

doi : 10.52485/19986173\_2021\_1\_103

УДК 616.33-006-072.1

<sup>1</sup> Скажутина Т.В., <sup>2</sup>Цепелев В.Л.

## ВОЗМОЖНОСТИ И ПРИНЦИПЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ КАСКАДА КОРРЕА

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
«Красногорская городская больница № 2», 143400, г. Красногорск,  
Ильинское шоссе, военный городок «Павшино» 2, корпус В;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а

**Резюме.** В обзоре обобщены данные литературы о роли эндоскопии в диагностике каскада Корреа, который представляет собой последовательное развитие аденокарциномы через этапы прогрессирования предраковых состояний от хронического неатрофического гастрита к хроническому атрофическому гастриту с последующим формированием кишечной метаплазии, приводящей к интраэпителиальной неоплазии. Особое внимание уделено критериям ранней диагностики аденокарциномы желудка. Представлены принципы и стандарты эндоскопического мониторинга больных с предраковыми заболеваниями желудка.

**Ключевые слова:** Каскад Корреа, кишечная метаплазия, интраэпителиальная неоплазия, аденокарцинома, диагностика, эндоскопия.

<sup>1</sup>Skazhutina T.V., <sup>2</sup>Tsepelev V.L.

## OPPORTUNITIES AND PRINCIPLES OF ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF DIFFERENT STAGES OF CORREA'S CASCADE

<sup>1</sup>Krasnogorsk City Hospital №2, 2, housing Bilyinskoye highway, «Pavshino»,  
Krasnogorsk, Russia; 143400.,

<sup>2</sup>Chita State Medical Academy, 39A Gorky str., Chita, Russia, 672000

**Summary.** The review summarizes literature data on the role of endoscopy in the diagnosis of Correa's cascade, which is sequential development of adenocarcinoma through the stages of precancerous conditions' progression from chronic non-atrophic gastritis to chronic atrophic gastritis with subsequent appearance of intestinal metaplasia and intraepithelial neoplasia. We paid special attention to criteria of early endoscopic diagnosis of gastric adenocarcinoma. We presented endoscopic monitoring principles and standards of patients with gastric precancerous conditions.

**Keywords:** Correa's cascade, intestinal metaplasia, intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma, diagnostics, endoscopy.

Эзофагогастроуденоскопическое исследование, как правило, становится первым навыком в освоении специальности врача-эндоскописта. Данное обстоятельство нередко приводит к формированию ложных и ошибочных ощущений, что метод технически прост, диагностические находки предсказуемы, а врачебные риски низки. Отсутствие настороженности на этом фоне способствует пренебрежению детальным осмотром, цена чему – неверная верификация воспалительных изменений, кажущихся, на первый взгляд, идентичными для множественных вариаций гастритов. Ведущая цель эндоскопической диагностики в большей степени всегда была представлена канцеропревенцией, однако, даже на фоне роста технологичности оборудования, ключевое место в определении онкологических рисков отводится патоморфологам. Сопутствующая трудность заключается в невозможности обеспечения тотальных биопсий с целью верификации вида гастрита, а также существенными сложностями в определении групп риска в соответствии с полученной эндоскопической картиной [1]. Отчасти данное обстоятельство сохраняется по причине отсутствия единой клинической и эндоскопической классификации, позволяющей четко интерпретировать полученную макроскопическую картину и определять показания для забора гистологического материала. Открытие бактерии *Helicobacter pylori*, являющейся

ведущим этиологическим фактором развития хронического гастрита, сыграло эпохальную роль в пересмотре подхода к вопросам канцерогенеза в желудке [2].

*Helicobacter pylori* ассоциированный гастрит представляет собой инфекционное заболевание, этиологическим фактором развития которого является одноименная бактерия, относящаяся к категории канцерогенов [3]. Отведение данному инфекционному агенту столь значимой роли объясняется присутствием ряда специфических эффектов, таких как угнетение апоптоза и активация ростовых факторов и стволовых клеток, запускающих неопластический процесс в слизистой оболочке желудка, находящий отражение в так называемом каскаде Корреа [4]. Каскад Корреа - это последовательное развитие аденокарциномы через этапы прогрессирования предраковых состояний от неатрофического хронического гастрита к атрофическому гастриту с последующим формированием полной и неполной метаплазии, приводящей к интраэпителиальной неоплазии низкой и высокой степени. Причем последняя является пограничным «рубежом» канцерогенеза и уже на сегодняшний день относится к категории рака *insitu* [5]. Дополнительными весомым фактором инициации данного процесса, помимо бактерии *Helicobacter pylori*, считаются нитросоединения [6].

Эндоскопическая диагностика хронического гастрита осуществляется в соответствии с Киотской классификацией. Разработка и значимость последней, в первую очередь, объясняется существенным преобладанием хеликобактерного гастрита, характерного для восточной, а в частности, японской популяции [7]. Накопленный многотысячный опыт наблюдений позволил отчетливо отследить критерии и механизмы формирования предраковых состояний в условиях контаминации *Helicobacter pylori*, являющейся доказанным этиологическим фактором развития рака желудка. Более того, если некоторое время назад только атрофический гастрит относили к категории предрака, то на сегодняшний день уже неатрофический хеликобактерный гастрит занимает эту позицию [8].

В основе Киотской классификации лежит отражение ключевых критериев, характерных для контаминации в слизистой желудка *Helicobacter pylori*, а также остаточных явлений после эрадикационной терапии. Кроме того, авторами выделены эндоскопические находки, относящиеся к достоверным показателям отсутствия инфицирования, причем принципиально важной является специфичность локализации обнаруженного признака, поскольку, нередко, выявление находки в других отделах не исключает присутствия бактерии [9].

Доказанными критериями отсутствия *Helicobacter pylori* являются:

1. Регулярное распределение собирающих венул в пределах малой кривизны от нижней трети тела до угла желудка. Обнаружение собирающих венул в своде не исключается на фоне инфицирования.
2. Полипы фундальных желез - образования, представляющие собой не истинные полипы, а кистозные расширения. Характерная локализация - тело и свод желудка.
3. Красные полосы любой локализации (гребневидная эритема). Нередко является признаком гастродуоденального рефлюкса.
4. Множественные белесоватые плоско приподнятые поражения (островки фовеолярной гиперплазии или гиперпластические изменения фовеолярного эпителия фундальных желез). Локализация - свод и тело желудка. Необходима дифференциальная диагностика с очагами кишечной метаплазии. Формируются на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) [10, 11].

