

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-112-119>

Аутоиммунный гастрит и рак желудка: оцениваем риски*

Губанова А. В.^{1,2}, Ливзан М. А.², Кролевец Т. С.², Мозговой С. И.², Рубцов В. А.², Степанченко М. А.²

¹ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская поликлиника № 8», (ул. Багратиона, д. 10, г. Омск, 644052, Омская область, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Россия, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.)

Для цитирования: Губанова А. В., Ливзан М. А., Кролевец Т. С., Мозговой С. И., Рубцов В. А., Степанченко М. А. Аутоиммунный гастрит и рак желудка: оцениваем риски. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 112–119. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-112-119

✉ Для переписки:

Губанова

Анастасия

Викторовна,

anasta589@rambler.ru

Губанова Анастасия Викторовна, врач — гастроэнтеролог, ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

Ливзан Мария Анатольевна, врач-гастроэнтеролог, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор

Кролевец Татьяна Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии

Рубцов Вячеслав Александрович, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии

Степанченко Мария Александровна, аспирант кафедры патологической анатомии

Резюме

* Рисунок 2

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. I).

Целью данной публикации является систематизация имеющихся данных о рисках развития рака желудка у пациентов с хроническим аутоиммунным гастритом, с демонстрацией клинического случая пациентки с хроническим аутоиммунным гастритом и нейроэндокринной опухолью желудка 1 типа.

Обсуждение: в статье рассмотрены риски рака желудка у пациентов с хроническим аутоиммунным гастритом. Приведен механизм формирования нейроэндокринной опухоли желудка 1 типа, ассоциированной с аутоиммунным гастритом. Разобран клинический пример, пациентки с длительным анамнезом диспепсии, наличием сопутствующих изменений в результатах лабораторных исследований, описан алгоритм диагностики аутоиммунного гастрита и ассоциированных с ним нейроэндокринных опухолей. Рассмотрены риски по развитию у пациентов с аутоиммунным гастритом грозного осложнения как аденокарцинома желудка.

Заключение: Хронический аутоиммунный гастрит относится к предраковым заболеваниям желудка, с прогрессирующей атрофией слизистой оболочки тела желудка, и ассоциированный с повышенным риском развития нейроэндокринной опухоли желудка 1 типа и аденокарциномы желудка. Пациенты с аутоиммунным гастритом нуждаются в динамическом амбулаторном наблюдении, с эндоскопическим контролем и оценкой степени и стадии гастрита по OLGA — system, с проведением иммуногистохимии для оценки рисков по раку желудка и своевременному осуществлению необходимых мер канцеропревенции.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, атрофия, нейроэндокринная опухоль желудка 1 типа, аденокарцинома желудка

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ILVNVD





Autoimmune gastritis and stomach cancer: assessing the risks*

A. V. Gubanova^{1,2}, M. A. Livzan², T. S. Krolevets², S. I. Mozgovoi², A. V. Rubtsov², M. A. Stepanchenko²

¹ City polyclinic No.8, (10, st. Bagration, Omsk, 644052, Russia)

² Omsk State Medical University, (12. st. Lenina, Omsk, 644099, Russia)

For citation: Gubanova A. V., Livzan M. A., Krolevets T. S., Mozgovoi S. I., Rubtsov A. V., Stepanchenko M. A. Autoimmune gastritis and stomach cancer: assessing the risks. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 112–119. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-112-119

✉ **Corresponding author:**

Anastasia V. Gubanova

anasta589@rambler.ru

Anastasia V. Gubanova, gastroenterologist, assistant of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000–0002–5989–6804

Maria A. Livzan, Corresponding Member Russian Academy of Sciences, D. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000–0002–6581–7017, Scopus Author ID: 24341682600

Tatyana S. Krolevets, gastroenterologist, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000–0002–7452–7230, Scopus Author ID: 56848263100, Researcher ID: AAP-7073–2021

Sergei I. Mozgovoi, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pathological Anatomy; ORCID: 0000–0001–7200–7082, Scopus Author ID: 8624132700, Researcher ID: M-6121–2016

Alexandr V. Rubtsov, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pathological Anatomy; ORCID: 0000–0003–1834–3629, Scopus Author ID: 57202421009

Maria A. Stepanchenko, postgraduate student of the Department of Pathological Anatomy; ORCID: 0000–0003–4225–7157, Researcher ID: GZG-4145–2022

Summary

* Figure 2 to the article – on the colored inset of the Journal (p. I).

