.К. Современные возможности патологической анатомии в диагностике раннего рака желудка // *Уральский медицинский журнал*. 2017. № 4. С. 19-24.
9. Тарасенко Л.А., Шиманец С.В., Дударев В.С., Зеленкевич А.С., Переверзев В.А. Хронический Helicobacter pylori ассоциированный гастрит и его роль в развитии рака желудка // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015. № 1. С. 80-86.
10. Katai H., Ishikawa T., Akazawa K., Isobe Y., Miyashiro I., Oda I., Tsujitani S., Ono H., Tanabe S., Fukagawa T., Nunobe S. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese

Gastric Cancer Association (2001–2007). *Gastric Cancer*. 2018. vol. 21. no. 1. P. 144-154.

11. Никитина Л.В. Рак желудка: факторы риска, диагностика рака и предшествующих поражений // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010. № 1. С. 122-127.
12. Wang K., Yuen S.T., Xu J., Lee S.P., Yan H.H., Shi S.T., Siu H.C. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nature Genetics*. 2014. vol. 46. no. 6. P. 573-582.
13. Белова О.Л., Богословская С.И., Белова И.М. Критическая проблема клинической патогенности *Helicobacter pylori* в гастроэнтерологии // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 96-102.
14. Кононов А.В., Мозговой С.И., Маркелов М. В., Шиманская А.Г. Биомаркерный принцип детекции атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите // *Перспективы науки*. 2013. № 10. С. 58-61.
15. Кононов А.В., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Потрохова Е.А., Шиманская А.Г., Федотова Ю.А., Маркелова М.В., Рубцов В.А., Керученко М.А., Парыгина М.Н., Грищенко Р.К., Панюшкин Л.В., Филипенко М.Л., Иванов М.К., Титов С.Е. Молекулярно-клеточные основы предикции рака желудка. Опыт мультидисциплинарного исследования // *Уральский медицинский журнал*. 2017. № 4. С. 9-18.
16. Tsukanov V.V. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern Siberia. *Helicobacter*. 2011. vol. 16. no. 2. P. 107-112.
17. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения // *Архив патологии*. 2009. № 4. С. 11-18.
18. Поморгайло Е.Г., Кононов А.В., Потрохова Е.А. Реактивные изменения слизистой оболочки желудка человека при инфицировании *Helicobacter pylori* в аспекте генетической характеристики воспалительного ответа // *Морфология*. 2011. № 2. С. 55-58.
19. Василенко И.В., Колесникова И.А., Бакурова Е.М., Кондратюк Р.Б. Влияние особенностей паренхимы основных гистологических типов рака желудка на воспалительную и иммунноклеточную инфильтрацию в них // *Медицинская наука и образование Урала*. 2016. № 2. С. 54-57.
20. Мозговой С.И., Кононов А.В. Новиков Д.Г. Оценка интегрального показателя атрофии слизистой оболочки при хроническом гастрите в прогнозе риска развития рака желудка // *Омский научный вестник*. 2010. № 1. С. 80-83.
21. Кононов А.В. Генетическая регуляция и фенотип воспаления при *Helicobacter pylori*-инфекции // *Архив патологии*. 2009. № 5. С. 57-63.

22. Cheung K.S., Leung W.K. Risk of gastric cancer development after eradication of *Helicobacter pylori*. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2018. vol. 10. no. 5. P. 115.
23. Сидоркин А.О. Клинико-морфологические сопоставления при атрофическом гастрите у детей и взрослых: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2011. 19 с.
24. Na H.K., Cho C.J., Bae S.E., Lee J.H., Park Y.S., Ahn J.Y., Kim D.H., Choi K.D., Song H.J., Lee G.H., Jang S.J. Atrophic and metaplastic progression in the background mucosa of patients with gastric adenoma. *Public Library of Science One*. 2017. vol. 12. no. 1. P. 1-12.
25. Альпер Г.А., Пегашева И.Л., Павлович И.М., Гордиенко А.В. Особенности атрофических и дисрегенераторных изменений слизистой оболочки желудка у больных хроническим атрофическим гастритом различных возрастных групп // *Врач-аспирант*. 2018. № 1. С. 50-57.
26. Белковец А.В., Курилович С.А., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Черемисина О.В., Чердынцева Н.В., Андрюшина Н.А., Воевода М.И. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. № 2. С. 24-32.
27. Джураев М.Д., Юсупбеков А.А., Абдужаппаров С.Б., Турдикулова Ш.У., Долимова Д., Кодиров Х.Х. Молекулярно-генетические методы ранней диагностики рака желудка у пациентов с хроническим атрофическим гастритом // *Евразийский онкологический журнал*. 2017. № 3. С. 479-483.
28. Аруин Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Атрофический гастрит: проблемы обоснования морфологического диагноза (материалы к пересмотру международных классификаций – OLGA и Atrophy Club) // *Актуальные вопросы патологической анатомии: материалы III съезда Российского общества патологоанатомов (Самара, 26-30 мая 2009 г.)*. Самара, 2009. С. 5-8.
29. Шиманская А.Г., Назаров А.Н., Владимирова О.В., Мозговой С.И. Верификация атрофического гастрита как стартовой площадки рака желудка с использованием метода биомаркеров // *Основные проблемы в современной медицине*. 2015. С. 153-156.
30. Бордин Д.С., Эмбутниекс Ю.В., Вологжанина Л.Г., Ильчишина Т.А., Войнован И.Н., Сарсенбаева А.С., Алексеенко С.А., Зайцев О.В., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Цуканов В.В., Бурков С.Г., Бакулина Н.В., Дехнич Н.Н., Тарасова Л.В., Плотникова Е.Ю., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Барышникова Н.В., Бутов М.А., Колбасников С.В., Пахомова А.Л., Жесткова Т.В., Барановский А.Ю., Абдулхаков С.Р., Агеева Е.А., Лялюкова Е.А., Васютин А.В. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-eureg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // *Терапевтический архив*. 2018. № 2. С. 35-42.
31. Чуков С.З., Балабеков А.В., Громова Ю.В., Полякова М.Б. Изменение клеточного цикла в