Диагностика первого этапа каскада предраков осуществляется на основании обнаружения достоверных признаков инфицирования *Helicobacter pylori*, к числу которых относятся:

1. Диффузная эритема (гиперемия) тела и антрального отдела.
2. Внутрислизистые геморрагии или точечная эритема верхней трети тела желудка.
3. Отек слизистой оболочки тела и антрального отдела. Характерный эндоскопический признак отека - четкость границ желудочных полей.
4. Расширение желудочных полей в теле.

5. Полиморфизм желудочных полей в теле и антральном отделе желудка.
6. Утолщенные и извитые складки тела желудка.
7. Зернистость слизистой в антральном отделе – гиперплазия лимфоидных фолликулов собственной пластинки слизистой оболочки. Однако на сегодняшний день признак является сомнительным, поскольку может свидетельствовать о присутствии другого инфекционного агента. Кроме того, схожая картина возможна при MALT-лимфомах, в связи с чем требуется дифференциальная диагностика [12]. Причем важно отметить, что существуют теории, согласно которым не исключается роль *Helicobacter pylori* как этиологического фактора в развитии опухолей лимфоидной ткани за счет инициации и активации В-клеток, Т-клеток и макрофагов. Кроме того, при проведении эрадикационной терапии нередко наблюдается ремиссия [13].
8. Фовеолярно-гиперпластические полипы всех отделов желудка.
9. Ксантомы всех отделов желудка, причем, нередко в литературных публикациях описывается сочетание ксантом с ранним раком желудка. Объяснением данному факту может служить механизм формирования ксантомы через атрофию слизистой с последующей локальной гиперплазией эпителиоцитов и внутриклеточным накоплением липидов, являющимся признаком дистрофии.

Относительно эрозивного процесса в желудке Киотская классификация приводит достаточно неожиданные данные – «плоские» эрозии, эрозии на «приподнятом основании», а также гематин являются достаточно частыми находками по окончании курса эрадикации. Отчасти данный факт можно объяснить так называемым «синдромом рикошета» на фоне отмены ингибиторов протонной помпы, а также ухода бактерии. Дополнительным «go-home» симптомом является картографическая эритема желудка, формирующаяся из диффузной эритемы на фоне эрадикации.

Кроме того, согласно Киотской классификации, определение высокого риска развития рака желудка осуществляется при обнаружении 4-х и более принципиально важных параметров хронического хеликобактерного гастрита, среди которых: диффузная гиперемия, утолщение складок, нодулярная гиперплазия, а по мере прогрессирования – атрофия и кишечная метаплазия [10, 14].

При эндоскопическом осмотре в узком спектре света с увеличением определяется неправильная микроструктура поверхности с уменьшением выраженности капиллярной сети. В теле желудка субэпителиальный капиллярный рисунок имеет вид пчелиных сот без коллекторных венул, в антральном отделе нормальный субэпителиальный капиллярный рисунок на фоне воспалительных изменений, как правило, не определяется. Оценка ямочного рисунка осуществляется в соответствии с классификацией Tahara и соавторов и, как правило, выявляются 2-й и 3-й типы (ямки неправильной формы с эритемой вокруг за счет расширения капилляров и тубулярные ямки с закрученными капиллярами). Выраженность воспалительных изменений, в свою очередь, напрямую коррелирует с изменением выводных протоков желез – их расширение является признаком интенсивной воспалительной реакции [6].

Кроме того, важно отметить, что согласно Сиднейской системе, существует 2 фенотипа хронического хеликобактерного гастрита: классический антральный и фундальный (мультифокальный). Топографическое подразделение связано с выявленной зависимостью между локализацией воспалительного процесса и конечным его исходом – в 1% случаев антрального хеликобактерного гастрита образуются дуоденальные язвы без риска развития рака желудка [13].

По мере прогрессирования неатрофического фундального (мультифокального) хеликобактерного гастрита происходит окончательное разрушение железистых структур слизистой и нарастание воспалительных изменений на фоне уреазной активности бактерии, проводящее к инициации фиброза и развитию атрофии слизистой оболочки желудка. Характерным эндоскопическим критерием развития хронического атрофического хеликобактерного гастрита является обнаружение очагов атрофии любой локализации, по

мере прогрессирования имеющих отчетливую тенденцию к мультифокальному распространению. Риск развития аденокарциномы при данном виде гастрита составляет 0,3-1,0% [15]. Осмотр в узком спектре света при увеличении позволяет верифицировать в участках атрофии утрату правильного субэпителиального рисунка и ямочного паттерна. Кроме того, характерным для прогрессирования атрофических изменений в теле является процесс антрализации - смена фовеолярного типа микрорисунка на гребневидный или желобоватый, наиболее характерный для антрального отдела. Однако важно отметить, что эндоскопическая диагностика в большинстве случаев остается лишь промежуточным звеном в констатации хронического хеликобактерного атрофического гастрита, поскольку визуальная оценка распространенности и выраженности атрофических изменений остается субъективной и от того недостаточно достоверной [16]. Постановка диагноза осуществляется на основании данных эзофагогастродуоденоскопии, лабораторной верификации (серологическая диагностика крови и кала и дыхательный уреазный тест) и заключения патоморфолога. Кроме того, возможно исследование сывороточного пепсиногена [6, 17].