The purpose of this publication is to systematize available data on the risks of developing stomach cancer in patients with a chronic autoimmune gastritis with a demonstration of the clinical case of a patient with a chronic autoimmune gastritis and a neuroendocrine gastric tumor of the type 1.

Discussion: the article discusses the risks of stomach cancer in patients with chronic autoimmune gastritis. A mechanism for the formation of a neuroendocrine gastric tumor of the type 1, associated with autoimmune gastritis, is given. A clinical example of a patient with a long history of dyspepsia, the presence of concomitant changes in the results of laboratory tests, describes an algorithm for diagnosis of autoimmune gastritis and associated neuroendocrine tumors. The risks of the development in patients with autoimmune gastritis of formidable complications as an adenocarcinoma of the stomach are considered.

Conclusion: Chronic autoimmune gastritis is a precancerous diseases of the stomach, with the progressive atrophy of the gastric body mucosa, and associated with an increased risk of developing neuroendocrine gastric tumor of the type 1 and adenocarcinoma of the stomach. Patients with autoimmune gastritis need dynamic outpatient observation, with endoscopic control and assessment of the degree and stage of gastritis in OLGA system, with immunogistochemistry to evaluate the risks of stomach cancer and timely implementation of the necessary measures of carcinopreption.

Keywords: autoimmune gastritis, atrophy, neuroendocrine gastric tumor type 1, adenocarcinoma of the stomach

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

По статическим данным, рак желудка сохраняет ведущие позиции среди онкологических заболеваний во всем мире. Во всем мире по-прежнему ежегодно регистрируется более 700 000 смертей, связанных с раком желудка, и более 80% летальных исходов, ассоциировано с распространенным раком желудка и рецидивом заболевания в течение 1 года после постановки диагноза [1]. Зачастую диагноз устанавливается на поздних стадиях, когда единственным выходом терапии является проведение

объемных хирургических вмешательств и курсов полихимиотерапии [2].

Большое внимание отечественных и зарубежных исследователей уделяется инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), относящейся к канцерогенам 1 группы, как основного этиологического фактора риска по раку желудка. В то же время, есть и другие этиологические факторы хронического гастрита, наличие которых способно увеличить риск развития рака желудка. Одним из них

является хронический аутоиммунный гастрит (ХАГ). В ходе многолетних наблюдений было выявлено, что риск развития карцином и аденокарциномы у пациентов с ХАГ в 2–4 раза выше, чем в популяции [3].

Целью данной публикации является систематизация имеющихся данных о рисках развития рака желудка у пациентов с ХАГ с демонстрацией клинического случая пациентки с ХАГ и нейроэндокринной опухолью желудка 1 типа.

Рисунок 1 А – функция гастрина при сохранной слизистой оболочке желудка.

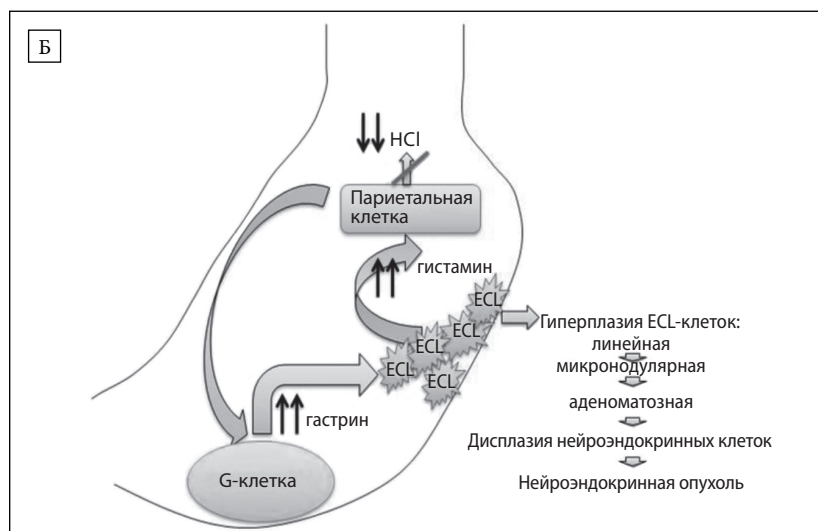
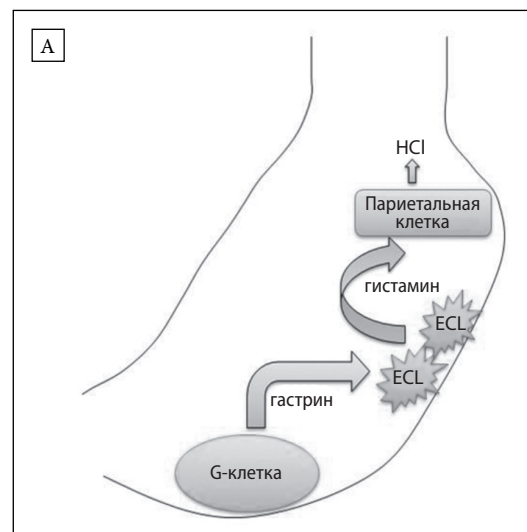
Б – снижение количества париетальных клеток при хроническом аутоиммунном гастрите.

