



Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита

С.И. Мозговой, М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец*, А.Г. Шиманская

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать современные подходы к диагностике и тактике лечения нейроэндокринных опухолей желудка, ассоциированных с хроническим аутоиммунным гастритом на примере клинического наблюдения.

Основное содержание. Пациентка Х., 1948 года рождения, обратилась с жалобами на диспепсию, наличие хронического экс-хеликобактерного гастрита и нейроэндокринной опухоли неясного гистогенеза в верхней трети тела желудка. Известно, что пациентка страдает системной красной волчанкой с поражением кожи (дискоидная сыпь, ладонные и подошвенные капилляриты) и поражением суставов (мигрирующий полиартрит). Пациентке было проведено общеклиническое обследование, по результатам которого выявлена хроническая железодефицитная анемия легкой степени, повышение нейрон-специфичной энolahзы (NSE), субэпителиальные образования тела желудка по результатам проведения ЭГДС аппаратом экспертного класса с функцией близкого фокуса NBI. Результаты гистологического исследования демонстрируют морфологическую картину, соответствующую высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли (G1), тип 1, ассоциированной с хроническим аутоиммунным гастритом.

Заключение: аутоиммунный генез хронического воспаления слизистой оболочки желудка служит фоном для развития нейроэндокринной опухоли желудка, что определяет дальнейшую тактику ведения пациента.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, нейроэндокринные опухоли желудка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59>

Neuroendocrine Tumour as a Diagnostic and Prognostic Criterion for Autoimmune Gastritis

Sergei I. Mozgovoi, Maria A. Livzan, Tatyana S. Krolevets*, Anna G. Shimanskaya

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim. To describe modern approaches to the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastric tumours associated with chronic autoimmune gastritis on the example of a clinical case.

General provisions. Patient H., born in 1948, suffered from a dyspepsia syndrome, the presence of chronic ex-helicobacter gastritis and neuroendocrine tumour of unclear histogenesis in the upper third of the stomach body. The patient also suffered from systemic lupus erythematosus with skin lesions (discoid rash, palmar and plantar capillaries) and joint lesions (migrating polyarthritis). A general clinical examination revealed mild chronic iron deficiency anemia and increased neuron-specific enolase (NSE). An EGDS examination using expert-class equipment with the NBI function of close focus identified subepithelial formations of the stomach body. The histological results showed a morphological pattern consistent with a highly differentiated neuroendocrine tumour (G1), type 1, associated with chronic autoimmune gastritis.

Conclusion. The autoimmune genesis of the chronic inflammation of the gastric mucosa may serve as a background for the development of neuroendocrine tumours of the stomach, which determines the management tactics in such conditions.

Keywords: autoimmune gastritis, neuroendocrine tumours of the stomach, tactics, prognosis.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest

For citation: Mozgovoi S.I., Livzan M.A., Krolevets T.S., Shimanskaya A.G. Neuroendocrine tumour as a diagnostic and prognostic criterion for autoimmune gastritis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):49–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59>

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) пищеварительной системы объединяют широкий спектр редких эпителиальных новообразований, которые могут возникать в различных отделах желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железе, состоят из клеток с фенотипическими характеристиками эндокринных и нервных и обладают общей способностью синтезировать биологически активные вещества и пептидные гормоны. Эти опухоли составляют более 60-ти % нейроэндокринных неоплазий всех анатомических локализаций [1, 2].

Согласно современным представлениям, все нейроэндокринные новообразования обладают биологическим потенциалом злокачественности, но при этом клиническое течение может варьировать от медленного до быстро прогрессирующего высокоагрессивного вариантов заболевания [3, 4].

Использование достижений современных иммуногистохимических (ИГХ) и молекулярно-биологических технологий позволило на протяжении последних десятилетий в определенной степени поменять взгляд на природу нейроэндокринных новообразований, при этом произошла значительная эволюция в подходах к номенклатуре и оценке злокачественного потенциала опухолей данного типа.

Цель данной публикации — продемонстрировать современные подходы к диагностике и тактике лечения нейроэндокринной опухоли желудка, ассоциированной с хроническим аутоиммунным гастритом, на примере клинического наблюдения.

Пациентка Х., 1948 года рождения, обратилась на амбулаторный прием с жалобами на боль в эпигастрии, периодическую, чаще в раннее утреннее время и до еды, купирующуюся приемом пищи, боль в правом подреберье, околопупочной области после приема пищи (особенно жирной или жареной), сопровождающуюся тошнотой и ухудшением общего самочувствия (слабость, головокружение). Appetit сохранен. Вес стабилен. Стул ежедневный, оформленный, самостоятельный, без патологических примесей.

