

# Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита

Е. А. Лосик, Л. С. Селиванова, М. Ю. Коньков, Т. Л. Лапина, А. С. Тертычный, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

## Morphological features of autoimmune gastritis

Ye. A. Losik, L. S. Selivanova, M. Yu. Konkov, T. L. Lapina, A. S. Tertychnyi, V. T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

**Цель исследования.** Оценить наличие классических морфологических признаков аутоиммунного гастрита (АИГ) у пациентов с высоким титром антител к париетальным клеткам.

**Материал и методы.** В исследование было включено 15 больных (3 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 28 до 72 лет. Клинические проявления в исследуемой группе варьировали и включали как тяжелую В<sub>12</sub>-дефицитную анемию, так и нормальные показатели уровня пепсиногена I, гастрин-17, цианокобаламина. У 4 пациентов была выявлена инфекция *Helicobacter pylori*. Во всех случаях во время проведения эзофагогастродуоденоскопии были выполнены множественные биопсии в соответствии с рекомендациями Российского общества патологоанатомов. Биоптаты обрабатывали по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

**Результаты.** Классических проявлений АИГ в виде атрофии слизистой оболочки тела желудка и кишечной метаплазии не было обнаружено. Явления слабо выраженного воспаления в теле желудка отмечены у 6 больных. У 4 пациентов взятые биоптаты не имели воспалительных или атрофических изменений. Единственной обнаруживае-

**Aim of investigation.** To estimate presence of classical morphological signs of *autoimmune gastritis* (AIH) in patients with high titer of antiparietal cells antibodies.

**Material and methods.** Overall 15 patients (3 men and 12 women, 28 to 72 years old) have been included in original study. Clinical symptoms in the study group varied and included both severe B<sub>12</sub>-deficient anemia and normal levels of pepsinogen I, gastrin-17 and cyanocobalamine. In 4 patients *Helicobacter pylori* infection has been detected. According to guidelines of the Russian Society of Pathologists in all cases multiple biopsies have been taken at esophagogastroduodenoscopy. Biopsy specimens were processed by the standard technique, sections were stained by hematoxyline and eosine.

**Results.** Classical signs of AIH i.e. atrophy of mucosa of body of the stomach and intestinal metaplasia were not revealed. The signs of feeble inflammation in body of the stomach were found in 6 patients. In 4 cases biopsy specimens had no inflammatory or atrophic changes. Pseudo-hypertrophy of parietal cells was the unique morphological feature found out in these cases.

At all patients involvement of antral region of the stomach was marked. Atrophic gastritis with intestinal metaplasia was diagnosed in 4 patients. In 3 cases

Лосик Екатерина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Losik Yekaterina A. — post-graduate student of chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Селиванова Лилия Сергеевна — аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Selivanova Liliya S. — post-graduate student of chair of pathological anatomy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

мой в этих случаях морфологической особенностью была псевдогипертрофия париетальных клеток.

У всех больных отмечено поражение антрального отдела желудка. Атрофический гастрит с кишечной метаплазией диагностирован у 4 пациентов. В 3 случаях выявлен очаговый неметапластический вариант атрофического гастрита, в остальных – поверхностный гастрит с признаками активности у 4 больных. *H. pylori* при этом морфологически обнаружен не был.

**Заключение.** В нашем исследовании у пациентов с АИГ метапластических атрофических изменений в теле желудка не найдено, а неметапластическая атрофия носила очаговый характер. Псевдогипертрофия париетальных клеток, а также расширение просвета главных желез могут быть наиболее ранними и единственными обнаруживаемыми в биоптатах изменениями. Поражение антрального отдела выявлено у всех пациентов, в 4 случаях оно было связано с наличием инфекции *H. pylori* в момент исследования. Таким образом, диагноз АИГ основывался преимущественно на результатах обнаружения в сыворотке крови повышенного уровня антител к париетальным клеткам желудка.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гастрит, *H. pylori*, антитела к париетальным клеткам, псевдогипертрофия париетальных клеток

non-metaplastic variant of patchy atrophic gastritis was present, the rest revealed superficial gastritis with signs of activity in 4 cases. No *H. pylori* was found out morphologically.

