

¹ Омский
государственный
медицинский
университет

² Московский
клинический
научно-практический
центр
им. А.С. Логинова

³ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

⁴ Тверской
государственный
медицинский
университет

Хронический аутоиммунный гастрит: факторы риска, клинические проявления и принципы диагностики

М.А. Ливзан, д.м.н., проф.¹, О.В. Гаус, к.м.н.¹, С.И. Мозговой, д.м.н.¹,
Н.А. Бодунова, к.м.н.², Т.И. Янова², В.В. Полякова², Ю.В. Эмбутниекс, д.м.н.²,
Д.С. Бордин, д.м.н.^{2, 3, 4}

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

Для цитирования: Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. и др. Хронический аутоиммунный гастрит: факторы риска, клинические проявления и принципы диагностики // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 66–73.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-39-66-73

В настоящей публикации обобщены и систематизированы имеющиеся в литературе данные о хроническом аутоиммунном гастрите (ХАГ) с целью увеличения информированности специалистов о современных возможностях диагностики заболевания, в том числе на ранних стадиях. К возможным вариантам клинической манифестации заболевания относятся гастроинтестинальные, гематологические (прежде всего формирование железодефицитной и В₁₂-дефицитной анемии), а также неврологические. Для пациентов с ХАГ характерна коморбидность с другими заболеваниями аутоиммунной природы. Представлены данные о наиболее информативных серологических маркерах диагностики ХАГ, а также лабораторные тесты для выявления дефицита микронутриентов, сведения о характерных изменениях слизистой оболочки желудка и прогнозе заболевания. Диагноз ХАГ должен основываться на мультидисциплинарном подходе, объединяющем тщательный анализ жалоб пациента с обязательной оценкой нутритивного статуса, результатов серологического, эндоскопического и гистологического методов исследований.

Ключевые слова: хронический аутоиммунный гастрит, атрофический гастрит, нутритивный статус, дефицит витамина В₁₂, мегалобластная анемия, нейроэндокринные опухоли, аденокарцинома желудка

Введение

Ведущими этиологическими факторами хронического атрофического гастрита (ХАГ) являются инфекция *Helicobacter pylori* (Hр) и аутоиммунное поражение слизистой оболочки желудка (СОЖ). Важно отметить, что эти заболевания связаны с повышенным риском развития злокачественных новообразований (ЗНО) желудка. Существуют международный и национальный консенсусы диагностики и лечения инфекции Hр [1–4], однако диагностический поиск аутоиммунного воспаления может быть затруднен. Помимо образования атрофии и увеличения риска ЗНО желудка, аутоиммунного воспаления СОЖ, аутоиммунный гастрит несет дополнительные риски как в отношении новообразований (нейроэндокринных опухолей (НЭО)), так и в отношении дефицита количества микроэлементов с вовлечением других органов и систем. В литературе появляется все больше

данных о результатах отдельных эпидемиологических исследований [5, 6], которые свидетельствуют о том, что клиницисты недооценивают данный фактор развития атрофии, что в свою очередь требует совместных усилий, направленных на повышение осведомленности специалистов о современных диагностических возможностях. Хронический аутоиммунный гастрит – одно из недостаточно описанных аутоиммунных заболеваний (АИЗ). ХАГ – иммуноопосредованное воспалительное заболевание СОЖ, связанное с выработкой аутоантител к париетальным клеткам (ПК) и внутреннему фактору Кастла (ВФК) [7].

Факторы риска

Как и для большинства АИЗ, этиологический фактор не установлен и в отношении ХАГ. Однако имеются данные о факторах риска, к которым относятся генетические и факторы окружающей

среды. В литературе описано, что риск развития ХАГ связан с некоторыми гаплотипами главного комплекса гистосовместимости [8]. При этом внимание исследователей направлено на изучение роли генов, ассоциированных с коморбидными состояниями и аутоиммунными полигландулярными синдромами (АПС), которые включают ХАГ. К таким маркерам относится аллель *HLA DQA1*0501*, являющийся фактором риска предрасположенности к развитию ХАГ в рамках АПС второго и третьего типов, сопровождая сахарный диабет, АИЗ щитовидной железы, надпочечниковую недостаточность и др. [9, 10]. При изучении итальянской популяции выявлено, что аллели *HLA DRB1*03* и *DRB1*04* у пациентов с ХАГ связаны с повышенным риском АИЗ щитовидной железы, наличием кишечной метаплазии, тогда как *DRB1*01 HLA* встречается чаще у здоровых [11]. У финских пациентов гаплотипы *DRB1*04* и *DQB1*03* ассоциированы с ХАГ, а аллель *B8-DRB1*03* описан у здоровых финнов [12].

