

Аутоиммунный гастрит: от симптома к диагнозу. Клинические наблюдения

М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец[✉], С.И. Мозговой, Т.В. Костоглод, А.В. Костоглод

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
[✉]mts-8-90@mail.ru

Аннотация

В статье представлено 4 клинических случая аутоиммунного гастрита. Мы рассмотрели клинические и лабораторно-инструментальные данные с целью определения ключевых показателей, характерных для данного заболевания. Обсуждены ведущие симптомы, принципы диагностики и лечения аутоиммунного гастрита. «Золотым стандартом» диагностики аутоиммунного гастрита остается эзофагогастродуоденоскопия с биопсией по OLGA-system, позволяющая определить не только стадию и степень атрофии слизистой оболочки желудка, но и наличие предраковых изменений, требующих постоянного динамического наблюдения за пациентом. Наиболее важным для постановки диагноза является обнаружение при морфологическом исследовании признаков метапластической и неметапластической атрофии желез преимущественно тела желудка наряду с гиперплазией нейроэндокринных клеток. Подтвердить диагноз также помогает серологическая диагностика для определения аутоантител класса иммуноглобулина G к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастла.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, клинические случаи, атрофия слизистой оболочки желудка, гиперплазия нейроэндокринных клеток, антитела к париетальным клеткам.

Для цитирования: Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И. и др. Аутоиммунный гастрит: от симптома к диагнозу. Клинические наблюдения. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 78–84. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200037

Clinical Case

Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis. Clinical observations

Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets[✉], Sergey I. Mozgovoy, Tatyana V. Kostoglod, Anna V. Kostoglod

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
[✉]mts-8-90@mail.ru

Abstract

There are 4 clinical cases of autoimmune gastritis in this article. We examined clinical and laboratory-instrumental dates to determine the indicators to this disease. The leading symptoms, the principles of diagnosis and treatment of autoimmune gastritis were discussed. The gold standard for the diagnosis of autoimmune gastritis is esophagogastroduodenoscopy with biopsy according to the OLGA system to focus not only the stage and degree of atrophy of the gastric mucosa, but also the presence of precancerous lesions. During morphological examination the signs of metaplastic and non-metaplastic atrophy of the glands of the gastric body with the neuroendocrine cell hyperplasia are the most important for the diagnosis. Serological diagnosis (autoantibodies IgG to parietal cells and to Castle internal factor) also helps to confirm the diagnosis.

Key words: autoimmune gastritis, clinical cases, atrophy of the gastric mucosa, hyperplasia of neuroendocrine cells, antibodies to parietal cells.

For citation: Livzan M.A., Krolevets T.S., Mozgovoy S.I. et al. Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis. Clinical observations. Consilium Medicum. 2020; 22 (8): 78–84. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200037

Введение

Наиболее распространенной причиной хронического воспаления слизистой оболочки (СО) желудка является инфекция *Helicobacter pylori*, важность оценки и лечения которой подчеркнута в российских и зарубежных рекомендациях [1–3]. Однако не менее важным становится распознавание и других причин, в частности аутоиммунного поражения, которое в ряде случаев может сочетаться с бактериальным [4].

Несмотря на малосимптомное течение заболевания, доброкачественность поведения, интерес к аутоиммунному гастриту неоспорим в связи с возможностью развития таких исходов, как железодефицитная или пернициозная анемия [5], а также метапластической атрофии, мониторинг которой важен для канцеропревенции [6].

Мы представляем описание 4 клинических случаев аутоиммунного гастрита, которые наблюдаются на базе кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет».

Случай 1

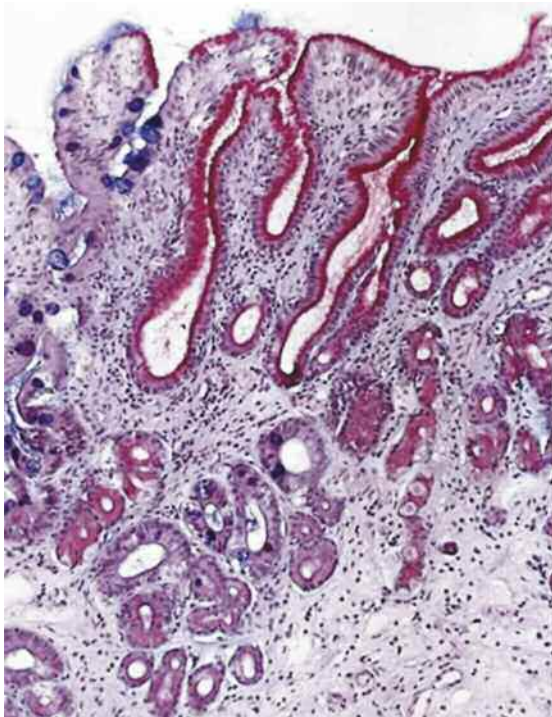
Пациентка Д. 1973 г.р. с 6-месячным анамнезом диспепсического синдрома (чувство тяжести после приема пищи), отсутствия аппетита, снижения массы тела на 6–7 кг, общей слабости. При комплексном обследовании выявлена гипохромная железодефицитная анемия легкой степени тяжести. По результатам исследования биопсийного материала

из антрального отдела желудка при эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) обнаружены признаки гиперплазии кроовно-ямочного эпителия регенераторного типа с явлениями выраженной кишечной метаплазии на фоне умеренного воспаления и умеренной атрофии желез, признаки хеликобактерной колонизации (умеренная степень). Проведен успешный 14-дневный курс эрадикационной терапии 1-й линии, рекомендован прием препаратов железа.

Из анамнеза жизни известно, чтоотягощена наследственность в отношении новообразований желудочно-кишечного тракта: отец умер в 75 лет от рака желудка, у тети – рак толстого кишечника. По данным физикального обследования обращали на себя внимание бледность кожных покровов, наличие белого густого налета на корне языка, болезненность при пальпации в подложечной области.