Крайне важно отметить, что причиной развития атрофии, относящейся к предраковым процессам, является не только хеликобактерный, но и аутоиммунный гастрит, характеризующийся утратой париетальных и главных клеток без разрушения желез с замещением клеточных элементов фундальных желез тубулярными железистыми структурами щеечных мукоцитов и формированием так называемой «слизистой метаплазии» [18]. В патогенезе аутоиммунного гастрита на фоне снижения функциональной активности главных и париетальных клеток происходит значительное уменьшение секреции пепсиногена, соляной кислоты и внутреннего фактора Кастла с последующим нарастанием секреторной активности клеток-стимуляторов – G-клеток, продуцирующих гастрин, и ECL-клеток, секретирующих гистамин, с повышением уровня гастрина до 350 пг/мл и выше [19, 20]. По причине описанных механизмов аутоиммунный атрофический гастрит является предраковым процессом для нейроэндокринных опухолей I типа - карциноида из ECL-клеток - за счет гиперплазии последних на фоне гипергастринемии. Аутоиммунный атрофический гастрит также является предраком для аденокарциномы, развивающейся из главных клеток, и диффузного рака желудка за счет заселения слизистой оболочки кишечной флорой в условиях анацидности с нарушением обмена нитратов и переводом последних в нитриты – канцерогены 1 порядка [21, 22]. По причине формирующейся анацидности, пациентам с аутоиммунным гастритом противопоказан прием ингибиторов протонной помпы. Этиология аутоиммунного атрофического гастрита считается многофакторной, но до конца остается неизвестной. Согласно существующим исследованиям, патология является проявлением системного аутоиммунного процесса. Встречается более чем у трети больных с аутоиммунным тиреоидитом, также выявляется при болезни Грейвса, диабете I типа, болезни Аддисона, витилиго, миастении Гравис, первичной яичниковой недостаточности. Кроме того, не исключается роль *Helicobacter pylori* в качестве триггерного механизма в запуске аутоиммунной реакции через механизмы молекулярной мимикрии, цитотоксичности и микрохимеризма. Нередко тесты на обнаружение бактерии остаются отрицательными, однако, в ряде случаев возможно ассоциированное или конкурентное течение аутоиммунного гастрита тела желудка с хеликобактерным гастритом антрального отдела – так называемый «микст-гастрит». Кроме того, аутоиммунный гастрит сопровождается развитием гиперхромной B12-дефицитной анемии, манифестирующей спустя 5-6 лет с момента заболевания и осложняющейся при отсутствии лечения фуникулярным миелозом спинного мозга с развитием пернициозной злокачественной анемии [23]. Эндоскопически данный вид гастрита характеризуется изолированной очаговой или диффузной атрофией тела желудка, у ряда больных изменения обнаруживаются и в проксимальных отделах. В слизистой антрума, как правило, не вовлеченной в патологический процесс, выявляется исключительно воспалительная реакция. При лабораторной диагностике у 95% больных обнаруживаются аутоантитела к париетальным клеткам, в 50% - к внутреннему фактору

Кастла. Конечным диагностическим звеном, как и при хеликобактерном атрофическом гастрите, становится патоморфологическое заключение [24].

Ключевая цель гистологического исследования при обнаружении атрофических изменений слизистой желудка отводится прогнозированию рисков и констатации текущего на момент диагностики процесса для каждого конкретного пациента [25]. Общепринятым протоколом, широко применяемым на территории России, является Сиднейский протокол, предполагающий неприцельное взятие биоптатов минимум из 4 точек с отдельной маркировкой образцов и позволяющий унифицировать обнаруженные морфологические изменения, такие как: воспаление, атрофия и метаплазия. Забор гистологического материала проводится по большой и малой кривизне – 2 биоптата из тела, 2 - из антрума. Также ряд авторов рекомендует дополнительный забор материала из угла желудка (1 биоптат), однако, информативность биопсии из данной локализации многими ставится под сомнение [26]. Применение указанного протокола достаточно достоверно в обнаружении *Helicobacter pylori* и выявлении выраженности воспаления, однако, практически исключает оценку распространенности атрофии. По литературным данным, метод чувствителен исключительно для определения атрофического процесса в теле желудка, в то время как недостоверен для верификации очаговой атрофии, кроме того, оценка морфологических изменений в теле и антральном отделе осуществляется раздельно. Данный факт определяет ключевой недостаток метода – отсутствие четких критериев стратификации рисков развития рака желудка, а также признаков регресса воспаления и атрофии, констатация которого стала особенно важно после появления данных об обратимости атрофии после эрадикации. Ряд авторов, с целью решения данной проблемы, рекомендует к использованию расширенные протоколы – 12 неприцельных биопсий у пациентов без факторов риска с уменьшением количества биоптатов по мере увеличения рисков, однако, и подобный подход не исключает пропуск очаговых изменений [27].

Необходимость разработки нового подхода в прогнозировании рисков развития рака желудка у каждого конкретного пациента привела к созданию и внедрению в клиническую практику гистологической системы верификации стадии гастрита «OLGA» (Operative Linkfor Gastritis Assessment). На основании данного протокола осуществляется интегральная оценка выраженности атрофии в теле и антральном отделе желудка по баллам для каждого полученного биоптата с учетом топографического распределения. Риск развития аденокарциномы прямо пропорционален выраженности и распространенности атрофии и чаще всего соответствует III и IV баллам. Забор биопсийного материала осуществляется в количестве минимум 5 биоптатов – 3 из антрального отдела, 2 из тела; также допускается вариант – по 2 биоптата из тела и антрума, 1 из угла желудка.

Важно отметить, что основной недостаток системы «OLGA» заключается в субъективности и вариабельности оценки атрофии в одном и том же биоптате разными гистологами, в связи с чем использование атрофических изменений в качестве единственного и ключевого прогностического фактора является недостаточным. По данной причине экспертами была предложена дополнительная модифицированная шкала «OLGIM» (Operative Linkfor Intestinal Metaplasia), нацеленная на определение распространенности кишечной метаплазии в 5 биоптатах слизистой желудка (по 2 из большой и малой кривизны – антрум и тело, 1 биоптат – угол желудка) и позволяющая осуществлять более детальный и достоверный отбор пациентов в группы высокого риска развития рака желудка [28]. Это проводится с целью дальнейшего прицельного динамического мониторинга, поскольку известно, что риск развития аденокарциномы на фоне кишечной метаплазии возрастает в 2,5 раза в сравнении с общей популяцией [29].