В исследовании [13] определена слабая связь между ХАГ и *HLA-DR5*. В одной из последних обзорных публикаций сообщается о том, что пациенты с ХАГ и пернициозной анемией в сочетании с аутоиммунными эндокринными заболеваниями имели повышенную частоту гаплотипов *HLA-B8*, *HLA-B18* и *HLA-Bw*15*, тогда как у лиц без аутоиммунных эндокринных заболеваний повышена частота встречаемости *HLA-B7* и *HLA-B12* [7].

ХАГ чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 3:1) и у лиц старше 60 лет, хотя недавно опубликованное шведское проспективное исследование показало более высокую заболеваемость в возрастной группе от 35 до 45 лет [14]. Роль инфекционных агентов как провоцирующих факторов развития заболеваний обсуждается. Было показано, что уровень обнаружения ХАГ выше среди детей, инфицированных вирусом Эпштейна – Барр [15]. Роль Нр в развитии ХАГ трактуется противоречиво. Некоторые авторы, полагаясь на гипотезу о существовании молекулярной мимикрии между антигенами Нр и Н⁺/К⁺-АТФазой ПК, настаивают на том, что инфекция является триггером заболевания у генетически предрасположенных людей; другие, ссылаясь на неоднородность таких данных в эпидемиологических исследованиях, опровергают эту связь [16–19].

Клиническое проявление

ХАГ может протекать бессимптомно или характеризоваться наличием неспецифических желудочно-кишечных симптомов, поэтому заболевание длительное время остается недиагностированным [20]. По мере прогрессирования заболевания и развития атрофии СОЖ возникают различные гематологические и психоневрологические нарушения. Сообщается, что при первичном диагнозе гематологические проявления встречаются у 37% пациентов, а неврологические – менее чем в 10% случаев [21]. Список возможных клинических проявлений ХАГ представлен в табл. 1 [22].

Желудочно-кишечные симптомы

Хронический гастрит, независимо от его этиологии, является морфологическим диагнозом. Однако при опросе у ряда пациентов можно обнаружить определенные желудочно-кишечные симптомы. Было показано, что более 55% пациентов с ХАГ имеют сопутствующие проявления функциональной диспепсии в виде постпрандиального дистресс-синдрома [23]. Изжога и регургитация присутствуют у 24 и 12% пациентов с ХАГ [24]. В то же время, согласно данным 24-часовой рН-импедансометрии, не кислотные рефлюксы чаще встречаются среди лиц с ХАГ, поэтому использование антисекреторных препаратов, как правило, неоправданно и клинически неэффективно [25]. Для ХАГ характерно снижение всасывания микроэлементов, в первую очередь витамина В₁₂ и железа, с развитием симптомов их дефицита, что может помочь в идентификации таких пациентов (табл. 2).

Дефицит витамина В₁₂ (кобаламина)

ВФК синтезируется ПК желудка. Витамин В₁₂ всасывается в дистальных отделах тонкой кишки после того, как он связывается с ВФК. Кобаламин образует депо в печени, запасов которого хватает на 4–5 лет даже после полного прекращения приема витаминов. Таким образом, длительный дефицит В₁₂ может быть компенсирован без клинических проявлений. Витамин В₁₂ действует как кофактор в различных метаболических процессах, включая реакцию превращения гомоцистеина в метионин, который лежит в основе синтеза пуриновых оснований, необходимых для построения ДНК. Этим объясняется отрицательное влияние дефицита витамина В₁₂ на кроветворение, при котором заболевание характеризуется образованием клеток эритроидного происхождения

Таблица 1. Основные клинические проявления аутоиммунного гастрита (адаптировано из Massironi et al., 2019)

Гематологические проявления	Гастроэнтерологические проявления	Психоневрологические проявления
Макроцитарная анемия Макроцитоз, не связанный с анемией Железодефицитная анемия Гемолитическая анемия Панцитопения Лейкемоидные реакции Тромбоз, связанный с гипергомоцистеинемией	Симптомы диспепсии, ассоциированные с моторными нарушениями Гастроэзофагеальный рефлюкс	Периферическая полинейропатия Миелопатия Нейропатия зрительного и/или слухового нерва Вегетативная дисфункция Депрессия Когнитивные нарушения