Учитывая наличие персистирующих жалоб на слабость, лабораторные признаки железодефицитной анемии, отягощенную наследственность пациентки по раку желудка, нами проведена ЭФГДС с забором биоптатов в соответствии с протоколом OLGA-system [7]. По результатам: СО желудка гиперемирована; в антральном отделе множество участков кишечной метаплазии белесоватого цвета, в нижней трети тела желудка на передней стенке участок гиперплазии ярко-красного цвета диаметром 3 мм. Морфологическая картина соответствовала хроническому гастриту с выраженной атрофией желез в антральном отделе и теле желудка, кишечной метаплазией (1-й тип, полная), по OLGA-system: 3-я степень, IV стадия. Признаки очаговой

Рис. 1. Биоптат тела желудка с признаками абсолютной (дефицит желез) и метапластической атрофии с наличием полной кишечной метаплазии (бокаловидные клетки, расположенные между клетками с щеточной каемкой) и псевдопилорической метаплазии (замещение главных и париетальных клеток слизе-продуцирующими). Альциановый синий (рН 2,5) в сочетании с ШИК-реакцией. $\times 130$.



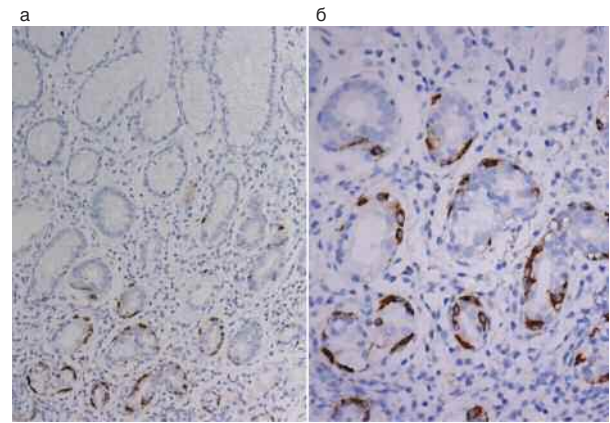
линейной гиперплазии нейроэндокринных клеток в теле желудка. По результатам лабораторного дообследования нами обнаружены гипергастринемия при нормальном уровне пепсиногена, в высоком титре антитела к париетальным клеткам желудка и увеличение хромогранина А (CgA).

Таким образом, пациентке выставлен окончательный диагноз: хронический атрофический аутоиммунный, *H. pylori*-негативный (эрадикация – октябрь 2019 г.) гастрит, 3-я степень, IV стадия с наличием очаговой линейной гиперплазии нейроэндокринных желез в теле желудка.

Случай 2

Пациентка Б. 1967 г.р. наблюдается с 2016 г. с симптомами желудочной диспепсии (тяжесть, распирающие боли в эпигастриальной области после приема пищи через 30 мин). По результатам проведенной амбулаторно ЭФГДС выявлены изменения в виде катарального дистального эзофагита, недостаточности кардии, гастрита с наличием эрозий в теле и верхней трети желудка, рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК), бульбита. По результатам морфологического исследования *H. pylori*-колонизация не выявлена. Лечение в объеме: ингибиторы протонной помпы, препараты висмута трикалия дицитрата в стандартной дозировке 4 нед – привело к полному заживлению эрозий по результатам контрольной ЭФГДС. На повторном приеме в декабре 2017 г. пациентка с заключением ЭФГДС, на котором выявлено: в кардиальном отделе мелкоочаговая гиперплазия СО 2–3 мм, пилорус смыкается; ДПК – в нисходящей ветви по латеральному краю имеется приподнято-плоское образование до 5–6 мм, поверхность гиперемирована. Исследование биопсийного материала, забранного по протоколу OLGA, показало наличие умеренной мононуклеарной воспалительной инфильтрации, признаки атрофии желез умеренной степени в антральном отделе и теле желудка. При этом в антральном отделе отмечали наличие неметапластической атрофии, характеризовавшейся укороче-

Рис. 2. Биоптат тела желудка. Признаки линейной гиперплазии нейроэндокринных клеток. Детекция ECL-клеток антителами к CgA: а – $\times 100$; б – $\times 400$.



нием желудочных (пилорических) желез с признаками фиброза собственной пластинки. В теле желудка количественный дефицит желез сочетался с признаками метапластической атрофии, псевдопилорической метаплазии, а также полной кишечной метаплазии, 1-й тип (рис. 1); *H. pylori*-колонизация при гистобактериоскопии не выявлена. Выявлены признаки линейной гиперплазии нейроэндокринных клеток (рис. 2). В фрагменте ДПК – сохранная гистоархитектоника, умеренная лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки с примесью эозинофильных лейкоцитов. По критериям OLGA-system морфологические признаки хронического гастрита соответствовали 3-й степени, III стадии.

При осмотре пациентка избыточного питания (индекс массы тела – ИМТ 25,4 кг/м²), при глубокой пальпации – болезненность в эпигастрии, проекции антрального отдела желудка. Из анамнеза жизни известно о наличии сопутствующих заболеваний – аутоиммунного тиреоидита, эутиреоза.

Учитывая имеющиеся данные эндоскопического и морфологического исследований, анамнез наличия аутоиммунного тиреоидита, у пациентки проведено дополнительное обследование: выявлены антитела к внутреннему фактору Кастла и париетальным клеткам желудка, гипергастринемия.