Важно отметить, что формирование кишечной метаплазии представляет собой предпоследний потенциально обратимый этап каскада Корреа и отражает адаптационные механизмы слизистой желудка в ответ на прогрессирующую атрофию с утратой желез и присоединение гастродуоденального рефлюкса в качестве фонового процесса путем

трансдифференцировки зрелых клеток. Известно, что кишечная метаплазия подразделяется на 3 основных типа:

- полная (I тип) или тонкокишечноподобная характеризуется появлением клеток Панета и бокаловидных клеток, секретирующих только сиаломуцины, причем тонкокишечный эпителий не склонен к малигнизации;
- неполная (II тип) или толстокишечноподобная представляет переходный этап метаплазии, в котором бокаловидные клетки помимо сиаломуцинов начинают секретировать сульфомуцины;
- неполная (III тип) или толстокишечноподобная характеризуется активной секрецией бокаловидными клетками сульфомуцинов с исчезновением клеток Панета и расширением желез. Данный вид метаплазии обладает наиболее высоким риском развития дисплазии и малигнизации.

Эндоскопически в белом свете кишечная метаплазия визуализируется в виде небольших серо-белых слегка приподнятых над слизистой бляшек, формирующих неровную поверхность. К уточняющим методам визуализации метапластического процесса относится хромоскопическое исследование с индигокармином, позволяющее осуществить четкую дифференцировку патологических очагов, а также осмотр в узком спектре света с увеличением, позволяющий обнаружить ворсинчатую или линейную микроструктуры поверхности и специфический для кишечной метаплазии признак – серо-голубые гребни (Lightbluecrest) [30, 31].

Важно отметить, что маркером повышенного риска развития рака желудка в большей степени является не тип кишечной метаплазии, а распространенность зоны замещения желудочного эпителия, причем объем кишечной метаплазии в 20% и более свидетельствует о высоком риске развития аденокарциномы. Кроме того, в случае развития аденокарциномы на фоне кишечной метаплазии, дифференцировка последней на типы в слизистой, окружающей опухоль, исчезает.

Наиболее частая локализация кишечной метаплазии – антральный отдел желудка, однако, существует механизм замены фундальных желез пилорическими с инициацией процесса антрализации проксимальных отделов желудка. Данный вид метаплазии именуется псевдопилорической или SPEM-метаплазией (Spasmolytic Polypeptid-Expressing Metaplasia) и четко связан с контаминацией *Helicobacter pylori* [32]. Более того, на фоне эрадикационной терапии нередко происходит миграция бактерии в проксимальные отделы желудка с последующей долгосрочной колонизацией участков SPEM-метаплазии. Последние макроскопически представляют собой нежные белесые приподнятые бляшки, ограниченно расположенные в проксимальных отделах желудка. На сегодняшний день известно, что псевдопилорическая метаплазия тесно связана с процессом канцерогенеза, однако, существует ряд спорных данных. Согласно одним, в пределах SPEM-метаплазии имеется морфологический фенотип бруннеровых желез, в связи с чем, процесс представляет собой предшествующий кишечной метаплазии этап и является пренеопластическим для кишечного типа рака [33]. Согласно другим данным, псевдопилорическая метаплазия является самостоятельным «образованием», являющимся предраком для аденокарциномы некишечного типа и имеющим связь с раком, ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр [34]. Несмотря на многочисленные исследования последних лет, четких рекомендаций по эндоскопической диагностике SPEM-метаплазии не разработано.

Касательно морфологической диагностики атрофии и метаплазии, многочисленные сравнительные клинические исследования продемонстрировали очевидное преимущество в определении группы риска развития рака желудка систем «OLGA» и «OLGIM» перед Сиднейским протоколом, однако, на сегодняшний день широкого внедрения на территории России система еще не получила. Также важно отметить, что применение эндоскопического оборудования экспертного уровня существенно продвинуло специальность в диагностике атрофических и метапластических изменений слизистой оболочки желудка, допустив отказ от множественных биопсий в пользу прицельности последних. Кроме того, использование

режима NBI с близким фокусом позволяет осуществить достоверную эндоскопическую оценку стадии атрофических изменений (EGA – endoscopicgastricatropy) без гистологической верификации в соответствии с классификацией Kimura-Takemoto, согласно которой ключевое место в диагностике отводится определению эндоскопической атрофической границы, подразделяющейся на закрытый и открытый тип. По мере распространения процесса от закрытого типа к открытому осуществляется градация стадии атрофии с увеличением риска развития аденокарциномы от EGAI (C1, C2) слабовыраженной до EGAI (C3, O1) умеренной и EGAI (O2, O3) тяжелой, причем результаты достойно коррелируют с Сиднейским протоколом и системой «OLGA». Также существует модифицированная классификация Kimura-Takemoto, в соответствии с которой оценка границы атрофических изменений осуществляется по точкам, определяемым Сиднейским протоколом для взятия биопсии. Градация изменений соответствует 4 стадиям: C1 – антральный атрофический гастрит, C2 – с преобладанием атрофии в антруме, C3 – с преобладанием атрофии в теле и последняя стадия – пангастрит [35].

Для эндоскопической оценки метаплазии (EGGIM – endoscopic gradation of gastrointestinal metaplasia) осуществляется прицельный увеличительный осмотр в узком спектре слизистой пяти областей (антральный отдел и тело по большой и малой кривизне и угол желудка) [36]. При этом определяют степень метаплазии по баллам с увеличением риска развития рака по возрастанью: 0 баллов – отсутствие кишечной метаплазии, 1 балл – фокусы менее 30% поверхности, 2 балла – диффузная кишечная метаплазия более 30% слизистой желудка. Проведенные исследования констатировали высокую результативность метода в прогнозировании групп высокого риска и соответствие его показателям Сиднейского протокола и системы «OLGIM» [37, 38].

Самым серьезным, а также заключительным предраковым этапом каскада Корреа, предшествующим формированию аденокарциномы, является дисплазия, представляющая собой интраэпителиальное неопластическое поражение без признаков стромальной инвазии любой макроскопической структуры. Согласно ВОЗ, характерными и ключевыми признаками дисплазии являются: клеточная атипия, нарушение дифференцировки клеток и дезорганизация структуры слизистой оболочки [29]. Вопрос классификации процесса на сегодняшний день остается открытым и, более того, спорным. В соответствии с макроскопической картиной, возвышающееся образование именуется аденомой (в рамках предрака желудка это тубулярная аденома и аденома кишечного типа), плоское или западающее – дисплазией [39]. Градация выраженности диспластических изменений осуществляется по двум степеням: низкой и высокой степени, причем последняя рассматривается в качестве рака *in situ* в соответствии с Венской классификацией:

- 1) отсутствие дисплазии;
- 2) неопределенная дисплазия/неоплазия;
- 3) неинвазивная неоплазия низкой степени (аденома/дисплазия слабой степени);
- 4) неинвазивная неоплазия высокой степени (аденома/дисплазия тяжелой степени, неинвазивная карцинома, подозрение на инвазивную карциному);
- 5) инвазивная неоплазия (внутрислизистая карцинома, карцинома с подслизистой или глубокой инвазией).