Таблица 2. Дефицит микронутриентов при аутоиммунном гастрите: распространенность, механизмы развития, клинические проявления (адаптировано из Cavalcoli et al., 2017)

Микронутриент	Частота развития	Механизмы развития	Проявления
Витамин В ₁₂	37–69%	Снижение продукции ВФК ПК тела желудка и снижение всасывания витамина В ₁₂ в подвздошной кишке	Гематологические, гастроэнтерологические, психоневрологические нарушения
Железо	52%	Наличие эрозивного поражения слизистой оболочки и возможная скрытая кровопотеря, сопутствующее инфицирование Нр и конкуренция бактерии за пищевое железо, гипохлоргидрия и повышение синтеза гепсидина на фоне сопутствующего воспалительного процесса	Микроцитарная анемия
Витамин С	Неизвестна	Разрушение аскорбиновой кислоты в желудке из-за повышенного рН (гипо-, ахлоргидрии) и сопутствующего избыточного бактериального роста в тонкой кишке	Снижение антиоксидантной защиты, иммунитета, синтеза белка
Кальций	Неизвестна	В условиях гипо-, ахлоргидрии снижаются растворение, ионизация и всасывание солей кальция	Остеопения/остеопороз
Витамин D	12,1%	Не установлен	Вторичный гиперпаратиреоз, остеопения/остеопороз, снижение иммунитета, повышенный риск развития АИЗ

в костном мозге или их преждевременным разрушением (неэффективный эритропоэз) и развитием мегалобластной анемии. Классическими проявлениями анемического синдрома являются слабость, утомляемость, головокружение, гипотензия и компенсаторная тахикардия, а также одышка во время нагрузки. Еще одно последствие дефицита витамина В₁₂ – невропатия, поскольку витамин В₁₂ необходим для синтеза миелиновых оболочек нервных окончаний, которые обеспечивают проведение нервных импульсов. Следует отметить, что неврологические нарушения можно выявить даже при отсутствии гематологических изменений [26]. Специфическое поражение нервной системы при дефиците витамина В₁₂ называется «фуникулярный миелоз». Наиболее частыми сенсорно-моторными периферическими полинейропатиями (25% случаев) являются онемение кистей и стоп (синдром перчаток и чулок), покалывание в дистальных отделах кистей и стоп. Реже (1–2%) наблюдаются спастический парапарез, сенсорная атаксия, нарушение зрения или слуха, неустойчивая походка, нарушения мочеиспускания, изменения сухожильных и экстрапиримидных рефлексов. Также могут наблюдаться когнитивные нарушения, апатия и депрессия [18]. Патогномоничным для В₁₂-дефицитной анемии является развитие атрофического глоссита Хантера с наличием малинового «лакированного» языка. Часто пациенты жалуются на ощущение жжения на кончике языка. Объективно обращают на себя внимание яркий малиновый цвет, гладкость сосочков, отпечатки зубов на боковых поверхностях языка.

Дефицит витамина В₁₂ приводит к увеличению концентрации гомоцистеина в сыворотке крови, что пропорционально выраженности дефицита В₁₂ [27]. Гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, которая синтезируется из метионина в цикле реметилирования, что также требует присутствия витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в качестве кофакторов. Повышенные концентрации гомоцистеина в плазме считаются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также играют важную роль в развитии деменции, сахарного диабета и почечной недостаточности. Доказано прямое токсическое действие гомоцистеина на эндотелиальные клетки и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации в условиях гипергомоцистеинемии, приводящей к прогрессирующему повреждению интимы сосудистой стенки [23]. Клиническое значение гипергомоцистеинемии и частота ее ассоциации с патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХАГ еще предстоит оценить.