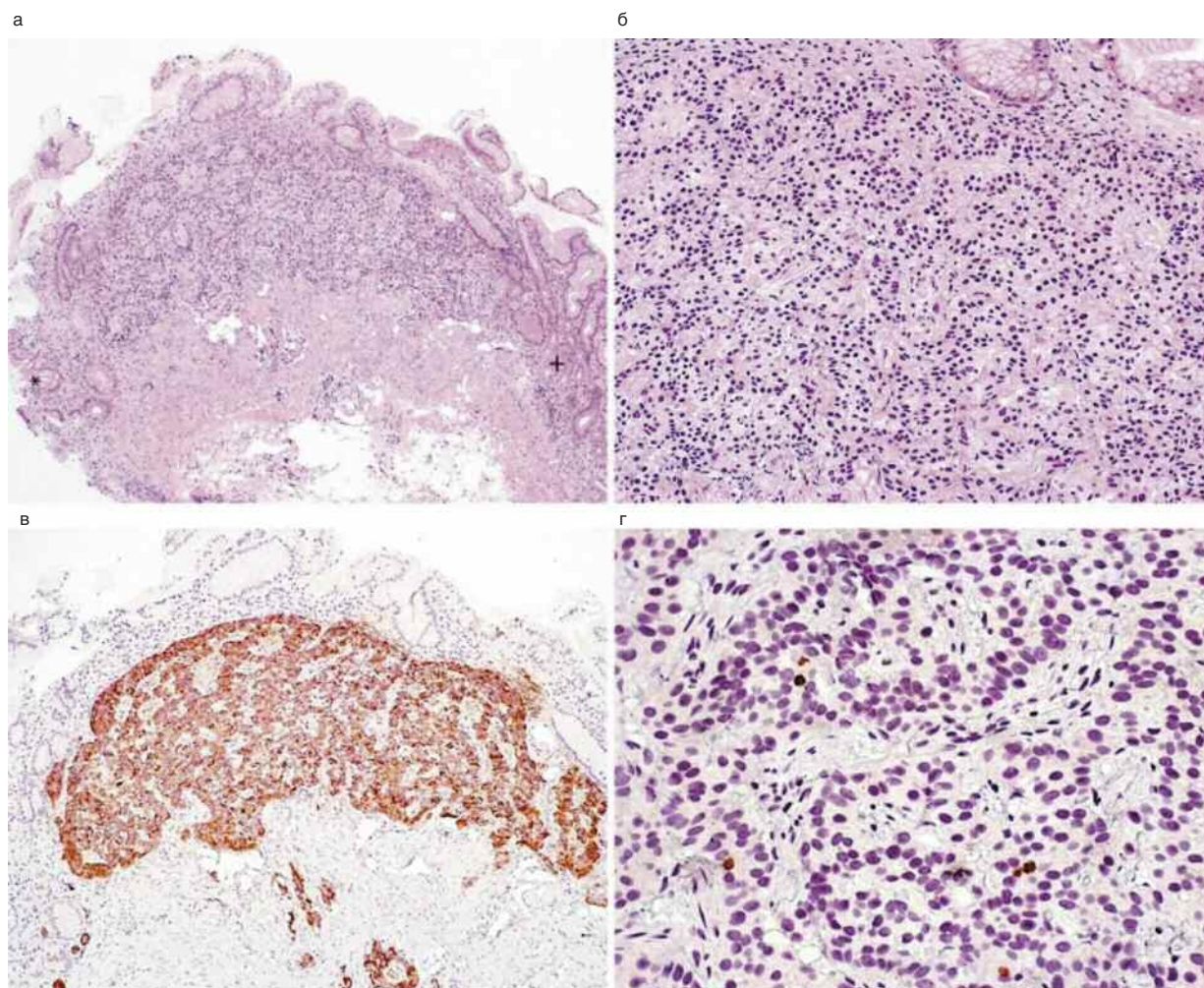
Пациентке выставлен окончательный диагноз: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная форма, несложное течение. Недостаточность кардии. Хронический атрофический *H. pylori*-негативный, аутоиммунный гастрит, 3-я степень, III стадия с признаками линейной гиперплазии нейроэндокринных клеток в теле желудка. Дуоденит. Язвенная болезнь ДПК в анамнезе.

Случай 3

Пациентка Х. 1948 г.р. с сохраняющимся болевым синдромом в эпигастрии направлена терапевтом после лечения ингибитором протонной помпы в стандартной дозировке, эрадикационной терапии 1-й линии по поводу хронических эрозий антрального отдела желудка. По ЭФГДС – в верхней трети тела, по большой кривизне, полиповидное образование округлой формы, на широком основании до 3 мм с гладкой поверхностью. По данным биопсийного исследования – морфологические признаки опухоли неясного гистогенеза, вероятно, нейроэндокринной опухоли – НЭО (карциноид).

Из анамнеза жизни известно, что пациентка перенесла экстирпацию матки по поводу миомы больших размеров, более 15 лет страдает артериальной гипертензией, по поводу которой ежедневно получает моксонидин 0,2 мг, торасемид 5 мг ежедневно, эпизодами пароксизмальной желудочковой экстрасистолии, принимает ежедневно бисопролол 5 мг. С 2014 г. выставлен диагноз «системная красная волчанка

Рис. 3. Биоптат тела желудка из полиповидного образования диаметром 3 мм на широком основании: а – общий вид полиповидного образования с наличием опухолевых комплексов в собственной пластинке СО с вытеснением желез, гнезда нейроэндокринных клеток в мышечной пластинке СО с признаками гиперплазии. Признаки атрофии желез с пилорической (+) и кишечной (*) метаплазией эпителия. $\times 60$; б – трабекулярный тип строения (паттерн) НЭО, мономорфные клетки с эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенными ядрами, отсутствие фигур митоза. $\times 200$; в – выраженная иммуногистохимическая реакция опухолевых клеток с антителами к CgA. $\times 100$; г – экспрессия маркера пролиферации Ki-67 выявлена в единичных клетках, значение индекса менее 3%. $\times 400$; а, б – окраска гематоксилином и эозином; в, г – иммуногистохимическая реакция с антителами к CgA (клон 5H7, RTU, LeicaBiosystems, Германия) и Ki-67 (клон MM1, RTU, Leica Biosystems, Германия) система детекции UnoVuePlus (Diagnostic BioSystems, США).