Со стороны других органов пациентка предъявляла жалобы на перебои в работе сердца периодические, возникающие после физического и/или психоэмоционального перенапряжения, проходящие в покое самостоятельно; головную боль в височных областях, сдавливающую, периодическую, при повышении артериального давления (максимально до 160/100 мм рт. ст. при адаптированном 130/80 мм рт. ст.), купируется приемом каптоприла 25 мг под язык через 20 минут.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые дискомфорт в эпигастрии до еды, в ранние утренние часы стала отмечать год назад. Пациентка обратилась за медицинской помощью к участковому терапевту и была направлена на ЭГДС, по результатам которой были выявлены хронические эрозии антрального отдела желудка. Взят 1 биоптат из антрального отдела желудка для исследования на инфекцию *Helicobacter pylori* — результат

положительный. По назначению участкового терапевта прошла успешное лечение ингибитором протонной помпы в стандартной дозировке, эрадикационную терапию 1-й линии (получен отрицательный результат по данным анализа кала ПЦР на *H. pylori* через 4 недели после окончания антибиотикотерапии). Боль в эпигастрии возобновилась через 2 месяца после окончания лечения. В связи с рецидивирующей болью пациентка была направлена на прием к гастроэнтерологу. По результатам повторной ЭГДС — в нижней трети желудка по малой кривизне одиночная хроническая эрозия до 3 мм с ярким чистым дном, в верхней трети тела, по большой кривизне, полиповидное образование округлой формы, на широком основании до 3 мм с гладкой поверхностью. Гистологическое заключение по данным биопсийного исследования — морфологические признаки опухоли неясного гистогенеза, вероятно, нейроэндокринной опухоли (карциноид).

В связи с наличием рецидивирующих эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка и выявлением полиповидного образования верхней трети желудка пациентка была направлена на консультацию на кафедру факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась в Омской области доношенным здоровым ребенком. Имеет высшее образование (педагогическое), трудовая деятельность с 23 лет, в настоящий момент не работает (пенсионер). Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания отрицает. Травм, гемотрансфузий не было. Из оперативных вмешательств перенесла экстирпацию матки по поводу миомы больших размеров. Аллергологический, наследственный анамнез не отягощен. Более 15-ти лет страдает артериальной гипертензией, по поводу которой ежедневно получает моксонидин 0,2 мг, торасемид 5 мг ежедневно, в связи с эпизодами пароксизмальной желудочковой экстрасистолии принимает ежедневно бисопролол 5 мг. Пять лет назад пациентке при обследовании у ревматолога по поводу боли, припухлости и скованности в лучезапястных суставах был установлен диагноз «системная красная волчанка, хроническое течение, активность 1–2 с поражением кожи (дискоидная сыпь, ладонные и подошвенные капилляриты), поражением суставов (мигрирующий полиартрит)», по поводу чего пациентка принимает гидроксихлорохин 400 мг ежедневно. С пациенткой была проведена беседа о возможных побочных эффектах от приема препаратов, обладающих повреждающим действием на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки (ацетилсалициловая кислота, НПВП) [5], в ходе которой было выяснено, что пациентка принимала аспирин 100 мг в сутки более 2-х лет до настоящего обследования по рекомендации кардиолога.

Status praesens. Состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное,

абдоминальный тип распределения жировой ткани. Рост 160 см, вес 86,0 кг, ИМТ 33,59 кг/м² — ожирение I степени. Кожные покровы бледно-розового цвета, с множественными гиперпигментированными высыпаниями на коже лица, кистей рук, передней поверхности грудной клетки, неправильной формы, не возвышающимися над поверхностью кожи, диаметром до 5-ти мм (пигментные невусы), единичными мелкими (максимально до 3-х мм в диаметре) рубиновыми пятнами на передней поверхности живота. Видимые слизистые оболочки бледные, чистые. Зев бледно-розового цвета, чистый, миндалины не увеличены. Лимфатические узлы не пальпируются. Суставы — вальгусная деформация коленных суставов, узловая деформация дистальных суставов кистей (узелки Гебердена), умеренно ограничен объем активных и пассивных движений в лучезапястных и коленных суставах, хруст при движениях в данных суставах. Позвоночник искривлен (кифосколиоз), при пальпации безболезненный. Грудная клетка симметричная, неправильной формы, кифосколиотическая. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы сердца: левая граница относительной сердечной тупости по среднеключичной линии в 5-м межреберье, правая граница относительной сердечной тупости сердца определяется на 1,5 см кнаружи от правого края грудины, верхняя — по верхнему краю III ребра. Тоны сердца ритмичные, приглушены, 70 в минуту. АД правая рука — 130/70 мм рт. ст., АД левая рука — 130/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен густым бело-желтым налетом у корня. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации болезненность в эпигастрии. Симптомы напряжения брюшины — отрицательные. Симптомы желчного пузыря: Кера, Ортнера — отрицательные, Мерфи — слабоположителен. Печень не увеличена, край гладкий, плотный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Таким образом, у нас на приеме пациентка с диспепсией, наличием хронического эсхеликобактерного гастрита, НЭО неясного гистогенеза в верхней трети тела желудка.