Дефицит железа

Железодефицитная анемия выявляется у 52% пациентов с ХАГ. В 35–58% случаев она предшествует развитию В₁₂-дефицитной анемии и в настоящее время считается наиболее частым гематологическим проявлением заболевания [28, 29]. Желудок играет важную роль в метаболизме железа. Превращение Fe³⁺ в Fe²⁺ происходит в желудке благодаря воздействию соляной кислоты. В связи с этим атрофический гастрит тела желудка рассматривается как возможная

причина дефицита железа. Недостаток железа и микроцитарная анемия могут быть самостоятельным проявлением аутоиммунного гастрита. Были проведены исследования по изучению причин недостатка железа у пациентов с анемией неясной этиологии: на долю ХАГ приходилось 20–27% [30]. Стоит отметить, что у этих больных отмечается рефрактерность к терапии пероральными препаратами железа (71%). Недостаток железа дополняет клинику анемии следующими симптомами: сухость, шелушение кожи, ломкость и выпадение волос, истончение, ломкость и поперечная исчерченность ногтей, койлонихии.

Сопутствующие заболевания (коморбидность)

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность сопутствующих АИЗ у пациентов с ХАГ достигает 40%, наиболее частыми нарушениями являются заболевания щитовидной железы, сахарный диабет первого типа, витилиго, ревматоидный артрит, псориаз, аутоиммунный гепатит, миастения, болезнь Шегрена и др. [23]. Спектр АИЗ, связанных с ХАГ, представлен в табл. 3 [22].

Диагностические подходы

Золотого стандарта диагностики ХАГ не существует, поэтому диагноз устанавливается на основании совокупности данных обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Лабораторные методы

Серологические методы исследования не являются самостоятельным диагностическим инструментом, так как не обладают высокой специфичностью и чувствительностью по отношению к ХАГ. Таким образом, антитела к ПК считаются высокочувствительным маркером и обнаруживаются у 80–90% пациентов с ХАГ, но они также могут присутствовать у 7,8–19,5% здоровых взрослых людей и у лиц, инфицированных Нр или имеющих другие АИЗ, такие как

сахарный диабет первого типа и аутоиммунный тиреоидит [31, 32]. Определение антител к ПК методом иммунофлуоресценции увеличивает чувствительность теста на 30%. Следует отметить, что на более поздних стадиях заболевания, по мере прогрессирования атрофии СОЖ, антитела к ПК могут не обнаруживаться [29]. Антитела к ВФК более специфичны для ХАГ (98,6%), но их чувствительность невысока (30–60%) [33, 34]. В то же время было обнаружено, что антитела к ВФК хорошо коррелируют с атрофией СОЖ; это было выявлено при гистологическом исследовании образцов гастробиопсии [35].

Атрофия и потеря функциональной активности ПК тела желудка с развитием гипо- или ахлоргидрии приводят к гиперплазии гастрин-продуцирующих клеток антрального отдела желудка и гипергастринемии, а также к снижению выработки пепсиногена I. Соотношение пепсиногена I к пепсиногену II снижается, что наряду с гипергастринемией является характерным признаком ХАГ [29]. Эти показатели включены в тест GastroPanel (Biohit, Финляндия), получивший образное название «серологическая биопсия» [36, 37]. Снижение уровня пепсиногена I менее 30 мкг/л и соотношение пепсиногена I/пепсиноген II менее трех в сочетании с повышением уровня гастрин-17 более чем на 30 пмоль/л помогает при выявлении бессимптомных пациентов с ХАГ на стадии атрофии [38]. В этом случае чувствительность метода составляет 74,5%, а специфичность может достигать 100%. Определение хромогранина А в сыворотке крови, уровень которого коррелирует со степенью гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток, можно рассматривать как вспомогательный маркер для оценки риска образования НЭО ЖКТ [39–42]. Чувствительность и специфичность хромогранина А как возможного маркера НЭО низкие, поэтому результат его определения следует оценивать с учетом клинической картины и данных гистологического исследования. Например, концентрация

Таблица 3. Аутоиммунные заболевания, связанные с аутоиммунным гастритом (адаптировано из Massironi et al., 2019).

Заболевание	Сила ассоциации
Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) и болезнь Грейвса	Высокая (несколько когортных исследований, два перекрестных исследования и два исследования «случай – контроль»)
Сахарный диабет первого типа	Средняя (одно исследование «случай – контроль» и несколько когортных исследований)
Витилиго	Умеренная (одно когортное исследование и несколько клинических наблюдений)
Алопеция	Умеренная (несколько когортных исследований)
Целиакия	Умеренная (несколько когортных исследований)
Миастения гравис	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Диффузные заболевания соединительной ткани	Умеренная (одно когортное исследование и несколько клинических наблюдений)
Первичный билиарный холангит	Умеренная (одно когортное исследование и несколько клинических наблюдений)
Первичный склерозирующий холангит	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Аутоиммунный гепатит	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Болезнь Аддисона	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Первичная недостаточность яичников	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Первичный гипопаратиреоз	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Синдром Ламберта – Итона	Низкая (единичные клинические наблюдения)
Красный плоский лишай полости рта	Низкая (единичные клинические наблюдения)

хромогранина А может увеличиваться у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника, гепатоцеллюлярной карциномой, неалкогольной жировой болезнью печени, почечной недостаточностью и при длительном применении ингибиторов протонной помпы [43, 44].