Процесс, как правило, формируется в пределах зоны кишечной метаплазии, чаще всего в антральном отделе, но при распространенной метапластической атрофии может обнаруживаться в любом отделе, причем, низкой степени – в пределах участков полной метаплазии, высокой степени – в пределах неполной. Кроме того, важно понимать, что в рамках понятий «дисплазия низкой степени» и «дисплазия высокой степени» не предполагается этапность перехода от одного к другому [40]. Изначально представлены 2 разных клона клеток, одни характеризуются меньшими диспластическими изменениями, другие – большими. По мере прогрессирования фоновых процессов на смену клонов клеток с дисплазией низкой степени через механизмы клеточной гибели приходят клоны клеток, характеризующихся диспластическими изменениями высокой степени [41].

При эндоскопической диагностике в пределах участков кишечной метаплазии обнаруживаются возвышающиеся (тубулярная аденома), западающие или плоские (дисплазия) очаги, характеризующиеся относительно достоверными специфическими признаками. При использовании увеличительной эндоскопии в прицельном осмотре ямочного рисунка чаще всего обнаруживаются ворсинчатые полигональные ямки или ямки в виде сетки, что в соответствии с классификацией Sakaki соответствует CD и D типам, причем сглаживание ямок прогрессивно повышает вероятность существования фокусов тяжелой дисплазии и раннего рака. Кроме того, в диагностике очагов с дисплазией низкой степени обнаруживается полиморфизм ямок с сохранением регулярности, в очагах с дисплазией высокой степени принципиально важное значение имеют три ключевые характеристики: нерегулярность микрососудистого рисунка, нерегулярность ямочного рисунка и наличие демаркационной линии [42]. При этом обнаружение указанных критериев является признаком как дисплазии высокой степени, так и аденокарциномы. Касательно прицельной диагностики аденом, макроскопически чаще имеющих вид стелющихся полиповидных образований различного размера, при осмотре в узком спектре света с увеличением критерием крайней выраженности диспластических изменений является появление внутриклеточного индикатора дистрофического процесса, так называемой белой матовой субстанции (Whiteopaquesubstance), представляющей собой патологическое накопление липидов [41, 43].

В целом диагностика предраковых заболеваний желудка представляет собой крайне трудоемкий раздел, все еще имеющий открытые и полемичные вопросы. Во многом трудности связаны с неравномерным оснащением современным оборудованием, отсутствием единого патоморфологического подхода и накоплением достаточного клинического опыта в исключительно экспертных эндоскопических центрах. Более того, существующий протокол MAPSII (Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach) диагностического мониторинга больных с предраковыми заболеваниями нацелен на использование хромоэндоскопического оборудования высокого разрешения, которым большинство клиник страны все еще не обладает. Согласно MAPSII, первый этап включает эндоскопическое исследование в режиме ZOOM+NBI с прицельной (таргетированной) биопсией, либо минимум из 4 стандартных точек (по 2 биоптата из тела и антрального отдела по большой и малой кривизне желудка). При выявлении *Helicobacter pylori*, терапией первой линии является эрадикация в течении 14 дней [13]. При обнаружении атрофического гастрита и кишечной метаплазии осуществляется оценка выраженности последних в соответствии с применяемой системой (OLGA, OLGIIM, EGA, EGGIM). При обнаружении слабой атрофии в антральном отделе без кишечной метаплазии, а также в случаях кишечной метаплазии в антруме или теле без отягощенного семейного анамнеза и контаминации бактериями, пациенты в мониторинг не включаются. При наличии кишечной метаплазии тела или антрального отдела желудка с отягощенным анамнезом, персистенцией *Helicobacter pylori* и аутоиммунным гастритом, а также распространенной атрофии и метаплазии без семейного анамнеза каждые 3 года осуществляется эндоскопический контроль экспертного уровня с прицельной биопсией нерегулярных областей. При верификации распространенной атрофии и метаплазии у больных с отягощенным анамнезом аналогичный мониторинг выполняется каждые 1-2 года [44]. В случае патоморфологического обнаружения диспластических изменений с видимым образованием выполняется резекция процесса (EMR, ESD) с проведением окончательного стадирования и последующим мониторингом каждый год [45]. При отсутствии видимого образования, но обнаружении дисплазии высокой степени контроль выполняется через 6 месяцев, при дисплазии низкой степени – через 12 месяцев. При повторном отсутствии видимого патологического участка осуществляется рестадирирование гастрита с корректировкой дальнейшего динамического мониторинга [37].

Таким образом, становится очевидно, что во многом диагностический успех определяется крайне объективным фактором – уровнем оснащенности эндоскописта. Частое

несоответствие имеющегося оборудования текущим тенденциям, казалось бы, способно препятствовать своевременному обнаружению предраковых процессов. Однако всегда необходимо помнить о присутствии в арсенале эндоскописта возможности обеспечения дополнительного гистологического исследования, достоверно проливающего свет на происходящие в желудке процессы. В связи с этим, сотрудничество с патоморфологами – один из самых важных факторов, способных укрепить и совершенствовать диагностический потенциал эндоскописта в обнаружении и профилактике предраковых заболеваний желудка.