Пациентке было проведено общеклиническое обследование, по результатам которого выявлена нормохромная нормоцитарная легкой степени тяжести анемия, увеличение СОЭ до 44 мм/ч; положительный анализ МРСК на сифилис; по результатам биохимического анализа крови — гипербилирубинемия до 35,1 ммоль/л с преобладанием прямой фракции 7,9 ммоль/л при нормальных значениях трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, а также снижение уровня сывороточного железа до 5,8 ммоль/л.

С учетом клинических признаков билиарной дисфункции, гипербилирубинемии пациентке

проведены исследования сыворотки крови методом ИФА на выявление антител к описторхозу, лямблиозу, токсокарозу, амебиазу, а также кала на я/глист (отрицательно). При ПЦР для выявления полиморфизма гена UGT1A1, характерного для болезни Жильбера, установлена гомозиготная мутация. По результатам абдоминального ультразвукового исследования — признаки спленомегалии (площадь селезенки до 110 см²), диффузные изменения в печени по типу жирового гепатоза, наличие деформации желчного пузыря (перегиб в теле), застойного содержимого в нем, диффузных изменений в поджелудочной железе.

В качестве обязательных лабораторных маркеров НЭО любой локализации мы также исследовали уровень хромогранина А (CgA) и нейрон-специфичной энolahзы (NSE): NSE 14,5 мкг/л при норме до 18,3 мкг/л, CgA 163,5 мкг/л при норме менее 100 мкг/л [6].

С учетом малого объема полученного биопсийного материала и необходимости проведения ИГХ пациентке была проведена повторная ЭГДС аппаратом экспертного класса в узком спектре (NBI) в режиме близкого фокуса, по результатам которой в пищеводе — слизистая бледно-розовая на всем протяжении, кардия периодически зияет, смыкается полностью; желудок — обычной формы и размеров, стенки эластичны, складчатость сохранена, перистальтика умеренная, прослеживается во всех отделах, слизистая оболочка в теле, антральном отделе пятнисто гиперемирована, в теле желудка, начиная с уровня 42 см от резцов до нижней трети включительно, видны очаги приподнятой слизистой с округлыми крупными ямками, с расширенными сосудами; двенадцатиперстная кишка — луковица округлой формы, складки циркулярные, слизистая умеренно гиперемирована, в постбульбарном отделе умеренное количество пенистой слизи, слизистая легко гиперемирована, дистальнее БДС полуокруглой формы, на широком основании, слизистая над ним не изменена. Заключение: эндоскопическая картина может соответствовать субэпителиальным образованиям тела желудка.

Забор фрагментов слизистой оболочки желудка проведен в соответствии с рекомендациями (протоколом) OLGA-system [7]. Результат гистологического исследования: морфологическая картина соответствует высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли (G1), тип 1, ассоциированной с хроническим аутоиммунным гастритом (рис. 1). Морфологический диагноз в соответствии с ICD-O 8240/3 — нейроэндокринная опухоль G1.

Рассмотрим тактику ведения пациентки и прогноз заболевания.

Распространенность НЭО желудка по результатам проспективного исследования оценивается до 23-х % среди всех новообразований пищеварительного тракта нейроэндокринного характера [8], что составляет около 0,2 на 100 000 населения. Среди нейроэндокринных опухолей желудка