Обобщенные данные по лабораторным маркерам ХАГ представлены в табл. 4.

Эндоскопическое исследование

Эндоскопическое исследование играет важную роль в диагностике атрофического гастрита. На начальных этапах развития ХАГ эндоскопическая картина может быть не изменена или соответствовать минимальным воспалительным изменениям, преимущественно локализованным в теле желудка. Макроскопически СОЖ у пациентов с ХАГ тоньше, чем в норме, со сглаживанием рельефа и исчезновением складок, наличием хорошо просматриваемых сосудов подслизистого слоя желудка. По мере прогрессирования атрофии желез происходит неравномерно выраженное уплотнение рельефа слизистой оболочки в области тела и дна желудка. При такой макроскопической картине рекомендован забор биопсийного материала из разных участков СОЖ.

Диагностическая ценность эндоскопических признаков ХАГ зависит от метода исследования. Так, чувствительность и специфичность эндоскопии в белом свете для выявления атрофии СОЖ не превышают 70–74%, тогда как при узкоспектральной эндоскопии достигают 95–98,5% [45]. Более того, узкоспектральная эндоскопия позволяет провести детальный осмотр СОЖ, значительно повышая эффективность

диагностики предраковых изменений и облегчая эндоскописту выбор наиболее подозрительных на кишечную метаплазию или дисплазию участков для взятия гастробиоптатов.

Морфологическое исследование

Гистологическое исследование является золотым стандартом для диагностики хронического гастрита, а также для оценки наличия и степени тяжести воспаления и атрофии. Процесс трансформации слизистой оболочки можно разделить на три фазы. На первой, начальной стадии происходят диффузная или мультифокальная инфильтрация пластинок, воспаление слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками вплоть до образования выраженной инфильтрации и поражения всей толщины слизистой оболочки, часто с примесью эозинофилов и тучных клеток. Гиперплазия ПК также характерна и отражает состояние гипергастринемии. На этом этапе кишечная метаплазия очаговая и встречается редко [46, 47]. Во вторую, развернутую стадию развивается выраженная атрофия кислотопродуцирующих желез, характерная диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с уменьшением высоты желез и увеличением соотношения высоты кровно-ямочного слоя к железистому компартменту. Распространенность кишечной метаплазии выше, чем в предыдущей фазе, но основную роль в перестройке СОЖ играет псевдопилорическая метаплазия. Именно данный тип метаплазии, с формированием желез, напоминающих железы антрального отдела, в последние годы связывают с отдельным феноменом – клеточной линией с экспрессией спаз-

Таблица 4. Лабораторные маркеры ХАГ

Показатель	Значение	Комментарии
Антитела к ПК	↑	Обнаруживаются у 80–90% пациентов с ХАГ, однако они также могут присутствовать и у 7,8–19,5% здоровых взрослых людей, а также у лиц, инфицированных Нр или имеющих другие АИЗ. На поздних стадиях заболевания по мере прогрессирования атрофии СОЖ могут не определяться
Антитела к ВФК	↓	Специфичность – 98,6%, чувствительность – 30–60%. Коррелируют с атрофией СОЖ
Пепсиноген I	↓	Вырабатывается главными клетками тела желудка. Снижение показателя свидетельствует о наличии атрофии слизистой оболочки тела желудка. Сывороточный уровень понижается пропорционально выраженности атрофии
Пепсиноген II	Не изменен	Вырабатывается преимущественно в антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке, поэтому при ХАГ не изменяется
Пепсиноген I/ пепсиноген II	↓	Линейно уменьшается по мере увеличения выраженности атрофии желез тела желудка
Гастрин-17	↑	Вырабатывается гастрин-продуцирующими клетками антрального отдела желудка. При снижении кислотопродукции на фоне атрофии желез тела желудка повышается по механизму отрицательной обратной связи
Хромогранин А	↑	Коррелирует со степенью гиперплазии ECL-клеток в условиях гипо-, ахлоргидрии. Чувствительность и специфичность как маркера НЭО составляют от 45 до 95% соответственно