Гипохлоридрия, гипергастринемия, приводящая к гиперплазии ECL-клеток, увеличивая риск образования НЭО.

Figure 1. A – Function of gastrin on normal gastric mucosa.

B – Defective parietal cells in a patient with chronic autoimmune gastritis.

Hypochlorhydria, hypergastrinemia, resulting in ECL hyperplasia, increasing the risk of the formation of neuroendocrine gastric tumor.



Аутоиммунный гастрит – хроническое аутоиммунное заболевание, с поражением тела и дна желудка, характеризующееся иммунным ответом, направленным на париетальные клетки и внутренний фактор [4]. Распространенность ХАГ в популяции составляет от 1 до 8% [5], чаще встречается у женщин, в сравнении с мужчинами, в соотношении 3:1.

В аспекте рассматриваемого вопроса о рисках канцерогенеза в условиях аутоиммунного воспаления слизистой оболочки желудка принципиально выделить два вектора, первый из которых направлен на формирование нейроэндокринных опухолей, а второй – направлен на реализацию концепции от воспаления к раку, описанного в каскаде P. Correa.

Для ХАГ характерно развитие атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, которое сопровождается снижением количества париетальных клеток, а, следовательно, приводит

к снижению секреции соляной кислоты. В ответ на данное состояние происходит гиперплазия G – клеток, и секреция гастрина возрастает. В виду наличия рецепторов к гастрину, в том числе и на энтерохромаффиноподобных клетках (ECL – клетки), прогрессирующая гипо- и ахлоргидрия ведут к гиперплазии данных клеток (рис. 1).

Выделяют следующие формы гиперплазии ECL – клеток слизистой оболочки желудка [6, 7]:

1. Простая диффузная гиперплазия. Характеризуется более чем двукратным увеличением популяции ECL-клеток. Диагностика сложна из-за отсутствия четких количественных критериев.
2. Линейная гиперплазия. Наличие в одном поле зрения как минимум двух групп линейно расположенных нейроэндокринных клеток, состоящих из 5 и более клеток. Обычно изменения диагностируют в области шейки желез.

3. Микронодулярная гиперплазия. Наличие кластера клеток, контактирующих с базальной мембраной, но не превышающего диаметра железы, диаметром до 150 мкм или же аналогичный кластер, расположенный свободно в собственной пластинке слизистой оболочки
4. Аденоматозная (аденоматоидная) гиперплазия. Наличие агрегата из 5 и более кластеров.
5. Дисплазия нейроэндокринных клеток. Сливающиеся кластеры диаметров более 150 мкм, но менее 500 мкм.
6. Нейроэндокринная неоплазия (высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль, карциноид). Узловое образование, превышающее 500 мкм (0,5 мм) в наибольшем измерении с распространением в подслизистый слой. При этом, для образований в пределах от 0,5 мм до 5 мм может использоваться термин микрокарциноид.

Диагностические критерии оценки типа нейроэндокринных опухолей (НЭО), градирования по степени злокачественности оцениваются отдельно в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [8].

Ряд кофакторов обсуждаются в качестве предпосылки к развитию НЭО у пациентов с ХАГ: генетические мутации, факторы роста, бактериальные инфекции, которые могут влиять на механизмы клеточной гибели (апоптоз, аутофагия), пролиферации и дифференцировки [9].

Описаны три типа НЭО, каждый из которых отличается факторами риска, клинической картиной, и тактикой введения. От 70 до 80% НЭО

представляют собой НЭО типа 1, которые обычно клинически бессимптомны и тесно связаны с ХАГ.