**Conclusion.** In our investigation in patients with AIG no metaplastic atrophic lesions was found in body of the stomach, while metaplastic atrophy had patchy pattern. The pseudo-hypertrophy of parietal cells as well as dilation of main glands lumen can be the earliest and unique sign found in biopsy specimens. Involvement of antral region was revealed in all patients, in 4 cases it has been related to presence of *H. pylori* infection at the moment of investigation. Thus, the diagnosis of AIG was based mainly on elevated level antiparietal cells antibodies at blood serum test.

**Key words:** autoimmune gastritis, *H. pylori*, antiparietal cells antibodies, pseudo-hypertrophy of parietal cells

В большинстве руководств по лечению и диагностике заболеваний органов желудочно-кишечного тракта *аутоиммунному гастриту* (АИГ) уделяется мало внимания. Обычно указывается на крайне низкую частоту АИГ, его предраковый потенциал, а также на характерное формирование  $B_{12}$ -дефицитной анемии на фоне атрофии слизистой оболочки тела желудка [3]. При серологическом исследовании у пациентов с АИГ выявляются антитела к париетальным клеткам желудка либо (что встречается гораздо реже) к внутреннему фактору. Характерными морфологическими проявлениями АИГ выступает метапластическая атрофия слизистой оболочки тела желудка при отсутствии изменений в антральном отделе [5, 12].

Активное изучение АИГ началось с появлением результатов исследований P. Sipponen и M. Stolte с соавт. в конце XX века [5, 10, 12]. В дальнейшем были выявлены особенности морфологической картины и корреляция атрофических изменений с сывороточным уровнем пепсиногена I [2], оценивалась динамика скорости атрофии слизистой оболочки [11] и предраковый потенциал [6, 7].

В последнее время в зарубежной литературе появляется все больше публикаций, которые заставляют пересмотреть сложившиеся стереотипы в отношении этого заболевания. Так, было показано, что частота АИГ гораздо выше, а его морфологические проявления могут достаточно сильно варьировать [5, 12, 13].

Для оценки стадии хронического гастрита и степени атрофических изменений слизистой оболочки желудка была создана система OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) [9]. Согласно протоколу OLGA, необходимо выполнить множественную биопсию слизистой различных отделов желудка: большая кривизна антрального отдела, малая кривизна антрального отдела, угол желудка, малая кривизна тела желудка и большая кривизна тела желудка (рис. 1).

**Цель** исследования состояла в оценке наличия классических морфологических признаков АИГ у пациентов с высоким титром антител к париетальным клеткам.

### Материал и методы исследования

В исследование было включено 15 больных (3 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 28 до 72 лет. У всех пациентов в сыворотке крови выявлен повышенный уровень антител к париетальным клеткам желудка методом ELISA. Клинические проявления в исследуемой группе варьировали и включали как тяжелую  $B_{12}$ -дефицитную анемию, так и нормальные показатели уровня пепсиногена I, гастрин-17, цианокобаламина. У 4 пациентов выявлена инфекция *H. pylori*.

Во всех случаях во время эзофагогастродуоденоскопии были выполнены множественные биопсии — из антрального отдела, из области малой и большой кривизны, а также из тела (дна)

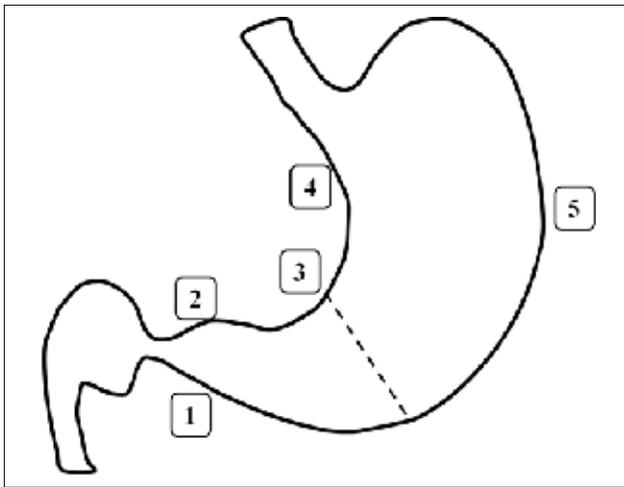


Рис. 1. Схема забора материала для оценки стадии хронического гастрита и степени атрофических изменений слизистой оболочки желудка по системе OLGA