участках кишечной метаплазии на фоне хронического атрофического гастрита // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. № 4. С. 47-49.

32. Marqués-Lespier J.M., González-Pons M., Cruz-Correa M. Current perspectives on gastric cancer. *Gastroenterology Clinics*. 2016. vol. 45. no. 3. P. 413-428.

33. Graham D.Y., Zou W.Y. Guilt by association: intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Current opinion in gastroenterology*. 2018. vol. 34. no. 6. P. 458-464.

34. Дерижанова И.С. Метаплазия эпителиальных тканей: современные представления (на примере интестинальной метаплазии слизистой оболочки желудка и пищевода) // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2012. № 3. С. 23-30.

35. Бондаренко И.Н., Машталер В.Е., Баранников К.В., Чебанов К.О., Прохач А.В., Дмитренко Е.А. Эндоскопия и малоинвазивная хирургия в диагностике и лечении предопухолевых заболеваний и рака желудка на ранних стадиях // *Морфология*. 2016. № 1. С. 7-17.

36. Пегашева И.Л., Павлович И.М., Гордиенко А.В. Предикторы развития рака желудка: предраковые изменения слизистой оболочки желудка (кишечная метаплазия и дисплазия), факторы патогенности *Helicobacter pylori* (Cag A, Vac A) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 4. С. 147-152.

37. Пирогов С.С., Соколов В.В., Беляков М.М., Каприн А.Д. Ранний рак желудка: современный взгляд на проблему // *Сибирский онкологический журнал*. 2017. № 5. С. 71-86.

38. Вернигородский С.В., Минович М.В. Предраковые изменения слизистой оболочки желудка и инфекция *Helicobacter pylori* // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2015. № 1. С. 4-6.

39. Михалева Л.М., Бирюков А.Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности тяжелой дисплазии и раннего рака желудка // *Архив патологии*. 2017. № 4. С. 22-28.

40. Михалева Л.М., Бирюков А.Е., Плахов Р.В. Современный клинко-морфологический подход к раннему раку желудка // *Российский медико-биологический вестник*. 2014. № 4. С. 35-41.

41. Михалёва Л.М., Бирюков А.Е., Полянко Н.И. Предраковые поражения и ранний рак желудка: современные клинко-морфологические данные // *Клиническая медицина*. 2017. № 10. С. 881-887.

42. Петров С.В., Ахметов Т.Р., Балатенко Н.В., Мазитова Ф.М., Сабиров А.Г., Галеев М.В., Загвозкина Д.О., Гордиев М.Г., Хасанов Р.Ш. Молекулярная диагностика рака в крупном региональном онкологическом учреждении: возможности и ограничения при использовании в клинической онкологии // *Казанский медицинский журнал*. 2015. № 1. С. 109-117.

43. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Грищенко Р.К., Назаров А.Н. Иммуногистохимическая детекция биомолекулярных маркеров метапластической атрофии слизистой оболочки в гастробиоптатах // Архив патологии. 2014. № 6. С. 44-50.
44. Гаганов Л.Е., Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Казанцева И.А. Особенности экспрессии е-кадгерина в карциномах желудка // Альманах клинической медицины. 2011. № 25. С. 3-8.
45. Дмитриева А.И., Янкович К.И., Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Пурлик И.Л., Кудяков Л.А., Новицкий В.В. Молекулярно-генетические и морфологические особенности злокачественных новообразований желудка и толстой кишки с тканевой эозинофилией // Казанский медицинский журнал. 2017. № 4. С. 496-503.
46. Чанг В.Л., Иванников А.А., Булычева И.В., Огнерубов Н.А. Роль пролиферирующего ядерного антигена и p53 в опухолевом процессе при раке желудка // Вестник Тамбовского университета. 2015. № 1. С. 140-143.