Около 65–75% НЭО типа 1 встречаются у женщин [10]. Ввиду того, что четкие клинические проявления ХАГ отсутствуют, диагностика данного заболевания зачастую запаздывает. Заподозрить ХАГ и НЭО типа 1 чаще можно при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в связи с наличием у пациента диспепсических жалоб или анемии неясного генеза, дефицита железа и витамина В 12. При эндоскопии НЭО типа 1 имеют вид полипов слизистой оболочки тела или дна желудка, чаще множественные, мелкие (< 1 см), с мультицентричным ростом, с углублениями или изъязвлениями в центре [11]. НЭО типа 1, как правило, являются доброкачественными поражениями с 5-летней выживаемостью в 96% и 10-летней выживаемостью в 74%, что не отличается от общей популяции того же возраста [12]. Существуют данные о том, что НЭО типа 1 в значительной степени связаны с пернициозной анемией, так в одном исследовании сообщалось о 13-кратном повышении риска НЭО типа у пациентов с пернициозной анемией у пациентов с ХАГ [13]. Злокачественный потенциал НЭО типа 1 зависит от размеров опухоли, глубины ее инвазии, при этом мультицентричность напрямую не коррелирует с вероятностью появления метастазов [14]. При наличии метастазов 5-летняя выживаемость составляет обычно 50–60% и не превышает 75% [15]. Таким образом, пациенты с ХАГ и развитием атрофических изменений в слизистой оболочке тела и дна желудка составляют основную группу риска в отношении развития НЭО типа 1.

Клинический пример

Пациентка М., 1968 года рождения, обратилась на амбулаторный прием с жалобами на эпизодические боли в левом подреберье, без четкой связи с приемом пищи, тяжесть, ощущение переполнения в эпигастрии после небольшого приема пищи, отрыжку воздухом, ухудшение общего самочувствия (общая слабость, повышенная утомляемость), онемение пальцев рук. Аппетит сохранен. Вес снизился на 5 кг в течение 6 месяцев. Стул ежедневный, оформленный, более, чем в четверти случаев плотный и с натуживанием, без патологических примесей.

Из анамнеза заболевания известно, что жалобы на тяжесть, дискомфорт в эпигастральной области после приема пищи, отрыжка воздухом после приема пищи беспокоят пациентку с юности. Эпизодически обращалась на прием к участковому врачу по месту жительства, курсами принимала назначенные препараты (прокинетики, ингибиторы протонной помпы) с положительным эффектом, симптомы диспепсии купировались, но на непродолжительное время. Со слов пациентки известно, что неоднократно выполнялось ЭГДС, где описывались полипы в теле желудка, однако гистологическое исследование полипов не проводилось. Неоднократно обследовалась на наличие инфекции H. Pylori, результат был отрицательный. В общем анализе крови ситуационно отмечалось снижение

уровня гемоглобина и эритроцитов, в связи с чем, курсами принимала препараты железа, без дополнительного обследования. В течение последних 6 месяцев пациентка стала отмечать жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, снижение массы тела на 5 кг при сохранности аппетита и полноценности ежедневного рациона. Терапевтом по месту жительства была направлена на ЭГДС, где в средней трети тела по большой кривизне было выявлено эпителиальное образование 5*5 мм на уровне слизистой ярко-красного цвета с четкими границами. По данным гистологического исследования из образования – морфологические признаки опухоли неясного гистогенеза, вероятно нейроэндокринного характера. Для верификации диагноза пациентка была направлена на консультацию к гастроэнтерологу.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась в Омской области. Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания отрицает. Оперативные вмешательства отрицает. Аллергологический, наследственный анамнезы не отягощены. Наблюдается у ревматолога с диагнозом – двусторонний гонартроз, остеопения Т = – 2,3, по поводу которого принимает оссеин-гидроксипатитное соединение, курсами хондропротекторы. Также отмечается наличие узлов, без морфологической верификации, эутиреоз.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Рост 165 см, Вес 53.6 кг. ИМТ 19.6 кг/м² – нормальная масса тела. Кожные покровы бледно-розового цвета, умеренной влажности, с множественными мелкими до 2 мм в диаметре рубиновыми пятнами на передней поверхности живота. Видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Лимфатические узлы не пальпируются. Периферических отеков нет. Склеры обычной окраски. Грудная клетка симметричная, неправильной формы, кифосколиотическая. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 66 в минуту. Язык влажный, обложен белым налетом у корня языка. Живот правильной формы, симметричный, участвует в акте дыхания, при глубокой пальпации болезненный в эпигастриальной области, в левом подреберье, в мезогастррии. Симптомы желчного пузыря: отрицательные. Печень у края реберной дуги, край гладкий, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При дообследовании, в общем анализе крови была выявлена гипохромная микроцитарная анемия легкой степени тяжести, в биохимическом анализе крови отмечалось снижение уровня сывороточного железа до 7.6 мкмоль/л (референсные значения 10,7–32,2 мкмоль/л), витамина В12–72 пг/мл. (референсные значения 180–914 пг/мл), витамина Д – 24 нг/мл. (референсные значения более 30 нг/мл). ферритин и фолиевая кислота в пределах референсных значений. В виду того, что ранее пациентка не получала антигеликобактерную терапию, для верификации *H. pylori* было рекомендовано исследование антител к *H. pylori* Ig G [16], результат – 0,5 МЕ/мл (референсные значения менее 0,9 – не обнаружено). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости – диффузные изменения в поджелудочной железе. С учетом наличия анемии, пациентке было рекомендовано пройти колоноскопию, по результатам которой была осмотрена вся толстая кишка, патологии не выявлено. Согласно клиническим рекомендациям [17] при всех типах нейроэндокринных образований показано определение уровня хромогранина А в сыворотки крови, у нашей пациентки данный показатель был повышен 496,9 мкг/л (референсные значения менее 100).