### Список литературы:

1. Ghosn Y., Kamareddine M.H., Tawk A., Ayash N.B., Ayash H.B., Mokamer N., Yared R., Aoun M., Khoury S., Cortas G., Jabbour G., Bedran K., Farhat S. Analysis of Gastric and Duodenal Biopsy Results in Patients Presenting With Dyspepsia: A Cross-Sectional Study in a Middle Eastern Population. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Sep 9. 6(1). e000330. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000330.
2. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., et al. Systematic review with meta-analysis: the world wide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. 47(7). 868-876.
3. Plummer M., Franceschi S., Vignat J. et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer.* 2014. 136. 487-490.
4. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2019 Sep 15. 11(9). 665–678. Published online 2019 Sep 15. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.665.
5. Tsukamoto T., Nakagawa M., Kiriya Y. et al. Prevention of gastric cancer: eradication of *Helicobacter pylori* and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18. 1699. DOI -10.3390/ijms18081699.
6. Holleczeck B., Schöttker B., Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int. J. Cancer.* 2020 May 15. 146(10). 2773-2783. doi: 10.1002/ijc.32610. Epub 2019 Aug 29.
7. Gupta S., Tao L., Murphy J.D. et al. Race/ethnicity-, socioeconomic status-, and anatomic subsite-specific risks for gastric cancer. *Gastroenterology.* 2019. 156. 59-62.
8. Burkitt M.D., Duckworth C.A., Williams J.M., Pritchard D.M. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: Insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech.* 2017. 10. 89-104.
9. Sugano K., Tack J. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015. 64. 1353-1367.
10. Yagi K. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002 Jan. 17(1). 39-45.
11. Jeong C.Y., Kim N., Lee H.S., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim J-W., Lee D.H. Risk Factors of Multiple Gastric Polyps according to the Histologic Classification: Prospective Observational Cohort Study. *Korean J. Gastroenterol.* 2019 Jul. 74(1). 17-29. English. Published online Jul 26, 2019. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.1.17>.
12. Niknam R., Manafi A., Maghbool M., Kouhpayeh A., Mahmoudi L. Is endoscopic nodular gastritis associated with premalignant lesions? *Neth. J. Med.* 2015. 73. 236-41.
13. Peng F.B., Graham D.Y., Tan M.C. *Helicobacter pylori*: An Update. IDSE. Infected disease special edition. APRIL 24, 2020.
14. Toyoshima O., Nishizawa T., Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J. Gastroenterol.* Feb 7, 2020. 26(5). 466-477. Published online Feb 7, 2020. doi: 10.3748/wjg.v26.i5.466.
15. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018. 68(6). 394-424.

16. Niknam R., Manafi A., Fattahi M.R., Mahmoudi L. The association between gastric endoscopic findings and histologic premalignant lesions in the Iranian rural population. *Medicine (Baltimore)*. 2015. 94. e 715.
17. Mahmoudi L., Sharifzadeh F., Mousavi S., Pourabbas B., Niknam R. Susceptibility testing of *Helicobacter pylori*: Comparison of E-test and disk diffusion for metronidazole and mutations in *rdxA* gene sequences of *Helicobacter pylori* strains. *Trend sin Pharm. Sci.* 2015. 1. 235-42.
18. Massironi S., Zilli A., Elvevi A., Invernizzi P. The Changing Face of Chronic Autoimmune Atrophic Gastritis: An Updated Comprehensive Perspective. *Autoimmun. Rev.* 2019 Mar. 18(3). 215-222. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.011. Epub 2019 Jan 11.
19. Parrish C.R. Chronic Atrophic Gastritis: Don't Miss These Nutritional Deficiencies. *Practical Gastroenterology*. April 2020. p. 34-39.
20. Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M. et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015. 10. e0142080.
21. Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019 Sep. 68(9). 1545-1575.
22. Gluckman C.R., Metz D.C. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Current Gastroenterology Reports*. 2019. 21. 13.
23. Wang H., Li L., Qin L.L. et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. 2018. Issue 3. Art. No.: CD004655.
24. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D. et al. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J. Gastroenterol.* 2017 January 28. 23(4). 563-572.
25. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*. February 2017. 112 (2). 212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
26. Yang Y.X., Brill J., Krishnan P. et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the role of upper gastrointestinal biopsy to evaluate dyspepsia in the adult patient in the absence of visible mucosal lesions. *Gastroenterology*. 2015. 149. 1082-1087.
27. Hassan T.M.M., Al-Najjar S.I., Al-Zahrani I.H., Alanazi F.I.B., Alotibi M.G. *Helicobacter pylori* chronic gastritis up dated Sydney grading in relation to endoscopic finding sand H. pylori Ig G antibody: diagnostic methods. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2016 Oct-Dec. 4(4). 167-174. Published on line 2016 Mar 24. doi: 10.1016/j.jmau.2016.03.004.
28. Vance R.B.Jr., Kubiliun N., Dunbar K.B. How do we manage gastric intestinal metaplasia? A survey of clinical practice trends for gastrointestinal endoscopists in the United States. *Dig. Dis. Sci.* 2016. 61. 1870-1878. doi: 10.1007/s10620-016-4107-4. Epub 2016 Mar 17.
29. Zhang M., Liu S., Hu Y., Bao H., Meng L., Wang X., Xu Y., Zhao J., Lu. B. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions. *Scientific Reports*. volume 9. Article number: 14909 (2019) Published: 17 October 2019.
30. Muto M., Yao K., Uedo N. et. al. Magnifying endoscopy simple diagnostical go rithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Digestive Endoscopy*. 2016. 28. 379-393.
31. Buxbaum J.L., Hormozdi D., Dinis-Ribeiro M. et al. Narrow-band imaging versus white light vs mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest. Endosc.* 2017. 86. 857-865.
32. Sáenz J.B., Vargas N., Mills J.C. Tropism for Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia Allows *Helicobacter Pylori* to Expand Its Intra-gastric Niche. *Gastroenterology*. 2019 Jan. 156(1). 160-174. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.050. Epub 2018 Oct 1.
33. Vange P., Bruland T., Bakke I. The cytoprotective protein clusterin is over expressed in hypergastrinemic rodent models of oxyntic preneoplasia and promotes gastric cancer cell survival. *PLoS ONE*. September 13. 2017. 12(9). 0184514. DOI: 10.1371/journal.pone.0184514.