1 – большая кривизна антрального отдела, 2 – малая кривизна антрального отдела, 3 – угол желудка, 4 – малая кривизна тела желудка, 5 – большая кривизна тела желудка

и угла желудка. Данный протокол выбран в соответствии с рекомендациями Российского общества патологоанатомов [1]. Биоптаты обрабатывали по общепринятой методике. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

## Результаты исследования

Классические проявления поражения слизистой оболочки тела желудка с атрофией и признаки кишечной метаплазии не были обнаружены у обследуемых больных. Воспаление в теле желудка отмечено у 6 человек: клеточный инфильтрат локализовался в фовеолярном слое и носил слабо выраженный характер (рис. 2). У 3 из этих пациентов процесс носил очаговый характер и захватывал не только поверхностные, но и глубокие отделы железистого слоя, отмечалось формирование лимфоидных скоплений, что приводило к уменьшению содержания желез – формально эти изменения можно было расценить как начальные минимальные проявления убыли желез или начало атрофических изменений. Во всех случаях указанные нарушения не сопровождалось повреждением эпителия желез или наличием лейкоцитов в составе клеточного инфильтрата, т. е. не имели признаков активности.

В 4 наблюдениях биоптаты тела желудка не имели воспалительных или атрофических изменений. Единственной обнаруживаемой в этих случаях морфологической особенностью было очаговое увеличение в размерах париетальных клеток с незначительным расширением просвета желез,

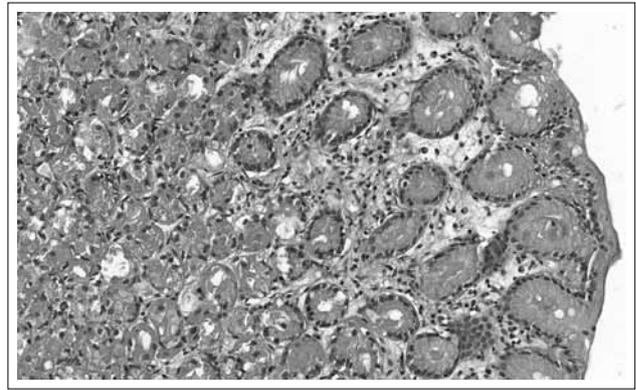


Рис. 2. Слабо выраженный поверхностный хронический гастрит тела желудка. Клеточный инфильтрат локализуется в фовеолярном слое и носит слабо выраженный характер. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

в который вдавались увеличенные в размерах апикальные части клеток (рис. 3).

У всех больных отмечено поражение антрального отдела желудка. Атрофический гастрит с кишечной метаплазией диагностирован у 4 пациентов. В 3 случаях выявлен очаговый неметапластический вариант атрофического гастрита, в остальных – слабо выраженный и в 2 случаях умеренно выраженный поверхностный гастрит с признаками активности у 4 больных. *H. pylori* при этом морфологически не обнаружен.

В 5 случаях среди биоптатов, маркированных как «взятые из тела желудка», изменений структуры слизистой оболочки тела желудка обнаружено не было. Биоптаты, которые были маркированы как взятые из тела, малой или большой кривизны, содержали пилорические железы с наличием в их составе париетальных клеток, что соответствовало так называемой переходной слизистой оболочке, располагающейся между телом и антральным отделом желудка (рис. 4).

Результаты морфологического исследования представлены в таблице.