(СКВ) с системными проявлениями», по поводу чего пациентка принимает гидроксихлорохин (Плаквенил) 400 мг ежедневно.

При осмотре обращают на себя внимание абдоминальное ожирение (ИМТ 33,59 кг/м²), бледность кожных покровов с наличием высыпаний по типу множественных рубиновых пятен, петехий, экхимозов преимущественно на руках, животе, обложенность корня языка желто-белым налетом, вальгусная деформация коленных суставов с их умеренным ограничением объема активных и пассивных движений, болезненность в эпигастрии, в проекции антрального отдела желудка.

После проведения общеклинического обследования выявлена анемия нормохромная, нормоцитарная, легкой степени тяжести, увеличение СОЭ до 44 мм/ч; положительный анализ на сифилис (микрореакция); по результатам биохимического анализа крови – гипербилирубинемия до 35,1 ммоль/л с преобладанием прямой фракции (положительная гомозигота к болезни Жильбера по результатам полимеразной цепной реакции), снижение уровня сывороточного железа. Проведено исследование на наличие антител класса иммуноглобулина (Ig)G к париетальным клеткам, получен положительный результат, гипергастринемия, гипопепсиногенемия, а также увеличение CgA при нормальном уровне нейрон-специфичной энтолазы.

Выполнена повторная ЭФГДС аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI, на которой выявлено: в теле желудка, начиная с уровня 42 см от резцов, до нижней трети включительно видны очаги приподнятой СО с округлыми крупными ямками, расширенными сосудами, что может соответствовать субэпителиальным образованиям тела желудка. Результат гистопатологического исследования: морфологическая картина соответствует высокодифференцированной НЭО (G1), 1-й тип, ассоциированной с хроническим аутоиммунным гастритом (рис. 3). Морфологический диагноз в соответствии с ICD-O 8240/3 – НЭО G1.

С учетом выявленной НЭО и необходимости уточнения степени инвазии и отдаленных метастазов проведена рентгеноскопия пищевода и желудка, по результатам которой достоверных рентгенологических признаков онкопатологии не обнаружено. Также выполнена позитронная эмиссионная томография всего тела с радиофармпрепаратом ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, проведенная на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова». Заключение гласило, что ПЭТ/КТ-признаков ⁶⁸Ga-DOTA-NOC-позитивной опухоли не выявлено, что, вероятно, могло быть ввиду малых ее размеров.

Пациентке после комплексного обследования выставлен диагноз: НЭО желудка 1-го типа. St: I стадия; T1 N0 M0. Клиническая группа II. Хронический гастрит, аутоиммун-

Клинико-лабораторные данные пациентов с аутоиммунным гастритом				
Признак	Случай 1	Случай 2	Случай 3	Случай 4
Пол	женский	женский	женский	женский
Возраст установления диагноза, лет	46	50	71	49
Гемоглобин, г/л	110	125	118	91
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	5,16	4,3	3,28	4,12
Сывороточное железо, мкмоль/л	5,7	15,1	5,8	7,35
Антитела к париетальным клеткам IgG, U/ml	1:640	1:85	1:80	>100
Антитела к фактору Кастла IgG, Ед/мл	4,2	40,1	3,3	2,3
Уровень гастрина, пг/мл	511	135	156	1080
Уровень пепсиногена I, нг/мл	2,9	10,2	8,6	9,5
Уровень пепсиноген I/пепсиноген II	0,2	1,3	0,5	0,8
CgA, мкг/л	184,4	54,2	163,5	138,5
Наличие <i>H. pylori</i> (морфологически)	Нет (проведена эрадикация)	Нет	Нет (проведена эрадикация)	Нет (проведена эрадикация)
Морфологическое подтверждение атрофии антрума	+	+	-	+
Морфологическое подтверждение атрофии тела	+	+	+	++
Гиперплазия нейроэндокринных клеток	+	+	+	+
НЭО 1-го типа	-	-	+	-
Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний	-	Аутоиммунный тиреоидит	СКВ	Аутоиммунный тиреоидит

ный, *H. pylori*-негативный (эрадикационная терапия в 2018 г.), 2-я степень, II стадия.

Случай 4

Пациентка С. 1970 г.р. с 2017 г. страдает хронической железодефицитной анемией. Результат ЭФГДС: признаки недостаточности кардии, поверхностный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс. Гистологическое исследование: морфологические признаки гиперплазии покровно-яточного эпителия с явлениями выраженной кишечной метаплазии и очаговой слабой дисплазии на фоне умеренного воспаления и слабой атрофии желез антрального отдела, наличие хеликобактерной колонизации (умеренная степень). Пациентке проведена успешная эрадикационная терапия 1-й линии без клинических улучшений.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность отягощена по сахарному диабету 2-го типа, ишемической болезни сердца. Из сопутствующих заболеваний имеется артериальная гипертензия, по поводу которой ежедневно получает торасемид 5 мг, эналаприл 5 мг; аутоиммунный тиреоидит, гипертрофическая форма, эутиреоз.

По данным физикального обследования – бледность кожных покровов, оживление 1-й степени (ИМТ 32,7 кг/м²), при глубокой пальпации болезненность в эпигастрии, опущение поперечно-ободочной кишки, пальпируется дополнительная петля сигмы.