Важной частью диагностики аутоиммунного гастрита является серологическое исследование: увеличение в сыворотке антител (IgG) к париетальным клеткам, клинически сопровождается умеренной или выраженной секреторной недостаточностью; антител (IgG) к внутреннему фактору Кастла, что клинически манифестирует гиперхромной В12-дефицитной анемией; снижение уровня пепсиногена I, увеличение значений гастрин – 17 в исходе функциональной гиперплазии антральных G-клеток [18]. Уровень антител к париетальным клеткам желудка у пациентки был обнаружен в диагностически-значимом титре (1:1280 при норме 1:40), уровень антител к внутреннему фактору Кастла был в пределах референсных значений.

В виду необходимости проведения иммуногистохимии (ИГХ) биоптатов слизистой оболочки желудка из образований пациентке было рекомендовано повторное проведение ЭГДС аппаратом экспертного класса в узком спектре (NBI) в режиме близкого фокуса с забором материала из эпителиального образования и по OLGA-system. По данным исследования слизистая во всех отделах резко истончена, сосудистый рисунок прослеживается, максимальная выраженность атрофии в проксимальных отделах желудка, в средней трети тела по большой кривизне визуализируется полиповидное образование полукруглой формы до 5 мм, слизистая над ним гиперемирована, рыхлая, при осмотре в режиме NBI видна разнокалиберность ямочного рисунка, признаков дисплазии не отмечается. Тест-система Biohit *H. pylori* UFT300 (quick test) – отрицателен. Заключение: Эндоскопические признаки атрофического гастрита с тотальным поражением желудка, преимущественная выраженность атрофии в проксимальных отделах желудка. Эпителиальное образование тела желудка, тип 0-Is. (рис. 2 на цветной вклейке). По данным гистологического исследования – хронический гастрит с доминированием поражения желез тела желудка. OLGA system: Стадия III, степень III. При гистобактериоскопии *H. pylori* – колонизация не выявлена. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки обнаруживают выраженную экспрессию Synaptophysin, CD56, NSE. Экспрессия маркера пролиферации Ki 67 около 5%. Морфологическая картина соответствует высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли G1, тип I.

Таким образом, пациентке был выставлен окончательный диагноз:

Основной: Нейроэндокринная опухоль желудка 1 –го типа.

Фоновое: Хронический аутоиммунный гастрит, *H. pylori* – негативный, стадия III, степень III.

Осложнения основного: Хроническая анемия смешанного генеза (железодефицитная, В12-дефицитная), легкой степени. Недостаточность витамина Д.

Сопутствующая патология: Локализованный первичный остеоартроз. Двусторонний гонартроз, Rh – стадия I. ФН 0. Остеопения Т – 2,3. Узлы щитовидной железы. Эутиреоз.