молитического пептида (SPEM). Появление данной клеточной перестройки ассоциировано с повышением риска развития рака желудка кишечного типа у пациентов с ХАГ. В этой фазе благодаря наличию выраженных атрофических изменений с селективным вовлечением желез тела желудка морфологическая картина уже становится патогномоничной. Однако установление наличия антител к ПК и внутреннему фактору также остается необходимым для подтверждения диагноза.

В конечной стадии заболевания присутствует выраженная атрофия кислотопродуцирующих желез с развитием фовеолярной гиперплазии, появлением гипермукоидизированных клеток, формированием гиперпластических полипов и увеличением площади распространенности пилорической (псевдопилорической), панкреатической и кишечной метаплазии. Толщина мышечной пластинки слизистой оболочки может быть увеличена в 3–4 раза. В данной стадии ПК трудно диагностируются, воспалительная инфильтрация минимальная или отсутствует, могут оставаться отдельные скопления лимфоидных клеток [47].

Для стратификации риска развития рака желудка у пациента с хроническим гастритом предложена система морфологической оценки изменений СОЖ Operative Link for Gastritis Assessment of Atrophic Gastritis (OLGA). В соответствии с протоколом забора биопсийного материала по данной системе, подразумевается взятие пяти биоптатов, при исследовании которых определяются показатели степени и стадии хронического гастрита, под степенью понимается выраженность инфильтрации собственной пластинки СОЖ воспалительными клетками (лимфоцитами, плазматическими клетками и нейтрофильными лейкоцитами), под стадией – наличие атрофических изменений, в том числе кишечной метаплазии [48]. Необходимо подчеркнуть, что с нарастанием стадии хронического гастрита увеличивается вероятность развития аденокарциномы желудка: так, у пациентов с III–IV стадией риск возрастает в 5–6 раз. Кроме того, повышенный риск рака желудка отмечается среди лиц с неполной (толстокишечной) и/или распространенной кишечной метаплазией СОЖ [49, 50]. В течение развернутой и конечной стадий заболевания вследствие гипергастринемии происходит стимуляция пролиферации нейроэндокринных ECL-клеток тела желудка.

Нейроэндокринные опухоли желудка, ассоциированные с гиперплазией ECL-клеток, встречаются у 5–8% пациентов с аутоиммунным гастритом и составляют от 70 до 80% от всех НЭО желудка. Обычно для таких опухолей характерен хороший прогноз: пятилетняя выживаемость составляет более 95% пациентов. Это значительно отличается от прогноза более агрессивных опухолей спорадического типа, для которых характерна пятилетняя выживаемость менее 35%. Подобное обстоятельство диктует необходимость тщательного соблюдения протоколов исследования биопсийно-операционного материала в патологоанатомической практике, в частности, обязательно отражать состояние слизистой оболочки, ставшей фоном для развития опухоли.

Заключение

Представленные в настоящей публикации данные свидетельствуют о важности реализации современных диагностических возможностей для как можно более ранней идентификации пациентов с ХАГ.

Безусловно, многие вопросы, касающиеся эпидемиологии, клинических особенностей, диагностических критериев и тактики ведения пациентов с ХАГ, нуждаются в дальнейшем изучении. С клинической точки зрения ХАГ часто проявляется анемией, вызванной дефицитом витамина B₁₂ или железа. Полинейропатия и различные психоневрологические проявления, наличие других АИЗ в анамнезе также должны насторожить клинициста в отношении возможного наличия ХАГ, особенно у лиц женского пола.

Атрофия слизистой оболочки тела желудка как следствие аутоиммунного воспаления относится к предраковым изменениям и повышает риск развития аденокарциномы, а длительная гипо- и ахлоргидрия ассоциированы с повышением уровня гастрин в сыворотке крови – гормона, стимулирующего пролиферацию и гиперплазию ECL-клеток, что в свою очередь может способствовать развитию НЭО СОЖ. Внедрение и применение диагностических тестов, особенно в группе риска по отношению к ХАГ (лица женского пола с анемическим синдромом и/или наличием других АИЗ), необходимо для своевременного выявления данной категории больных с целью последующего динамического наблюдения и осуществления мер профилактики рака желудка и НЭО. ●

Литература

1. *Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C.A. et al.* Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V. Florence Consensus Report // *Gut*. 2017. Vol. 66. № 1. P. 6–30.
2. *Sugano K, Tack J, Kuipers E.J. et al.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // *Gut*. 2015. Vol. 64. № 9. P. 1353–1367.
3. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др.* Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018. Т. 28. № 1. С. 55–70.

4. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. Т. 138. № 2. С. 3–21.
5. Coati I, Fassan M, Farinati F et al. Autoimmune gastritis: pathologist's viewpoint // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21. № 42. P. 12179–12189.
6. Massironi S, Federica C, Roberta E.R. et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 168. № 5. P. 755–761.
7. Lenti M.V, Rugge M, Lahner E. et al. Autoimmune gastritis // Nat. Rev. Dis. Primers. 2020. Vol. 6. № 1. P. 56.
8. Livzan M.A, Gaus O.V, Mozgovoi S.I, Bordin D.S. Chronic autoimmune gastritis: modern diagnostic principles // Diagnostics (Basel). 2021. Vol. 11. № 11. P. 2113.
9. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60. № 3. С. 43–52.
10. Валитова Э.Р., Янова Т.И., Полякова В.В. и др. Современные представления об этиопатогенезе и лечении ахалазии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 28. С. 62–70.
11. Lahner E, Spoletini M, Buzzetti R. et al. HLA-DRB1*03 and DRB1*04 are associated with atrophic gastritis in an Italian population // Dig. Liver Dis. 2010. Vol. 42. № 12. P. 854–859.
12. Oksanen A.M., Haimila K.E., Rautelin H.I., Partanen J.A. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 3. P. 354–358.
13. Ungar B, Mathews J.D., Tait B.D., Cowling D.C. HLA-DR patterns in pernicious anaemia // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). 1981. Vol. 282. № 6266. P. 768–770.
14. Song H, Held M., Sandin S. et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009 // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 13. № 9. P. 1592–1600.
15. Вольнец Г.В. Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей // Детская гастроэнтерология. 2005. № 3. С. 33–37.
16. Youssefi M., Tafaghodi M., Farsiani H. et al. Helicobacter pylori infection and autoimmune diseases; is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2021. Vol. 54. № 3. P. 359–369.
17. Faller G., Kirchner T. Immunological and morphogenic basis of gastric mucosa atrophy and metaplasia // Virchows Arch. 2005. Vol. 446. № 1. P. 1–9.
18. D'Elis M.M., Appelmelk B.J., Amedei A. et al. Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry // Trends Mol. Med. 2004. Vol. 10. № 7. P. 316–323.
19. Claey's D., Faller G., Appelmelk B.J. et al. The gastric H⁺, K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy // Gastroenterology. 1998. Vol. 115. P. 340–347.
20. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Noto A. et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis // Acta Biomed. 2018. Vol. 89. № 8-S. P. 88–92.
21. Kalkan C., Soykan I. Differences between older and young patients with autoimmune gastritis // Geriatr. Gerontol. Int. 2017. Vol. 17. № 7. P. 1090–1095.
22. Massironi S., Zilli A., Elvevi A., Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective // Autoimmun. Rev. 2019. Vol. 18. № 3. P. 215–222.
23. Carabotti M., Lahner E., Esposito G. et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: a cross-sectional study // Medicine. 2017. Vol. 96. № 1. P. e5784.
24. Miceli E., Lenti M.V., Padula D. et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. № 7. P. 812–814.
25. Tenca A., Massironi S., Pugliese D. et al. Gastro-esophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring // Neurogastroenterol. Motil. 2016. Vol. 28. № 2. P. 274–280.
26. Yang G.T., Zhao H.Y., Kong Y. et al. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24. № 12. P. 1343–1352.
27. Devalia V., Hamilton M.S., Molloy A.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders // Br. J. Haematol. 2014. Vol. 166. № 4. P. 496–513.
28. Hershko C., Ronson A., Souroujon M. et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion // Blood. 2006. Vol. 107. № 4. P. 1673–1679.
29. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D., Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: a review // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 4. P. 563–572.
30. Hershko C., Hoffbrand A.V., Keret D. et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia // Haematologica. 2005. Vol. 90. № 5. P. 585–595.
31. Toh B.H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. № 4–5. P. 459–462.
32. Rusak E., Chobot A., Krzywicka A., Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies – diagnostic significance // Adv. Med. Sci. 2016. Vol. 61. № 2. P. 175–179.