По результатам повторной ЭФГДС с забором биоптатов, согласно протоколу OLGA-system, выявлены признаки поверхностного гастрита, бульбита, очаговой гиперплазии СО ДПК. Морфологическая картина соответствовала хроническому гастриту с доминирующим поражением тела желудка, умеренная степень воспаления, атрофии желез в антральном отделе и теле желудка, выраженная степень, пилорической и кишечной (1-й тип, полная) метаплазии (3-я степень, IV стадия). Признаки линейной и микронодулярной гиперплазии нейроэндокринных клеток в теле желудка. *H. pylori*-колонизация не выявлена. Морфологическая картина фолликулярного образования ДПК более всего соответствует гиперплазии бруннеровых желез.

При проведении серологического исследования обнаружены антитела типа IgG к париетальным клеткам желудка,

увеличение CgA при нормальном уровне онкомаркеров Ca 19-9, Ca 72-4, ракового эмбрионального антигена, гипергастринемия.

Пациентке выставлен диагноз: хронический атрофический аутоиммунный *H. pylori*-негативный (эрадикация 2017 г.) гастрит, 3-я степень, IV стадия с признаками линейной и микронодулярной гиперплазии нейроэндокринных клеток в теле желудка. Бруннерома.

Обсуждение

Аутоиммунный атрофический гастрит (АИГ) – аутоиммунное заболевание, которое характеризуется выработкой антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору с последующей атрофией СО тела и дна желудка [5]. Распространенность АИГ в популяции составляет от 1 до 5%, по некоторым данным – до 15% [8, 9] и выше среди пожилых женщин, особенно старше 60 лет [8].

Прогрессирующая атрофия СО желудка с постепенным угасанием активной желудочной секреции и выработки фактора Кастла, необходимого для усвоения витамина В₁₂, обуславливает появление клинической картины АИГ в виде гастроэнтерологического, гематологического и неврологического синдромов. Гастроэнтерологический синдром характеризуется симптомами желудочной диспепсии: тяжесть в эпигастриальной области, возникающая во время или вскоре после еды, снижение аппетита, отрыжка (пустая, горького вкуса, с неприятным запахом), редко – тошнота и рвота, приносящая облегчение [10]. Данные симптомы, вероятно, связаны с задержкой опорожнения желудка вследствие гипохлоргидрии [11].

Гипохромная железодефицитная анемия со всеми ее клиническими проявлениями в виде слабости, головокружения, сидеропенических симптомов может предшествовать развитию мегалобластной анемии у больных с АИГ и может быть вызвана ахлоргидрией, так как соляная кислота важна для абсорбции негемового железа [12]. Важным следствием дефицита витамина В₁₂ является невропатия; неврологические особенности дефицита витамина В₁₂ обусловлены патологией периферических и зрительных нервов, задних и боковых отделов спинного мозга (подострая комбинированная дегенерация), а также головного мозга [13].

В приведенных клинических случаях, чьи клиничко-лабораторные данные представлены в таблице, все пациенты женского пола, средний возраст которых составил 54 года (минимальный 46 лет и максимальный 71 год). Пациентки обратились с жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта по типу желудочной диспепсии, при этом наиболее частой жалобой со стороны желудочно-кишечного тракта было чувство тяжести (75% случаев), возникающее после приема пищи. У одной пациентки наблюдались снижение массы тела и отсутствие аппетита. В 3 из 4 случаев диагностирована железодефицитная анемия (среднее значение гемоглобина 111 г/л), которая сопровождалась жалобами на общую слабость. При этом отсутствовали неврологические симптомы, характерные для пернициозной анемии, что связано с отсутствием критичной потери витамина В₁₂.

По данным общего осмотра у всех пациенток наблюдалась бледность кожных покровов, среднее значение ИМТ составило 27,79 кг/м². У 2 пациенток выявлено ожирение 1-й степени. При осмотре полости рта в 3 случаях отмечено наличие бело-желтого налета на корне языка. При глубокой пальпации живота у всех пациентов выявлялась болезненность в эпигастрии.

Известно о взаимосвязи АИГ с другими заболеваниями аутоиммунного характера [14]. Наиболее распространенная ассоциация с аутоиммунным тиреоидитом («тиреоидитический аутоиммунитет»): более 50% пациентов, страдающих аутоиммунным гастритом, имеют циркулирующие антипероксидазные антитела [8]. Также АИГ ассоциирован с сахарным диабетом 1-го типа [15], болезнью Аддисона [16], витилиго, алопецией, целиакией, миастенией и аутоиммунным гепатитом [17, 18].

В данной когорте пациентов 3 имели сопутствующее аутоиммунное заболевание: в 2 случаях диагностирован аутоиммунный тиреоидит, в одном – СКВ. В отношении СКВ данных по распространенности ассоциации с АИГ нет, но имеются отдельные клинические случаи, чаще у пациентов женского пола среднего и пожилого возраста [19, 20].

Несмотря на то что этиология болезни неизвестна, ее развитие, по-видимому, следует рассматривать через последовательность, которая начинается с инфильтрации париетальных клеток СО лимфоцитами и плазматическими клетками. В последующем разрушение и потеря париетальных клеток приводят к гипохлоридрии. В связи с нарушением отрицательной обратной связи между париетальными и G-клетками происходит избыточная продукция гастрина последними, что, в свою очередь, ведет к пролиферации энтерохромаффиноподобных (ECL) клеток [5].

Отсутствие патогномоничных клинических симптомов аутоиммунного гастрита обуславливает необходимость использования эндоскопических и гистологических методов исследования. «Золотым стандартом» диагностики АИГ является гастроскопия с отдельными взятыми биоптатами из антрального отдела и тела желудка. Эндоскопически СО при АИГ может не отличаться от здоровой. По мере прогрессирования атрофии складки СО уплощаются, просвечивают сосуды подслизистого слоя, могут присутствовать псевдополипы или полипы (гиперпластические или аденоматозные) [21].