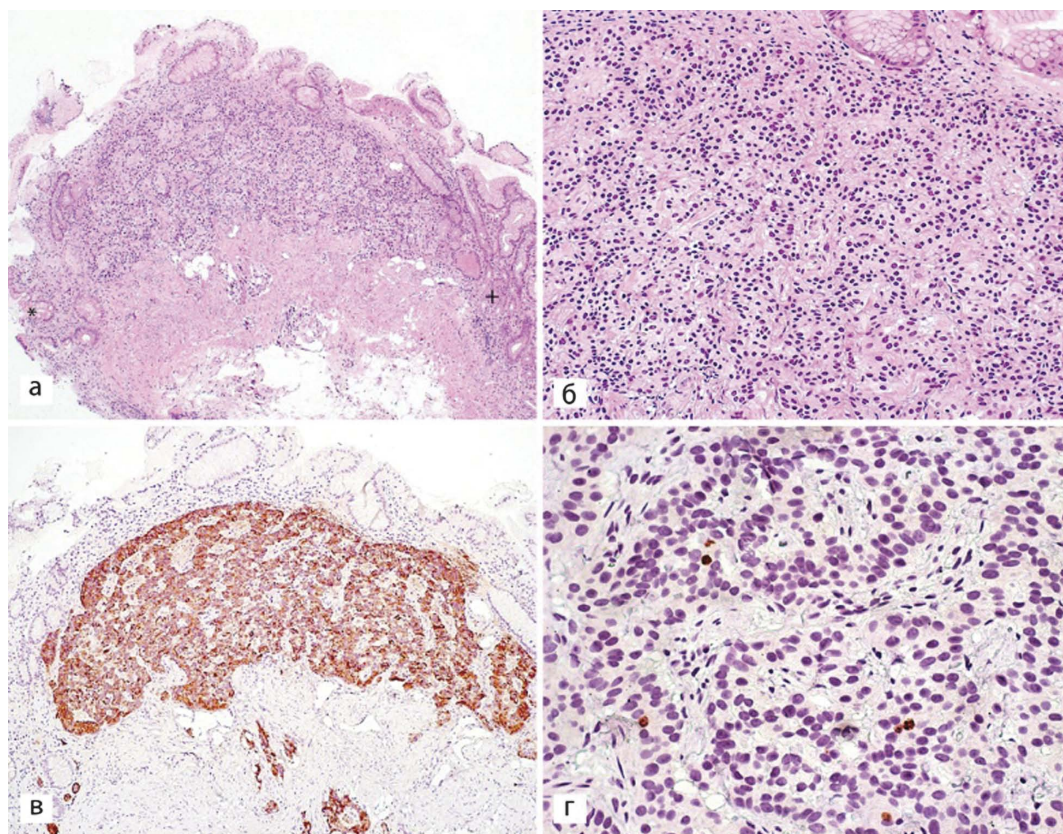


Рис. 1. Биоптат тела желудка из полиповидного образования диаметром 3 мм на широком основании. а — общий вид полиповидного образования с наличием опухолевых комплексов в собственной пластинке слизистой оболочки с вытеснением желез, гнезда нейроэндокринных клеток в мышечной пластинке слизистой оболочки с признаками гиперплазии. Признаки атрофии желез с пилорической (+) и кишечной (*) метаплазией эпителия; б — трабекулярный тип строения (паттерн) нейроэндокринной опухоли, монотипные клетки с эозинофильной цитоплазмой и центрально расположенными ядрами, отсутствие фигур митоза; в — выраженная иммуногистохимическая реакция опухолевых клеток с антителами к хромогранину А; г — экспрессия маркера пролиферации Ki-67 выявлена в единичных клетках, значение индекса менее 3 %. а, б — окраска гематоксилином и эозином; в, г — иммуногистохимическая реакция с антителами к хромогранину А (клон 5H7, RTU, LeicaBiosystems, Германия) и Ki-67 (клон MM1, RTU, LeicaBiosystems, Германия) система детекции UnoVuePlus (DiagnosticBioSystems, США). а — $\times 60$, б — $\times 200$, в — $\times 100$, г — $\times 400$.

Fig. 1. Biopsy material of the stomach body from a polypoid formation with a diameter of 3 mm on a wide base. а — a general view of the polypoid formation with the presence of tumour complexes in the plate of the mucous membrane with the displacement of glands; nests of neuroendocrine cells in the muscle plate of the mucous membrane with signs of hyperplasia. Signs of gland atrophy with pyloric (+) and intestinal (*) epithelial metaplasia; б — trabecular type (pattern) of the neuroendocrine tumour, monomorphic cells with an eosinophilic cytoplasm and centrally located nuclei, the absence of mitosis figures; в — pronounced immunohistochemical reaction of tumour cells with antibodies to chromogranin A; г — expression of the Ki-67 proliferation marker detected in single cells, with the index value lower than 3 %. а, б — hematoxylin and eosin staining; в, г — immunohistochemical reaction with antibodies to chromogranin A (clone 5H7, RTU, LeicaBiosystems, Germany) and Ki-67 (clone MM1, RTU, LeicaBiosystems, Germany) UnoVuePlus detection system (DiagnosticBioSystems, USA). а — $\times 60$, б — $\times 200$, в — $\times 100$, г — $\times 400$.

(НЭОЖ) выделяют 3 типа: типы 1 и 2 — энтерохромаффинные, обусловленные хронической гипергастринемией, в то время как НЭОЖ 3-го типа редки и спорадичны, так как они не связаны с фоновыми заболеваниями. НЭОЖ типа 1 возникают при ахлоргидрии при аутоиммунном атрофическом фундальном гастрите, в то время как тип 2 развивается в ответ на гипергастринемия в результате

неопластической секреции гастрином при синдроме Золлингера — Эллисона, в основном у пациентов с множественной эндокринной неоплазией типа 1 [9]. В таблице 1 приведены основные характеристики НЭОЖ.