33. Lahner E., Norman G.L., Severi C. et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. № 8. P. 2071–2079.
34. Bizzaro N., Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13. № 4–5. P. 565–568.
35. Antico A., Tampoia M., Villalta D. et al. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis // *Clin. Dev. Immunol.* 2012. Vol. 2012. P. 520970.
36. Lombardo L., Leto R., Molinaro G. et al. Prevalence of atrophic gastritis in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010. Vol. 48. № 9. P. 1327–1332.
37. Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L. et al. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints // *Scand. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 45. № 9. P. 1036–1041.
38. McNicholl A.G., Forné M., Barrio J. et al. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 26. № 9. P. 941–948.
39. Baudin E., Bidart J.M., Bachelot A. et al. Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. Suppl. 2. P. 79–82.
40. Zhang C., Huang Y., Long J. et al. Serum chromogranin A for the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its association with tumour expression // *Oncol. Lett.* 2019. Vol. 17. № 2. P. 1497–1504.
41. Wang Y.H., Yang Q.C., Lin Y. et al. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm // *Medicine.* 2014. Vol. 93. № 27. P. e247.
42. Tian T., Gao J., Li N. et al. Circulating chromogranin, A as a marker for monitoring clinical response in advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 5. P. e0154679.
43. Peracchi M., Gebbia C., Basilisco G. et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids // *Eur. J. Endocrinol.* 2005. Vol. 152. № 3. P. 443–448.
44. Massironi S., Fraquelli M., Paggi S. et al. Chromogranin A levels in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma // *Dig. Liver Dis.* 2009. Vol. 41. № 1. P. 31–35.
45. Kato M., Uedo N., Toth E. et al. Differences in image-enhanced endoscopic findings between Helicobacter pylori-associated and autoimmune gastritis // *Endosc. Int. Open.* 2021. Vol. 9. № 1. P. E22–E30.
46. Stolte M., Baumann K., Bethke B. et al. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands // *Z. Gastroenterol.* 1992. Vol. 30. № 10. P. 729–735.
47. Itsuno M., Watanabe H., Iwafuchi M. et al. Multiple carcinoids and endocrine cell micronests in type A gastritis. Their morphology, histogenesis, and natural history // *Cancer.* 1989. Vol. 63. № 5. P. 881–890.
48. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10). Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина, 2019.
49. Zullo A., Hassan C., Romiti A. et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: when, how and why // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 30–36.
50. Vannella L., Lahner E., Osborn J. et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31. № 9. P. 1042–1050.

Chronic Autoimmune Gastritis: Risk Factors, Clinical Manifestations and Diagnostic Principles

M.A. Livzan, PhD, Prof.¹, O.V. Gaus, PhD¹, S.I. Mozgovoij, PhD¹, N.A. Bodunova, PhD², T.I. Yanova², V.V. Polyakova², Y.V. Embutnieks, PhD², D.S. Bordin, PhD, Prof.^{2, 3, 4}

¹ Omsk State Medical University

² A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Tver State Medical University

Contact person: Dmytriy S. Bordin, d.bordin@mknc.ru

This publication summarizes and systematizes the data available in the literature on chronic autoimmune gastritis (CAG) in order to increase the awareness of specialists about the modern possibilities of diagnosing the disease, including in the early stages. Possible variants of the disease clinical manifestation include gastrointestinal, hematological (primarily, the formation of iron deficiency and B₁₂-deficiency anemia), as well as neurological. Patients with CAG are characterized by comorbidity with other autoimmune diseases. Presented the data on the most informative serological markers of the diagnosis of CAG, as well as laboratory tests to detect micronutrient deficiency, information about characteristic changes in the gastric mucosa and the prognosis of the disease. The diagnosis of CAG should be based on a multidisciplinary approach that combines a thorough analysis of patient complaints with a mandatory assessment of nutritional status, the results of serological, endoscopic and histological methods of research.

Key words: chronic autoimmune gastritis, atrophic gastritis, nutritional status, vitamin B₁₂ deficiency, megaloblastic anemia, neuroendocrine tumors, gastric adenocarcinoma