При исследовании биопсийного материала на ранних стадиях в СО тела обнаруживается неравномерная инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами, впоследствии вовлекающая всю толщину собственной пластинки СО. Может наблюдаться частичное разрушение желез. При прогрессировании заболевания происходит выраженная атрофия желез, отчетливо проявляются кишечная и псевдопилорическая метаплазия, энтерохромаффинная (ECL) гиперплазия клеток [22].

Данная картина встречалась в биопсийных материалах всех пациентов. Гистологическое исследование показало наличие атрофии антрума у 3 из 4 пациентов и атрофии тела желудка у всех обследованных.

Обращает на себя внимание, что при аутоиммунном гастрите описанные изменения должны наблюдаться максимально в теле желудка в сравнении с антральным отделом. Однако в случаях одновременной инфекции *H. pylori* СО антрального отдела может иметь классический спектр поражений, связанных с *H. pylori*. В таких случаях диагноз АИГ может быть поставлен только на основании его специфического серологического профиля: увеличение в сыворотке антител типа IgG к париетальным клеткам, антител типа IgG к ферменту Н⁺/К⁺-АТФазе (аденозинтрифосфатаза протонной помпы) в париетальной клетке, антител типа IgG к внутреннему фактору Кастла, гипопепсиногенемия I, гипергастринемия в исходе функциональной гиперплазии антральных G-клеток. Необходимо учитывать, что уровень антител к париетальным клеткам обладает высокой специфичностью, но не коррелирует с тяжестью заболевания, что объясняется прогрессирующей атрофией желез желудка [23]. Антитела к внутреннему фактору в исследованиях продемонстрировали низкую чувствительность [24], однако отмечался их рост при прогрессировании заболевания [25]. Уровни гастрина и пепсиногена не являются специфическими для диагностики аутоиммунного гастрита, но предсказывают уровень атрофии.

Повышение антител IgG к париетальным клеткам выявлено у всех обследуемых, у одного из них обнаружено повышение антител к внутреннему фактору. Гипергастринемия и гипопепсиногенемия обнаружены у всех пациентов.

В анамнезе у 3 пациентов имелись данные о наличии *H. pylori*-инфекции и успешной ее эрадикации, однако роль этой инфекции в развитии АИГ спорна. Участие *H. pylori* в развитии атрофии СО объясняется феноменом антигенной мимикрии [26, 27]. Следует также признать, что хроническое воспаление СО желудка, ассоциированное с *H. pylori*, не исчезает вместе с элиминацией возбудителя. Инфильтрация СО нейтрофильными лейкоцитами приводит к прямому и опосредованному через цитокины повреждению эпителия СО и служит фактором риска образования язв и эрозий [28]. Данная инфильтрация исчезает только спустя 1 мес после успешной эрадикации. В некоторых ситуациях воспалительные изменения СО желудка могут сохраняться до года (28,2%) [29, 30].

АИГ ассоциирован с развитием карциноидов или аденокарцином желудка у 10% пациентов [31]. В приведенных нами клинических случаях у всех была обнаружена гиперплазия нейроэндокринных клеток, при этом в одном случае она сформировалась в НЭО [32].

НЭО 1-го типа составляют 75–80% всех НЭО желудка (ж-НЭО), ассоциированы с аутоиммунным гастритом [33], встречаются в основном у женщин и редко сопровождаются симптомами [34]. Они часто представляют собой полипы в дне желудка, но также могут быть в виде интрамуральных карциноидов, обнаруживаемых при биопсии (микрочерноиды – 22,2%). Поражение чаще всего имеет множественный характер примерно в 65% случаев со средним диаметром 5 мм [35].

Прогноз ж-НЭО напрямую зависит от типа опухоли. У карциноидов 1-го типа количество митотических клеток и индекс Ki-67 обычно низкие, что соответствует классу G1. Энтерохромаффинные клетки опухоли иммунореактивны для низкомолекулярных кератинов, CgA, синаптофизина и серотонина. Это позволяет использовать как диагностику определение уровня этих веществ [36, 37].

В качестве лабораторного маркера НЭО любой локализации необходимо исследование уровня CgA [38]. Данное лабораторное исследование проведено всем пациентам, результаты которого констатировали повышение уровня CgA (среднее значение 162,13 мкг/л) во всех случаях, что коррелировало с наличием гиперплазии энтерохромаффинных клеток по данным биопсии.

Стандарты ведения пациентов с данным заболеванием отсутствуют. Учитывая изменения СО желудка при ауто-

иммунном гастрите (атрофия, кишечная метаплазия), отчетливыми согласительными документами рекомендовано динамическое эндоскопическое наблюдение, но, к сожалению, без указаний на кратность. Более подробную информацию можно найти в рекомендациях по ведению пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка (Guidelines for the Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach – MAPS) [39]. При высокой степени дисплазии и отсутствии эндоскопических повреждений требуется немедленно повторить эндоскопию с обширными биопсиями и внимательным наблюдением от 6 мес до 1 года.

Этиопатогенетическая терапия аутоиммунного гастрита не разработана. Требуется коррекция анемического синдрома с применением препаратов железа, фолиевой кислоты и кобаламина. Выявление и последующее лечение инфекции *H. pylori* является очень важной терапевтической стратегией в связи с сопутствующими рисками, связанными с коинфекцией *H. pylori* [40, 41]. Эрадикационная терапия у этой категории пациентов ассоциируется с уменьшением активности и выраженности гастрита и в 80% случаев обеспечивает отсутствие прогрессирования атрофии СО желудка при наблюдении на протяжении 2 лет [3, 40]. Также следует учитывать, что диагностика инфекции и последующая ее элиминация входят в стандарт ведения пациентов с ж-НЭО [36, 37].