Опухоли 1-го типа составляют 75–80 % всех НЭОЖ, ассоциированы с аутоиммунным гастритом [11], встречаются в основном у женщин и редко

Таблица 1. Характеристика нейроэндокринных опухолей желудка [3, 10]

Table 1. Characteristics of neuroendocrine stomach tumours [3, 10]

	Тип 1 Type 1	Тип 2 Type 2	Тип 3 Type 3
Доля среди всех НЭОЖ, % Fraction of all NETs, %	70–80	6–10	15–20
Ассоциированные состояния Associated conditions	Хронический атрофический гастрит, пернициозная анемия Chronic atrophic gastritis, pernicious anemia	Гастриннома (синдром Золлингера — Эллисона), MEN-1 Gastrinoma (Zollinger-Ellison syndrome), MEN-1	Спорадический карциноидный синдром Sporadic carcinoid syndrome
Эпидемиология Epidemiology	Пациенты женского пола (71 %) в возрасте 50–70 лет Female patients (71%) aged 50–70 years	Семейный анамнез MEN-1 Family anamnesis of MEN-1	Афроамериканцы, мужской пол (74 %) African Americans, males (74%)
Характеристика Characteristic	Мультицентрический характер, тело/дно желудка, малого размера (менее 1–2 см), множественные в 65 % случаев, полиповидные в 78 % случаев Multicentric, body/bottom of the stomach, small size (less than 1–2 cm), multiple in 65% of cases, polypoid in 78% of cases	Мультицентрический характер, тело/дно желудка, обычно малого размера (менее 1–2 см), полиповидные Multicentric, body/bottom of the stomach, usually small (less than 1–2 cm), polypoid	Одиночное образование, без определенной локализации, большого размера (более 2 см), полиповидные и изъязвленные Solitary formation, without a certain localization, large size (more than 2 cm), polypoid and ulcerated
Уровень гастрина в сыворотке крови Gastrin level in blood serum	↑	↑	Норма Norm
Уровень pH pH	↓↓	↑↑	Норма Norm
Метастазы Metastases	В лимфоузлы: 5–10 %, гематогенные метастазы (печень): 2–5 %, уровень инвазии: собственная пластинка, подслизистый слой In lymph nodes: 5–10%, hematogenous metastases (liver): 2–5%, invasion level: lamina propria, submucosal layer	В лимфоузлы: 30 %, гематогенные метастазы (печень): 10 %, уровень инвазии: мышечная пластинка, подслизистый слой In lymph nodes: 30%, hematogenous metastases (liver): 10%, invasion level: muscle plate, submucosal layer	В лимфоузлы: 55 %, гематогенные метастазы (печень): 22–75 %, уровень инвазии: мышечная пластинка, подслизистый слой In lymph nodes: 55%, hematogenous metastases (liver): 22–75%, invasion level: muscle plate, submucosal layer
Возраст пациента при первичной диагностике, лет Patient age at primary diagnosis, years	60–65	50	55
Прогноз Prognosis	Благоприятный Favourable	В большинстве случаев благоприятный Mostly favourable	Неблагоприятный Unfavourable
Смертельные исходы, ассоциированные с опухолью, % Lethal outcomes associated with tumour, %	0	Менее 10 Less than 10	25–30

Примечание: MEN-1 — множественная эндокринная неоплазия типа 1, НЭОЖ — нейроэндокринные опухоли желудка.

Note: MEN-1 — type 1 multiple endocrine neoplasia, NET — Stomach neuroendocrine tumors

сопровождаются симптомами [12]. Чаще данные опухоли являются находкой во время проведения эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта при диспепсии или обнаружении дефицита железа и/или анемии [13]. Они часто представляют собой полиповидные образования в теле желудка, но также могут быть обнаружены только при биопсии (микрокарциномы — 22,2 %). Опухоли 1-го типа имеют множественный характер (примерно в 65-ти % случаев) со средним диаметром 5 мм [14].

Опухоли 2-го типа ассоциированы с гастриномой при синдроме Золлингера — Эллисона. Гипергастринемия не является результатом потери париетальных клеток, но обусловлена гастрин-секретирующей неоплазией G-клеток в сочетании с синдромом Золлингера — Эллисона и/или множественной эндокринной неоплазией типа 1 (MEN-1). Данные опухоли составляют примерно 5–8 % желудочных карцином [15]. У большинства пациентов хороший прогноз, но более чем в 30-ти % случаев заболевание выявляют на стадии с отдаленными метастазами. Локализация НЭОЖ 1-го типа ограничена слизистой оболочкой тела желудка и дна, НЭОЖ 2-го типа иногда встречается и в антруме [16, 17].