Важно отметить, что у пациентов с ХАГ наряду с риском формирования НЭО, также существует риск развития аденокарциномы желудка. Общая годовая заболеваемость аденокарциномой желудка у пациентов с ХАГ с факторами риска, включающими продолжительность заболевания, тяжесть атрофии, наличие пернициозной анемии и возраст старше 50 лет остается менее 1% [19]. Имеются данные, что пернициозная анемия, развивающаяся у пациентов с ХАГ, ассоциирована с увеличением вероятности развития аденокарциномы желудка (отношение шансов (OR): 2,18, 95% доверительный интервал [ДИ]: 1,94–2,45) и рака желудка (OR: 11,43; 95% ДИ: 8,90–14,69). Несколько одноцентровых исследований свидетельствуют о повышенном риске как аденокарциномы желудка, так и НЭО типа 1, с частотой примерно 1,4% на человека

в год у пациентов, включенных в наблюдение [20]. Было проведено несколько исследований «случай–контроль» и когортных исследований, подтверждающих этот повышенный риск; при этом возможно, что риск был недооценен, учитывая неоднородность терминологии и отсутствия четких алгоритмов диагностики ХАГ. Так, в исследовании, проведенном в Швеции среди 21 265 пациентов, госпитализированных с В12-дефицитной анемией, за которым наблюдали в среднем 7,1 года, сообщалось о стандартизированном уровне заболеваемости аденокарциномой желудка 2,4% (95% ДИ: 2,1–2,7) НЭО – 26,4% (95% ДИ: 14,8–43,5) [21]. Недавний метаанализ, который включал 14 исследований и 2688 пациентов, показал, что пернициозная анемия была ассоциирована с повышением риска рака желудка в 2,84 раза (95% ДИ 2,30–3,50) по сравнению с пациентами без таковой. Другой мета-анализ, который включал 27 исследований и 22 417 пациентов, сообщил, что подобная анемия приводила к 6,8-кратному (95% ДИ: 2,6–18,1) относительному риску развития рака желудка [22].

Важную роль в развитии аденокарциномы желудка при ХАГ играет инфицирование *H. pylori*, или наличие ее в анамнезе [23]. Само по себе существование *H. pylori*-индуцированного воспаления может приводить к развитию рака желудка, а при сочетании с аутоиммунным гастритом, этот риск увеличивается в несколько раз. Канцерогенез в слизистой оболочке желудка четко отражает каскад эволюции хронического гастрита Р. Correa: хроническое воспаление, нарушение клеточного обновления слизистой оболочки в форме кишечной метаплазии, атрофия, дисплазия эпителия (интраэпителиальная неоплазия) и аденокарцинома [24]. В результате нормальная структура слизистой оболочки значительно нарушается, а учитывая зону ее поражения при ХАГ – тело желудка – атрофические изменения появляются на значительной площади [25]. Для ХАГ также характерно появление в теле желудка пилорической метаплазии, напоминающей клетки желез антрального отдела и пилорического канала. Это вид метаплазии может трансформироваться в кишечную метаплазию или подвергаться малигнизации, создавая клон опухолевых клеток [26].

Важной терапевтической стратегией у пациентов с ХАГ является выявление и последующее лечение инфекции *H. pylori*, в связи с сопутствующими рисками. Эрадикационная терапия у этой категории пациентов ассоциируется с уменьшением активности и выраженности гастрита и в 80% случаев обеспечивает отсутствие прогрессирования атрофии слизистой оболочки желудка при наблюдении на протяжении 2 лет [27].

По данным М. Rugge [28] с коллегами, наблюдавших 211 пациентов с ХАГ за период 2002 по 2020 г, с отрицательным статусом по *H. pylori*, в том числе с исключением *H. pylori* в анамнезе, пришли к выводу, что воспаление и атрофия, ограниченные телом желудка, практически не имеют повышенного риска развития по развитию рака желудка по сравнению с общей популяцией. В течение периода

исследования не было выявлено ни одного случая инвазивных злокачественных новообразований желудка. У 6 человек были диагностированы полиповидные образования, которые гистологически были расценены как интраэпителиальная неоплазия желудка низкой степени. У наблюдаемых пациентов не было выявлено ни интраэпителиальной неоплазии желудка высокой степени, ни инвазивного рака желудка в течение периода наблюдения, эквивалентного 10541 человеку – лет.

Стратификация риска развития рака желудка, кроме диагностики инфекции *H. pylori*, включает оценку морфологических изменений слизистой оболочки желудка по системе Operative Link for Gastritis Assessment of Atrophic Gastritis (OLGA), предложенной международной группой экспертов в 2008 г. Стадия гастрита является маркером индивидуального риска развития рака желудка. У пациентов с III–IV стадией хронического гастрита риск рака желудка возрастает в 5–6 раз. Итальянские исследователи продемонстрировали при проспективном наблюдении 282 пациентов с ХАГ в период с 2000 по 2018 годы, что наличие пернициозной анемии и количественные изменения серологических биомаркеров (антител, хромогранина А) не были ассоциированы с гистологической прогрессией, в том числе наличием воспаления, развитием дисплазии и неоплазии. Однако авторы отметили, что риск развития рака желудка ассоциирован с тяжестью атрофии и площадью поражения слизистой оболочки [29].