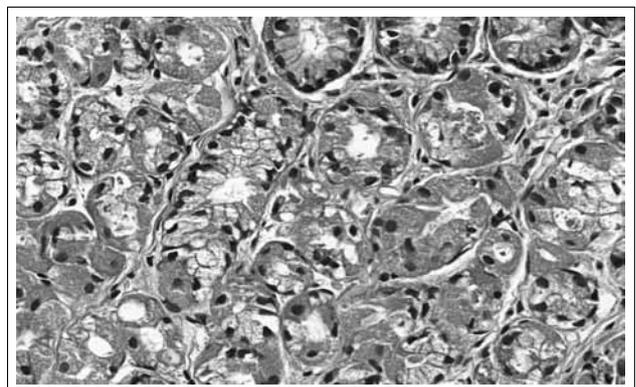


Рис. 3. «Псевдогипертрофия» париетальных клеток. Увеличение в размерах париетальных клеток с расширением их апикальной части. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

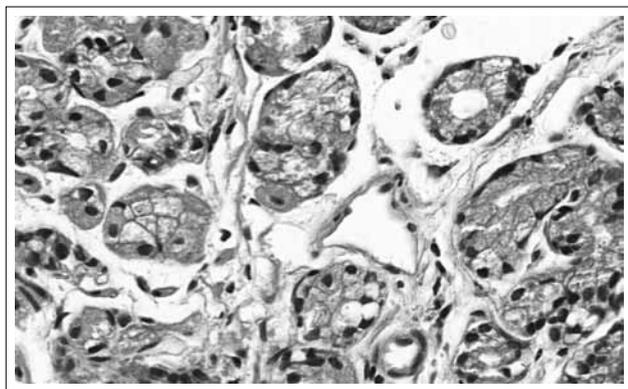


Рис. 4. Биоптат, взятый из малой кривизны. Слизистая оболочка содержит слизистые железы с наличием в составе желез париетальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 600$

пертрофия» [12]. Эти увеличенные в размерах париетальные клетки с наличием апокриновых изменений апикальных отделов, а также расширение просвета главных желез были выявлены у большинства больных, причем в 3 случаях они оказались единственными изменениями, найденными в биоптатах. Подобные изменения можно наблюдать у пациентов, длительно применяющих ингибиторы протонной помпы [13]. Эта псевдогипертрофия может свидетельствовать о повышенном стимулирующем влиянии гастрина, которое характерно для больных с АИГ [5].

Сущность атрофии слизистой желудка заключается в потере желез. Атрофия поэтому является термином сугубо морфологическим и не является нозологической единицей. При повреждении сли-

#### Морфологические изменения слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка у больных АИГ

Тело/дно	Число больных	Анtrum	Число больных
Поверхностный гастрит	3	Метапластический атрофический гастрит	4
Очаговый гастрит с формированием лимфоидных фолликулов	3	Неметапластический атрофический гастрит	3
Отсутствие воспалительных и структурных изменений в биоптатах	4	Поверхностный гастрит	4
Биоптаты, имеющие строение переходной слизистой	5	Поверхностный активный гастрит	4

#### Обсуждение результатов исследования

Классическим морфологическим проявлением АИГ является хронический атрофический гастрит тела желудка со слабой или умеренной кишечной метаплазией. Такая морфологическая картина типична для развернутой стадии заболевания и обнаруживается у большинства больных с пернициозной анемией. Пациенты без признаков пернициозной анемии, но с наличием антител к париетальным клеткам могут иметь широкий спектр морфологических изменений, включающий воспалительные процессы от минимальных до тяжелых с повреждением и атрофией желез тела желудка [5, 12, 13].

В нашей работе, несмотря на различные клинические характеристики больных, при морфологическом исследовании были обнаружены лишь начальные изменения, что не противоречит мировому опыту [13]. Начальная фаза характеризуется поверхностной и мультифокальной лимфоплазмодитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов и тучных клеток, с поражением всех отделов слизистой на всю ее толщину. Кроме того, может наблюдаться образование очаговых лимфоидных скоплений как признак иммунных нарушений, а также обнаруживаться характерные изменения со стороны париетальных клеток — «псевдогипертрофия» [12]. Эти увеличенные в размерах париетальные клетки с наличием апокриновых изменений апикальных отделов, а также расширение просвета главных желез были выявлены у большинства больных, причем в 3 случаях они оказались единственными изменениями, найденными в биоптатах. Подобные изменения можно наблюдать у пациентов, длительно применяющих ингибиторы протонной помпы [13]. Эта псевдогипертрофия может свидетельствовать о повышенном стимулирующем влиянии гастрина, которое характерно для больных с АИГ [5].