НЭОЖ 3-го типа являются спорадическим заболеванием, при котором уровень гастрина нормальный. Они характеризуются самым высоким уровнем метастазирования (>50-ти %) и, таким образом, худшим прогнозом [18, 19].

Рассмотрим патофизиологические основы развития НЭОЖ. Известно, что в ответ на прием пищи антральные G-клетки желудка вырабатывают гастрин, который связывается с холецистокининовыми (ССК) рецепторами, расположенными на клеточной мембране ECL, вызывая высвобождение гистамина. Гистамин впоследствии связывается с H₂-рецепторами, расположенными на поверхности париетальных клеток, таким образом стимулируя секрецию соляной кислоты (рис. 2а) [20]. Помимо влияния на секрецию кислоты гастрин стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток желудка, не экспрессируя рецепторы ССК-2, что является стимулом к выработке других факторов, таких как гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста альфа [21]. При развитии карцином желудка гастрин становится способным оказывать прямое пролиферативное действие на ECL-клетки (рис. 2б).

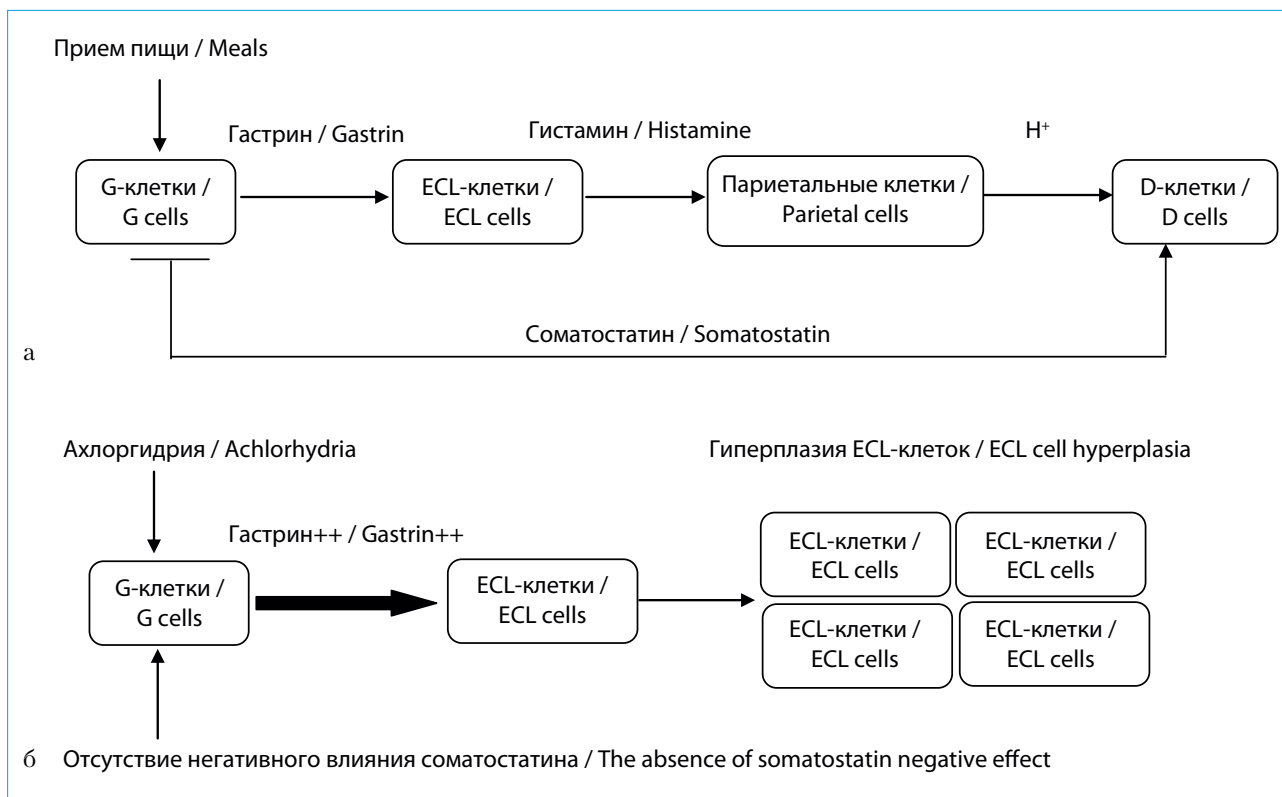


Рис. 2. Секреция париетальными клетками в ответ на прием пищи (а) и гиперплазия ECL-клеток у пациентов с ахлоргидрией и отсутствием тормозящего влияния соматостатина (б). Примечание: ECL-клетки — enteroхромаффинные клетки, G-клетки — клетки, продуцирующие гастрин, D-клетки — клетки, вырабатывающие соматостатин, H⁺ — ионы водорода.