В 2019 году руководство по лечению эпителиальных предраковых состояний и поражений желудка (MAPS II) обновило свои рекомендации по диагностике и лечению пациентов с метаплазией кишечника и атрофическим гастритом. Эндоскопическое наблюдение рекомендовано каждые 3–5 лет для оценки эпителиальной дисплазии, карциноидных опухолей и аденокарциномы желудка у пациентов с ХАГ. Согласно руководящим принципам MAPS II, в текущей литературе недостаточно доказательств, для оценки риска карциномы при аутоиммунном поражении. Но неоспоримы доказательства необходимости эрадикационной терапии у всех пациентов с неатрофическим хроническим гастритом и ХАГ [30]. Экспертный комитет Российской гастроэнтерологической ассоциации в рекомендациях по ведению взрослых пациентов с хроническим гастритом и дуоденитом также предписывает выполнение эрадикации при обнаружении инфекции *H. pylori* при наличии гастрита, особенно атрофического. Согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. No 173н диспансерное наблюдение при хроническом атрофическом фундальном и мультифокальном гастрите предусматривает прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога 1 раз в год, прием (осмотр, консультация) врача-онколога по медицинским показаниям с контролем морфологических изменений по данным высокоточной ЭГДС с биопсией. Рекомендуемый интервал эндоскопического наблюдения определен как 1 раз в 1–2 года [31, 32].

Заключение

ХАГ относится к предраковым заболеваниям желудка, с прогрессирующей атрофией слизистой оболочки тела желудка, и ассоциированный с повышенным риском развития НЭО типа 1 и аденокарциномы желудка. Пациенты с ХАГ нуждаются в динамическом амбулаторном наблюдении с эндоскопическим контролем и оценкой

степени и стадии гастрита по OLGA – system, а также проведением ИГХ с целью верификации полипвидных образований и раннего выявления нейроэндокринных и эпителиальных опухолей с целью оценки рисков по раку желудка и своевременному осуществлению необходимых мер канцеропревенции.

Литература | References

- Gomceli I, Demiriz B, Tez M. Gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(37): 5164–5170. doi: 10.3748/wjg.v18.i37.5164.
- Losik Ye.A., Ivashkin V. T. Autoimmune gastritis: pathogenesis and risk factors for malignant transformation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(5):81–5 (In Rus.).
Лосик Е. А., Ивашкин В. Т. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(5): 81–5.
- Hemminki K, Liu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune disease and subsequent digestive tract cancer by histology. *Ann Oncol*. 2012 Apr; 23 (4): 927–33. doi: 10.1093/annonc/mdr333.
- Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017 Jan 28;23(4): 563–572. doi: 10.3748/wjg.v23.i4.563.
- Toh B. H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May; 13 (4–5): 459–62. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.048.
- La Rosa, S., Vanoli, A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *J Clin Pathol*. 2014 Nov; 67(11):938–48. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202515.
- Cockburn, A.N., Morgan, C.J., Genta, R, M. Neuroendocrine proliferations of the stomach: a pragmatic approach for the perplexed pathologist. *Adv Anat Pathol*. 2013 May;20(3):148–57. doi: 10.1097/PAP.0b013e31828d185d.
- Rindi G., Klimstra D.S., Abedi-Ardekani B., Asa S. L. et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol*. 2018;31(12):1770–86. doi: 10.1038/s41379-018-0110-y.
- Germain M., Slack R. S. MCL-1 regulates the balance between autophagy and apoptosis. *Autophagy*. 2011;7(5):549–51. doi: 10.4161/auto.7.5.15098.
- Dakin GF, Warner RR, Pomp A, Salky B, Inabnet WB. Presentation, treatment, and outcome of type 1 gastric carcinoid tumors. *J Surg Oncol*. 2006 Apr 1;93(5):368–72. doi: 10.1002/jso.20468.
- Nehme F., Rowe K., Palko W. et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13:299–307. doi: 10.1007/s12328-019-01074-7.
- Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg*. 2005 Jul; 242(1):64–73. doi: 10.1097/01.sla.0000167862.52309.7d.
- Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, Nyren O, Blot WJ, Ekblom A, Fraumeni JF Jr. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3):745–50. doi: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3<745.
- Alekberzade A.V., Krylov N.N., Lipnitskiĭ E. M., et al. Gastric neuroendocrine tumors. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova*. 2019; (12):111–120. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia2019121111.
Алекберзаде А. В., Крылов Н. Н., Липницкий Е. М. и соавт. Нейроэндокринные опухоли желудка. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2019;(12):111–120. doi: 10.17116/hirurgia2019121111.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 23–32. doi: 10.1046/j.1572-0241.2003.04027.x.
- Alekseenko S. A., Bagdasaryan A. A., Bakulin I. G., et al. Brief algorithms for managing patients at the stage of primary health care. Manual for physicians. Moscow, 2019. (in Russ.)
Алексеев С. А., Багдасарян А. А., Бакулин И. Г., и др. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико- санитарной помощи. Пособие для врачей- терапевтов. Москва, 2019.
- Bohjan V. Ju., Bel'cevic 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. Approved at the Board meeting of the Association of Oncologists of Russia. Moscow; 2014. 28 p. (In Russ.)
Бохян В. Ю., Бельцевич Д. Г., Вашакмадзе Л. А. и др. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей. Общероссийский союз общественных объединений. Ассоциация онкологов России. Утверждено на Заседании правления Ассоциации онкологов России. Москва; 2014:28.
- Mozgovoi S. I., Livzan M. A., Krolevets T. S., Shiman-skaya A. G. Neuroendocrine tumour as a diagnostic and prognostic criterion for autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(6): 49–59. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59.
Мозговой С. И., Ливзан М. А., Кролевец Т. С., Шиманская А. Г. Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (6): 49–59. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59
- Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C, Miglione M, Delle Fave G, Annibale B. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 May;31(9):1042–50. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04268.x.