В начальной и прогрессирующей стадии болезни с сохраненной секреторной функцией желудка при серьезном нарушении иммунных процессов назначаются глюкокортикоидные гормоны (короткими курсами, средними дозами, не превышающими 30 мг преднизолона в сутки, при условии выполнения иммунных тестов). Отсутствие эффекта делает проведение повторного курса такой терапии нецелесообразным.

Кроме того, схема терапии АИГ должна включать лечение диспептического синдрома с применением в дебюте заболевания антисекреторных препаратов и прокинетики. Однако данные о применении ингибиторов протонной помпы в отношении влияния на атрофию СО желудка спорны и неоднозначны [42, 43]. В этом вопросе, вероятно, необходимо индивидуально подходить к вопросу о взаимосвязи причин повреждения СО желудка и возникновения атрофии с учетом прогрессирования заболевания и прогноза.

Целесообразно рассматривать в качестве терапии и цитопротекторы, улучшающие трофику и регенерацию СО желудка и обсуждаемые в том числе с позиций канцеропревенции. К таким препаратам можно отнести висмута трикалия дицитрат, ребамипид [44].

При обнаружении у больных с АИГ признаков ж-НЭО 1-го типа предложены различные подходы: наблюдение, полипэктомия и антректомия, что преимущественно зависит от размера опухоли и риска метастазирования. Установлено, что общий метастатический риск при ж-НЭО 1-го типа низок и непосредственно коррелирует с размером опухоли, поэтому резекция целесообразна при размерах более 10 мм. Для пациентов с НЭО 1-го типа и прогнозируемой II стадии должна быть предложена частичная гастрэктомия [36–38].

Вывод

Таким образом, наличие жалоб на тяжесть в эпигастрии, боли давящего характера, возникающие после приема пищи, железодефицитной анемии, сопутствующих аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунного тиреоидита, позволяет заподозрить аутоиммунный гастрит.

Поскольку патогномоничных симптомов для данного заболевания нет, ключевыми методами исследования для распознавания аутоиммунного гастрита являются ЭФГДС с биопсией по OLGA-system и лабораторное исследование на обнаружение антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Кастла. Выявление при морфологическом исследовании признаков метапластической и неметапласти-

ческой атрофии желез преимущественно тела желудка наряду с гиперплазией нейроэндокринных клеток является достаточными для постановки диагноза. Гипергастринемия и прогрессирующая атрофия СО желудка служат фоном для образования НЭО 1-го типа у пациентов с аутоиммунным генезом хронического воспаления, что обуславливает необходимость динамического эндоскопического контроля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Malfether P, Mégraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–64.
2. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353–67.
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2018; 28 (1): 55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossijskoj gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* 2018; 28 (1): 55–70 (in Russian).]
4. Мозговой С.И., Костенко М.Б., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Аутоиммунный гастрит в фокусе клинициста и морфолога. *Фарматека.* 2019; 26 (2): 121–9. DOI: 10.18565/pharmateka.2019.2.121-129 [Mozgovoi S.I., Kostenko M.B., Krolevets T.S., Livzan M.A. Autoimunnyi gastrit v foke klinitista i morfologa. *Farmateka.* 2019; 26 (2): 121–9. DOI: 10.18565/pharmateka.2019.2.121-129 (in Russian).]
5. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed* 2018; 89 (8): 100–3. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919
6. Gupta S, Li D, El Serag HB et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology* 2020; 158 (3): 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.003
7. Rugge M, Correa P, Di Mario F et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40 (8): 650–8.
8. Massironi S, Cavalcoti F, Rossi RE et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 755–61.
9. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Int Med* 1996; 156: 1097–100.
10. Топчий Т.Б., Минускин О.Н. Аутоиммунный хронический гастрит – нозологическая форма или синдром? *Мед. совет.* 2015; 13: 38–42. [Topchii T.B., Minushkin O.N. Autoimunnyi khronicheskii gastrit – nozologicheskaja forma ili sindrom? *Med. sovet.* 2015; 13: 38–42 (in Russian).]
11. Waldron B, Cullen PT, Kumar R et al. Evidence for hypomotility in non-ulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study. *Gut* 1991; 32: 246–51.
12. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и др. Хронический гастрит: диагностика и лечение. *Фарматека.* 2009; 8: 50–4. [Iakovenko E.P., Ivanov A.N., Illarionova Ju.V. i dr. Khronicheskii gastrit: diagnostika i lechenie. *Farmateka.* 2009; 8: 50–4 (in Russian).]
13. Elamami AH, Elmehdwi N, Younis EZ. Pernicious Anemia Presented with Isolated Nominal Dysphasia in Type III Polyglandular Failure Female Patient. *Cureus* 2018; 10 (9): 3306. DOI: 10.7759/cureus.3306
14. Carabotti M, Lahner E, Esposito G et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine* 2017; 96 (1): 5784. DOI: 10.1097/MD.0000000000005784
15. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15 (7): 644–8.
16. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated Autoimmunity in Addison's Disease. *J Autoimmun* 1995; 8 (1): 121–30.
17. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 746–9.
18. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Заякина Н.В., Кролевец Т.С. Многоликая проблема непереносимости глютена. *Клин. медицина.* 2018; 96 (2): 123–8. [Livzan M.A., Osipenko M.F., Zaiakina N.V., Krolevets T.S. Mnogolikaia problema neperenosimosti gliutena. *Klin. meditsina.* 2018; 96 (2): 123–8 (in Russian).]
19. Oshima T, Okugawa T, Hori K et al. Successful endoscopic submucosal dissection of gastric carcinoma in a patient with autoimmune gastritis and systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2012; 51 (10): 1211–3. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7077
20. Döcker D, Marx U, Braun B. Gastric neuroendocrine tumors in a woman with systemic lupus erythematosus. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (36): 1723–6. DOI: 10.1055/s-0030-1263306

21. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166 (13–14): 424–30. DOI: 10.1007/s10354-016-0515-5
22. Coati I, Fassan M, Farinati F et al. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (42): 12179–89.
23. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev* 2010; 10 (2): 80–3.
24. Lahner E, L Norman G, Severi C et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (8): 2071–9. DOI: 10.1038/ajg.2009.231
25. Antico A, Tampola M, Villalta D et al. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 520970. DOI: 10.1155/2012/520970
26. Bergman MP, Fallner G, D'Elios MM et al. Gastric autoimmunity. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington DC: ASM Press, 200: chapter 36.
27. D'Elios MM, J Appelmelk B, Amedei A et al. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004; 10 (7): 6316–23.
28. Кононов А.В., Помогайло Е.Г., Мозговой С.И. и др. Иммунофенотип клеток воспалительного инфильтрата как физиологическое проявление полиморфизма генов цитокинов при хроническом гастрите. *Уральский мед. журн.* 2019; 10 (178): 81–5.
[Kononov A.V., Pomogailo E.G., Mozgovoi S.I. et al. Immunofenotip kletok vospalitel'nogo infiltrata kak fiziologicheskoe proiavlenie polimorfizma genov tsitokinov pri khronicheskom gastrite. *Ural'skii med. zhurn.* 2019; 10 (178): 81–5 (in Russian).]
29. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Течение хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, в постэрадикационном периоде. Эксперимент. и клин. гастроэнтерология. 2007; 5: 116–23.
[Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoi S.I. Techenie khronicheskogo gastrita, assotsirovannogo s *Helicobacter pylori*, v posteradikatsionnom periode. *Ekspieriment. i klin. gastroenterologiya.* 2007; 5: 116–23 (in Russian).]
30. Ливзан М.А. Подводные камни антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (8): 141–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000386
[Livzan M.A. Underwater rocks of anti-helicobacter therapy. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (8): 141–7. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000386 (in Russian).]
31. Chaunzwa TL, O'Shea J, Boggs NA. Hemolytic Anemia and Gastric Carcinoid in a Russian Seafarer: Highlighting the Role of Diagnostic Technologies in Modern Clinical Practice. *Yale J Biol Med* 2018; 91 (3): 243–6.
32. Мозговой С.И., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Шиманская А.Г. Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019; 29 (6): 49–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59
[Mozgovoi S.I., Livzan M.A., Krolevets T.S., Shimanskaia A.G. Neuroendokrinnaya opukhol' kak diagnosticheskii i prognosticheskii kriterii autoimmunnoy gastrita. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2019; 29 (6): 49–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59 (in Russian).]
33. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1361–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x
34. Borch K, Ahren B, Ahlman H et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242 (1): 64–73.
35. Merola E, Sbrozzi-Vanni A, Panzuto F et al. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence rate. *Neuroendocrinology* 2012; 95 (3): 207–13. DOI: 10.1159/000329043
36. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastrointestinal Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 74–87. DOI: 10.1159/000335595
37. Delle Fave G, Sundin A, Taal B et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastrointestinal Neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103 (2): 119–24. DOI: 10.1159/000443168
38. Бохян В.Ю., Бельцевич Д.Г., Вашакмадзе Л.А. и др. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей. *Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. М., 2014.*
[Bohyan V.Yu., Beltsevich D.G., Vashakmadze L.A. et al. Clinical recommendations for the treatment of neuroendocrine tumors. All-Russian Union of Public Associations. Association of Oncologists of Russia. Moscow, 2014 (in Russian).]
39. Цуканов В.В., Амеличугова О.С., Васютин А.В. и др. Тактика ведения пациентов с предраковыми изменениями в желудке. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2013; 3: 4–8.
[Tsukanov V.V., Amelichugova O.S., Vasiutin A.V. et al. Taktika vedeniia patsientov s predrakovymi izmeneniyami v zheludke. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2013; 3: 4–8 (in Russian).]
40. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10: 19–27.
41. Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Мухамеджанов Б.М. Методы повышения эффективности эрадикационной терапии. *Рус. мед. журн.* 2019; 27 (7): 6–10.
[Bikbavova G.R., Akhmedov V.A., Mukhamedzhanov B.M. Metody povysheniia effektivnosti eradikatsionnoi terapii. *Rus. med. zhurn.* 2019; 27 (7): 6–10 (in Russian).]
42. Li Z, Wu C, Li L et al. Effect of long-term proton pump inhibitor administration on gastric mucosal atrophy: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23 (4): 222–8.
43. Осипенко М.Ф., Скалинская М., Ливзан М.А. Вопросы безопасности ингибиторов протонной помпы. *Лечащий врач.* 2016; 8: 28.
[Osipenko M.F., Skalinskaya M., Livzan M.A. Voprosy bezopasnosti ingibitorov protonnoi pompy. *Lechashchii vrach.* 2016; 8: 28 (in Russian).]
44. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (4): 101–7. DOI: 10.17116/terarkh2017894101-109.
[Maev I.V., Kazyulin A.N. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Therapeutic Archive.* 2017; 89 (4): 101–7 (in Russian).]. DOI: 10.17116/terarkh2017894101-109

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Кролевец Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230

Мозговой Сергей Игоревич – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-7200-7082

Костоглод Татьяна Васильевна – студентка лечебного фак-та, 4-й курс, ФГБОУ ВО ОмГМУ

Костоглод Анна Васильевна – студентка лечебного фак-та, 4-й курс, ФГБОУ ВО ОмГМУ

Maria A. Livzan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

Tatyana S. Krolevets – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230

Sergey I. Mozgovoy – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-7200-7082

Tatyana V. Kostoglod – Student, Omsk State Medical University

Anna V. Kostoglod – Student, Omsk State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.09.2020