Сущность атрофии слизистой желудка заключается в потере желез. Атрофия поэтому является термином сугубо морфологическим и не является нозологической единицей. При повреждении слизистой вне зависимости от этиологии в дальнейшем может происходить полное восстановление или неполная регенерация с убылью желез и появлением других тканевых элементов. В частности, возможно образование в собственной пластинке избыточного количества фибробластов и внеклеточного матрикса (склероз), а также возникновение изменений в структуре желез с появлением псевдопилорических и кишечных желез (метаплазия). Диагностировать атрофию при наличии распространенной кишечной метаплазии не представляет больших сложностей.

Обнаружение слизистой оболочки антрального типа в биоптатах из области большой и малой кривизны не позволяет с уверенностью сделать заключение о наличии метапластических изменений. В нашем исследовании такая ситуация возникла у 4 больных. Можно также предположить, что эта так называемая переходная зона у больных с АИГ может расширяться и захватывать вышележащие отделы слизистой тела желудка. По данным одного из исследований, у 64% пациентов с АИГ наблюдается антрализация области угла желудка [8].

К классическим проявлениям АИГ относят интактность антрального отдела желудка [13].

У всех обследованных нами пациентов антральный отдел был поражен, а в 3 случаях изменения

носили атрофический характер с очагами кишечной метаплазии. Важно подчеркнуть, что четкие критерии, разграничивающие гастрит с очаговой атрофией и аутоиммунный атрофический гастрит, не определены. Поэтому провести дифференциальную диагностику между АИГ и мультифокальным атрофическим гастритом при морфологическом исследовании бывает крайне сложно.

Результаты морфологического исследования на наличие *H. pylori* были отрицательными; по данным других методов эта инфекция выявлена у 4 пациентов. Характер обнаруженных изменений не позволяет полностью исключить участие *H. pylori* в поражении антрального отдела желудка, развившемся задолго до настоящего исследования.

В патологоанатомической практике редко можно встретить по правилам взятый материал, который представлен 2 биоптатами из тела желудка, биоптатом из области угла желудка, 2 биоптатами из области малой и большой кривизны и 2 биоптатами из антрального отдела. Достаточно часто ограничиваются двумя либо тремя биоптатами из разных отделов, что приводит к затруднениям в оценке полученного материала. Следует признать, что биоптаты, взятые из области большой и малой кривизны, не всегда можно с уверенностью рассматривать как биоптаты слизистой оболочки, относящейся по своим гистологическим характеристикам к слизистой оболочке тела желудка с содержанием классических трубчатых желез с тремя типами клеток. Часто биоптаты содержат слизистые железы с наличием в их клеточном составе обкладочных клеток, т. е. гистологически представляют слизистую переходной зоны между телом и антральным отделом. Для более точного определения зон взятия биоптатов возможно при морфологическом исследовании применение иммуногистохимических методик [13].

## Заключение

В нашем исследовании у пациентов с АИГ метапластических атрофических изменений в теле

желудка обнаружено не было, а не метапластическая атрофия носила исключительно очаговый характер. Изменения париетальных клеток в виде апокриновых изменений апикальных отделов, псевдогипертрофии, а также расширение просвета главных желез могут быть наиболее ранними и единственными обнаруживаемыми в биоптатах изменениями, свидетельствующими о повышенном стимулирующем влиянии гастрина, что характерно для больных с АИГ.

Поражение антрального отдела диагностировано у всех пациентов, в 4 случаях оно было связано с обнаружением инфекции *H. pylori* в момент исследования.

Таким образом, выявленные нами изменения указывали на начальные изменения в слизистой оболочке желудка и диагноз АИГ основывался преимущественно на наличии в сыворотке крови повышенного уровня антител к париетальным клеткам желудка.