20. Mahmud N, Stashek K, Katona BW, et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):67–72. doi:10.20524/aog.2018.0325.
21. Ye W, Nyrén O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut*. 2003;52(7):938–941. doi:10.1136/gut.52.7.938
22. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211038771. Published 2021 Aug 31. doi:10.1177/17562848211038771.
23. Livzan M. A., Kononov A. V., Mozgovoy S. I. Eks-khelikobakternyĭ gastrit: neologizm ili klinicheskaia real'nost' [Ex-Helicobacter gastritis: is it a neologism or clinical reality?]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2004;(5):55–9, 148. (in Russ.) PMID: 15770862.

Ливзан М. А., Кононов А. В., Мозговой С. И. Экс-хеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004;(5): 115–123.
24. Correa P, Haenszel W, Cuello C., et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975;2(7924): 58–60. doi:10.1016/s0140–6736(75)90498–5.
25. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012 Jan;13(1):2–9. doi: 10.1111/j.1751–2980.2011.00550.x.
26. Goldenring J. R., Mills J. C. Cellular Plasticity, Re programming, and Regeneration: Metaplasia in the Stomach and Beyond. *Gastroenterology*. 2022; 162(2): 415–430. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.036.
27. 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. (In Russ.) doi: 110.26442/20751753.2020.8.200037.

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.
28. Goldenring J. No *H. pylori*, no adenocarcinoma for patients with autoimmune gastritis. *Gut*. 2023 Jan; 72(1): 1–2. doi: 10.1136/gutjnl-2022–328068.
29. Miceli E, Vanoli A, Lenti MV, et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(11–12):1172–1180. doi:10.1111/apt.15540.
30. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1325–1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.
31. Ivashkin V. T., Maev I. V., Lapina T. L. et al Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–4–70–99.

Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–4–70–99.
32. Drapkina O. M., Drozdova L. Y., Avdeev S. N. et al. The outpatient medical care in patients with chronic diseases under dispensary supervision in the conditions of the COVID-19 pandemic. Temporary guidelines. Version 2. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3172. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2021–3172.

Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Авдеев С. Н. и соавт. Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащим диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 2. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3172. doi: 10.15829/1728–8800–2021–3172.

К статье

Аутоиммунный гастрит и рак желудка: оцениваем риски (стр. 112–119)

To article

Autoimmune gastritis and stomach cancer: assessing the risks (p. 112–119)

Рисунок 2. Эндоскопическое изображение НЭО тип 1.
Figure 2. Endoscopic image of neuroendocrine gastric tumor of the type 1