34. Aasarod K.M., Waldum H.L., Stunes A.K., Sandvik A.K., Flatberg A., Mjones P., Syversen U., Bakke I., Fossmark R. Gastric Corpus Mucosal Hyperplasia and Neuroendocrine Cell Hyperplasia, but not Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia, Is Prevented by a Gastrin Receptor Antagonist in H+/K+ATPase Beta Subunit Knockout Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21. 927. doi:10.3390/ijms21030927.
35. Quach D.T., Hiyama T. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy According to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice. *Clin. Endosc.* 2019 Jul. 52(4). 321-327. Published on line 2019 Jul 22. doi: 10.5946/ce.2019.072.
36. Gawron A.J., Shah S.C., Altayar O. et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia - natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology.* 2020. 158. 705-731.
37. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP) and Sociedade Port. Endoscopy. 2019. 51(4). 365-388.
38. Esposito G., Pimentel-Nunes P., Angeletti S., Castro R., Libânio D., Galli G., Lahner E., Di Giulio E., Annibale B., Dinis-Ribeiro M. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy.* 21 Dec 2018. 51(6). 515-521. DOI: 10.1055/a-0808-3186.
39. Lee S.W. Diagnosis and management of gastric polyps. *Korean J. Med.* 2016. 90. 307-312.
40. Niknam R., Manafi A., Taghavi S.A. Relationship between Helicobacter Pylori infection and gastric dysplasia: Results from histology of gastric samples in the South of Iran. *J. Med. Sci.* 2019 Jun 2. 39. 177-81. Available from: <http://www.jmedscindmc.com/text.asp?2019/39/4/177/261575>.
41. Sung J.K. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J. Intern. Med.* 2016. 31(2). 201-209. Published on line: February 26, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.021>.
42. Kwon M.J., Kang H.S., Kim H.T., Choo J.W., Lee B.H., Hong S.E., Park K.H., Jung D.M., Lim H., Soh J.S., Moon S.H., Kim J.H., Park H-R., Min S.K., Seo J.W., Choe J-Y. Treatment for gastric 'indefinite for neoplasm/dysplasia' lesions based on predictive factors. *World J. Gastroenterol.* Jan 28, 2019; 25(4): 469-484 Published online Jan 28, 2019. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.469.
43. Kwon M.J., Kang H.S., Kim H.T., Choo J.W., Lee B.H., Hong S.E., Park K.H., Jung D.M., Lim H., Soh J.S., Moon S.H., Kim J.H., Park H-R., Min S.K., Seo J., Choe J-Y.. Treatment for gastric 'indefinite for neoplasm/dysplasia' lesions based on predictive factors. *World J. Gastroenterol.* Jan 28, 2019. 25(4). 469-484. Published online Jan. 28, 2019. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.469.
44. Gupta S., Li D., Serag H.B., Davitkov P., Altayar O., Sultan S., Falck-Ytter Y., Mustafa R.A. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology.* February 2020. 158(3). 693-702. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003>.
45. Banks M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019. 1. 1-31. doi:10.1136/gutjnl-2018-318126.

### References:

1. Ghosn Y., Kamareddine M.H., Tawk A., Ayash N.B., Ayash H.B., Mokamer N., Yared R., Aoun M., Khoury S., Cortas G., Jabbour G., Bedran K., Farhat S. Analysis of Gastric and Duodenal Biopsy Results in Patients Presenting With Dyspepsia: A Cross-Sectional Study in a Middle Eastern Population. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Sep 9. 6(1). e000330. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000330.
2. Zamani M., Ebrahimitabar F., Zamani V., et al. Systematic review with meta-analysis: the world wide prevalence of Helicobacter pylori infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. 47(7). 868-876.

3. Plummer M., Franceschi S., Vignat J. et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer*. 2014. 136. 487-490.
4. Koulis A., Buckle A., Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J. Gastrointest. Oncol*. 2019 Sep 15. 11(9). 665–678. Published online 2019 Sep 15. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.665.
5. Tsukamoto T., Nakagawa M., Kiriya Y. et al. Prevention of gastric cancer: eradication of *Helicobacter pylori* and beyond. *Int. J. Mol. Sci*. 2017. 18. 1699. DOI -10.3390/ijms18081699.
6. Hollecze B., Schöttker B., Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int. J. Cancer*. 2020 May 15. 146(10). 2773-2783. doi: 10.1002/ijc.32610. Epub 2019 Aug 29.
7. Gupta S., Tao L., Murphy J.D. et al. Race/ethnicity-, socioeconomic status-, and anatomic subsite-specific risks for gastric cancer. *Gastroenterology*. 2019. 156. 59-62.
8. Burkitt M.D., Duckworth C.A., Williams J.M., Pritchard D.M. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: Insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017. 10. 89-104.
9. Sugano K., Tack J. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015. 64. 1353-1367.
10. Yagi K. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2002 Jan. 17(1). 39-45.
11. Jeong C.Y., Kim N., Lee H.S., Yoon H., Shin C.M., Park Y.S., Kim J-W., Lee D.H. Risk Factors of Multiple Gastric Polyps according to the Histologic Classification: Prospective Observational Cohort Study. *Korean J. Gastroenterol*. 2019 Jul. 74(1). 17-29. English. Published online Jul 26, 2019. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.74.1.17>.
12. Niknam R., Manafi A., Maghbool M., Kouhpayeh A., Mahmoudi L. Is endoscopic nodular gastritis associated with premalignant lesions? *Neth. J. Med*. 2015. 73. 236-41.
13. Peng F.B., Graham D.Y., Tan M.C. *Helicobacter pylori*: An Update. IDSE. Infected disease special edition. APRIL 24, 2020.
14. Toyoshima O., Nishizawa T., Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J. Gastroenterol*. Feb 7, 2020. 26(5). 466-477. Published online Feb 7, 2020. doi: 10.3748/wjg.v26.i5.466.
15. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin*. 2018. 68(6). 394-424.
16. Niknam R., Manafi A., Fattahi M.R., Mahmoudi L. The association between gastric endoscopic findings and histologic premalignant lesions in the Iranian rural population. *Medicine (Baltimore)*. 2015. 94. e 715.
17. Mahmoudi L., Sharifzadeh F., Mousavi S., Pourabbas B., Niknam R. Susceptibility testing of *Helicobacter pylori*: Comparison of E-test and disk diffusion for metronidazole and mutations in *rdxA* gene sequences of *Helicobacter pylori* strains. *Trend sin Pharm. Sci*. 2015. 1. 235-42.
18. Massironi S., Zilli A., Elvevi A., Invernizzi P. The Changing Face of Chronic Autoimmune Atrophic Gastritis: An Updated Comprehensive Perspective. *Autoimmun. Rev*. 2019 Mar. 18(3). 215-222. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.011. Epub 2019 Jan 11.
19. Parrish C.R. Chronic Atrophic Gastritis: Don't Miss These Nutritional Deficiencies. *Practical Gastroenterology*. April 2020. p. 34-39.
20. Huang Y.K., Yu J.C., Kang W.M. et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015. 10. e0142080.
21. Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019 Sep. 68(9). 1545-1575.