Fig. 2. Secretion by parietal cells in response to food intake (a) and ECL cell hyperplasia in patients with achlorhydria and the absence of inhibitory effect of somatostatin (b). Note: ECL cells are enterochromaffin cells, G cells are gastrin-producing cells, D cells are somatostatin-producing cells, and H⁺ are hydrogen ions

При аутоиммунном хроническом атрофическом гастрите париетальные клетки желудка не способны выделять кислоту, возникающая на данном фоне ахлоргидрия приводит к гиперплазии G-клеток и гипергастринемии. Гастрин оказывает «трофическое» воздействие на ECL-клетки, которые подвергаются гиперплазии и в некоторых случаях прогрессируют до НЭОЖ 1-го типа. Однако такие состояния, приводящие к гипергастринемии, как ваготомия и/или длительное лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), не связаны с развитием желудочных НЭО у людей. Таким образом, гипергастринемия — необходимая, но недостаточная предпосылка для их развития [22]. Предполагается участие ряда кофакторов: генетические мутации, факторы роста, бактериальные инфекции, которые могут влиять на механизмы клеточной гибели (апоптоз, аутофагия), пролиферации и дифференцировки (рис. 3) [23].

Частота аутоиммунного гастрита (АИГ) в популяции составляет от 1-го до 5-ти %, по некоторым данным, до 15-ти %, однако широкомасштабных эпидемиологических исследований проведено до сих пор не было [24, 25]. АИГ чаще встречается у женщин в соотношении 3:1. Клинические проявления АИГ можно представить в виде гастроэнтерологического, гематологического и неврологического синдромов. У пациентов с развернутым аутоиммунным гастритом может наблюдаться железодефицитная анемия с типичными проявлениями в виде слабости, головокружения, сидеропенических симптомов. Гипохромная анемия (у 15-ти % пациентов) может быть вызвана ахлоргидрией, так как соляная кислота важна для абсорбции негемового железа [26]. При исследовании в сыворотке уровня витамина B₁₂ у нашей пациентки мы получили результат, соответствующий норме. В то же время по результатам общего анализа кро-

ви и уровня сывороточного железа мы делаем вывод, что у пациентки хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Известна ассоциация АИГ с другими заболеваниями аутоиммунного характера. Наиболее распространенная ассоциация с аутоиммунным тиреоидитом: более 50-ти % пациентов, страдающих аутоиммунным гастритом, имеют циркулирующие антипероксидазные антитела (а-ТПО) [27]. В стандарты диагностики НЭОЖ 1-го типа входит определение α-ТПО, которые оказались в норме у нашей пациентки, так же как и отсутствие структурных изменений щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. Сообщалось об ассоциации АИГ с витилиго, алопецией, целиакией, миастенией и аутоиммунным гепатитом [28, 29]. В отношении системной красной волчанки данных по частоте ассоциации с АИГ нет, но имеются отдельные клинические случаи, чаще у пациентов женского пола среднего и пожилого возраста [30, 31].

С учетом выявленной НЭО и необходимости уточнения степени инвазии и отдаленных метастазов была проведена рентгеноскопия пищевода и желудка [6]. Заключение — достоверных патологических рентгенологических признаков не обнаружено.

С учетом малосимптомного течения АИГ и НЭОЖ 1-го типа важна эндоскопическая диагностика с использованием NBI или эндосонографии с оценкой локализации и степени атрофии слизистой желудка и/или глубины инвазии [3, 4]. При АИГ слизистая оболочка истонченная, бледная с сероватым оттенком, складки слизистой оболочки продольные, истончены, просвечивают сосуды подслизистого слоя [32]. НЭО, в свою очередь, выглядит, как правило, в виде полипа на широком основании, диаметром до 1 см, при 1-м типе имеет мультицентрический характер и располагается пре-