В настоящей работе мы столкнулись с некоторыми трудностями, которые касаются забора материала при эндоскопическом исследовании. Изменения в виде обнаружения слизистых желез с париетальными клетками могут свидетельствовать как о взятии биоптата в переходной зоне между телом и антральным отделом желудка, так и о пилорической метаплазии слизистой оболочки тела желудка. Помочь разрешить ситуацию, на наш взгляд, может применение современных эндоскопических увеличительных технологий, которые позволят выполнять биопсию из наиболее измененных участков слизистой, а также точная маркировка биоптатов по местам их взятия с дополнительной цифровой документацией эндоскопических изменений и повторного уточнения в сложных случаях. Крайне важным представляется использование иммуногистохимического метода исследования биоптатов с целью оценки состояния эндокринных клеток желудка, чтобы на основании их характеристик делать соответствующие заключения и обосновывать прогноз.

## Список литературы

1. Аруин Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Рос. об-ва патологоанатомов. — Самара, 2009. — Т. 1. — С. 5–8.
1. Aruin L. I., Kononov A. V., Mozgovoy S. I. Pressing issues of pathological anatomy: Data of the III congress of Russian Society of Pathologists. — Samara, 2009. — Vol. 1. — P. 5–8.
2. Vaananen H., Vauhkonen M., Helske T. и др. Неэндоскопическая диагностика атрофического гастрита на основании анализа крови: корреляция между результатами гистологического исследования желудка и уровнями гастрин-17 и пепсиногена I в сыворотке // Клини. перспективы гастроэнтерол.— 2003.— № 4.
2. Vaananen H., Vauhkonen M., Helske T. et al. Non-endoscopic diagnostics of atrophic gastritis according to blood test: correlation between results of histological study of the stomach and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol.— 2003. — N 4. — P. 26–32.
3. Рациональная терапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: Литтерра, 2003.
3. Rational therapy of diseases of digestive organs / Ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. — M.: Litterra, 2003.
4. Сиппонен П., Форсблом Э., Суванейми О., Харкконен М. Иммуноферментный анализ на пепсиноген-1, гастрин-17 и антитела к *Helicobacter pylori* в неинвазивной диагностике атрофического гастрита // Рос.

- журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.— 2002. — Т. 12, № 3. — С. 46–51.
4. *Sipponen P., Forsblyum E., Suovanejmi O., Harkonen M.* Enzyme-linked immunoassay of pepsinogen-1, gastrin-17 and antibodies to *Helicobacter pylori* in non-invasive diagnostics of atrophic gastritis // *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.*— 2002. — Vol. 12, N 3. — С. 46–51.
  5. *Eidt S., Oberhuber G., Schneider A., Stolte M.* The histopathological spectrum of type A gastritis // *Pathol. Res. Pract.*— 1996. — Vol. 192, N 2. — P. 101–106.
  6. *Iijima K., Abe Y., Kikuchi R.* et al. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach // *World J. Gastroenterol.*— 2009. — Vol. 15, N 7. — P. 853–859.
  7. *Kokkola A., Haapiainen R., Laxen F.* et al. Risk of gastric carcinoma in patients with mucosal dysplasia associated with atrophic gastritis: a follow up study // *J. Clin. Pathol.*— 1996. — Vol. 49. — P. 979–984.
  8. *Rubio C.A., Jaramillo E., Suzuki G.* et al. Antralization of the gastric mucosa of the incisura angularis and its gastrin expression // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*— 2009. — Vol. 2. — P. 65–70.
  9. *Rugge M., Correa P., Di Mario F.* et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial // *Dig. Liver Dis.*— 2008. — Vol. 40, N 8. — P. 650–658.
  10. *Sipponen P., Helske T., Jarvinen P.* et al. Fall in the prevalence of chronic gastritis over 15 years: analysis of outpatient series in Finland from 1977, 1985, and 1992 // *Gut.*— 1994. — Vol. 35. — P. 1167–1171.
  11. *Sjoblom S.M., Sipponen P., Jarvinen H.* Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients // *Gut.*— 1993. — Vol. 34. — P. 28–32.
  12. *Stolte M., Baumann K., Bethke B.* et al. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands // *Z. Gastroenterol.*— 1992. — Vol. 30, N 10. — P. 729–735.
  13. *Torbenson M., Abraham S.C., Boitnott J.* et al. Autoimmune gastritis: Distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands // *Mod. Pathol.*— 2002. — Vol. 15, N 2. — P. 102–109.