22. Gluckman C.R., Metz D.C. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Current Gastroenterology Reports*. 2019. 21. 13.
23. Wang H., Li L., Qin L.L. et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. 2018. Issue 3. Art. No.: CD004655.
24. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D. et al. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J. Gastroenterol.* 2017 January 28. 23(4). 563-572.
25. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*. February 2017. 112 (2). 212-239. doi: 10.1038/ajg.2016.563.
26. Yang Y.X., Brill J., Krishnan P. et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the role of upper gastrointestinal biopsy to evaluate dyspepsia in the adult patient in the absence of visible mucosal lesions. *Gastroenterology*. 2015. 149. 1082-1087.
27. Hassan T.M.M., Al-Najjar S.I., Al-Zahrani I.H., Alanazi F.I.B., Alotibi M.G. *Helicobacter pylori* chronic gastritis up dated Sydney grading in relation to endoscopic finding and H. pylori Ig G antibody: diagnostic methods. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2016 Oct-Dec. 4(4). 167-174. Published on line 2016 Mar 24. doi: 10.1016/j.jmau.2016.03.004.
28. Vance R.B.Jr., Kubiliun N., Dunbar K.B. How do we manage gastric intestinal metaplasia? A survey of clinical practice trends for gastrointestinal endoscopists in the United States. *Dig. Dis. Sci.* 2016. 61. 1870-1878. doi: 10.1007/s10620-016-4107-4. Epub 2016 Mar 17.
29. Zhang M., Liu S., Hu Y., Bao H., Meng L., Wang X., Xu Y., Zhao J., Lu. B. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions. *Scientific Reports*. volume 9. Article number: 14909 (2019) Published: 17 October 2019.
30. Muto M., Yao K., Uedo N. et. al. Magnifying endoscopy simple diagnostic algorithm for early gastric cancer (MESDA-G). *Digestive Endoscopy*. 2016. 28. 379-393.
31. Buxbaum J.L., Hormozdi D., Dinis-Ribeiro M. et al. Narrow-band imaging versus white light vs mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest. Endosc.* 2017. 86. 857-865.
32. Sáenz J.B., Vargas N., Mills J.C. Tropism for Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia Allows *Helicobacter Pylori* to Expand Its Intra-gastric Niche. *Gastroenterology*. 2019 Jan. 156(1). 160-174. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.050. Epub 2018 Oct 1.
33. Vange P., Bruland T., Bakke I. The cytoprotective protein clusterin is over expressed in hypergastrinemic rodent models of oxyntic preneoplasia and promotes gastric cancer cell survival. *PLoS ONE*. September 13. 2017. 12(9). 0184514. DOI: 10.1371/journal.pone.0184514.
34. Aasarod K.M., Waldum H.L., Stunes A.K., Sandvik A.K., Flatberg A., Mjones P., Syversen U., Bakke I., Fossmark R. Gastric Corpus Mucosal Hyperplasia and Neuroendocrine Cell Hyperplasia, but not Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia, Is Prevented by a Gastrin Receptor Antagonist in H+/K+ATPase Beta Subunit Knockout Mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21. 927. doi:10.3390/ijms21030927.
35. Quach D.T., Hiyama T. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy According to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice. *Clin. Endosc.* 2019 Jul. 52(4). 321-327. Published on line 2019 Jul 22. doi: 10.5946/ce.2019.072.
36. Gawron A.J., Shah S.C., Altayar O. et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia - natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology*. 2020. 158. 705-731.
37. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP) and Sociedade Port. Endoscopy. 2019. 51(4). 365-388.
38. Esposito G., Pimentel-Nunes P., Angeletti S., Castro R., Libânio D., Galli G., Lahner E., Di Giulio E., Annibale B., Dinis-Ribeiro M. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia

- (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy*. 21 Dec 2018. 51(6). 515-521. DOI: 10.1055/a-0808-3186.
39. Lee S.W. Diagnosis and management of gastric polyps. *Korean J. Med.* 2016. 90. 307-312.
40. Niknam R., Manafi A., Taghavi S.A. Relationship between *Helicobacter Pylori* infection and gastric dysplasia: Results from histology of gastric samples in the South of Iran. *J. Med. Sci.* 2019 Jun 2. 39. 177-81. Available from: <http://www.jmedscindmc.com/text.asp?2019/39/4/177/261575>.
41. Sung J.K. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J. Intern. Med.* 2016. 31(2). 201-209. Published on line: February 26, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.021>.
42. Kwon M.J., Kang H.S., Kim H.T., Choo J.W., Lee B.H., Hong S.E., Park K.H., Jung D.M., Lim H., Soh J.S., Moon S.H., Kim J.H., Park H-R., Min S.K., Seo J.W., Choe J-Y. Treatment for gastric 'indefinite for neoplasm/dysplasia' lesions based on predictive factors. *World J. Gastroenterol.* Jan 28, 2019; 25(4): 469-484 Published online Jan 28, 2019. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.469.
43. Kwon M.J., Kang H.S., Kim H.T., Choo J.W., Lee B.H., Hong S.E., Park K.H., Jung D.M., Lim H., Soh J.S., Moon S.H., Kim J.H., Park H-R., Min S.K., Seo J., Choe J-Y.. Treatment for gastric 'indefinite for neoplasm/dysplasia' lesions based on predictive factors. *World J. Gastroenterol.* Jan 28, 2019. 25(4). 469-484. Published online Jan. 28, 2019. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.469.
44. Gupta S., Li D., Serag H.B., Davitkov P., Altayar O., Sultan S., Falck-Ytter Y., Mustafa R.A. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. February 2020. 158(3). 693-702. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003>.
45. Banks M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019. 1. 1-31. doi:10.1136/gutjnl-2018-318126.