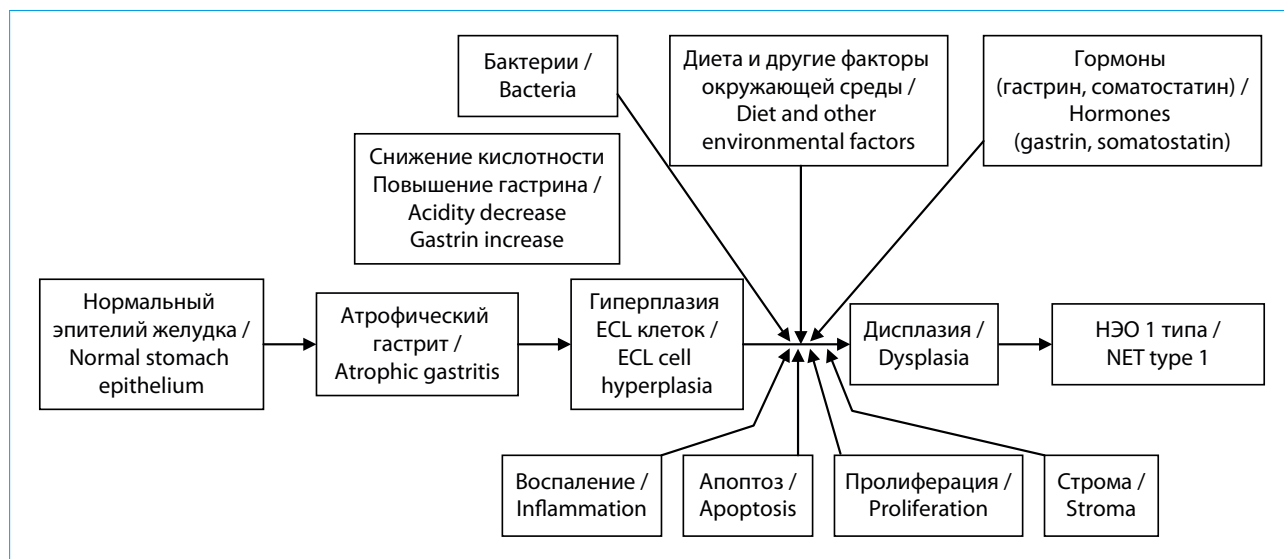


Рисунок 3. Развитие нейроэндокринной опухоли 1-го типа.

Fig. 3. Development of a neuroendocrine tumour of type 1

имущественно в теле желудка, что совпадает с нашими эндоскопическими находками в клиническом примере. Эндосонография, особенно высокочастотными мини-датчиками, является высокочувствительным методом для оценки размеров и глубины инвазии опухоли. Данный метод исследования рекомендован в случае размера опухоли более 1–2-х см в диаметре для НЭОЖ 1-го или 2-го типа. Магнитно-резонансная томография, так же как и сцинтиграфия со соматостатином, не рекомендована при данных типах НЭО [3, 4, 6].

В данном клиническом примере альтернативой сцинтиграфии была позитронная эмиссионная томография всего тела с радиофармпрепаратом ^{68}Ga -DOTA-NOC, проведенная на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ. Заключение гласило, что ПЭТ/КТ-признаков ^{68}Ga -DOTA-NOC позитивной опухоли не выявлено. Вероятно, это связано с малыми размерами опухоли. В рекомендациях Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей в редакции от 2016 года говорится, что применение ПЭТ с данным радиофармпрепаратом редко бывает полезным для НЭОЖ 1-го типа, которые имеют малый размер, но может быть полезно при НЭОЖ 2-го и 3-го типа для определения стадии и, возможно, выбора терапии [33, 34].

В 2018 году ВОЗ была принята унифицированная классификация всех опухолей из нейроэндокринных клеток, основанная на проведенном ранее в 2017 году консенсусе ведущих специалистов в данной области [35]. Ключевым отличием этой новой классификации стало разделение на высококодифференцированные нейроэндокринные опухоли, ранее обозначенные в пищеварительном тракте как карциноидные опухоли, и низкокодифференцированные нейроэндокринные карциномы. Данный классификационный подход с подразделением нейроэндокринных новообразований на нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринные карциномы подтверждается наличием генетических различий, а также клиническими и эпидемиологическими данными.

Нейроэндокринные опухоли по степени дифференцировки подразделяются на градации G1, G2 и G3 в зависимости от уровня пролиферативной активности, который оценивается методом подсчета числа митозов и иммуногистохимической оценкой маркера пролиферации Ki-67. Оценивают число фигур митоза 2 мм², что эквивалентно подсчету митозов в 10-ти полях зрения при использовании объектива микроскопа $\times 40$ и диаметра поля зрения 0,5 мм. При этом оценивают 50 полей зрения площадью 0,2 мм² (т.е. на общей площади 10 мм²). Индекс пролиферации при иммуногистохимической оценке Ki-67 рассчитывают путем подсчета процента позитивно меченных клеток при суммарном подсчете не менее 500 клеток в участках ткани с наиболее выраженной экспрессией (так называемых «горячих точках»). Согласно имеющимся представлениям,

у пациентки выявлена высококодифференцированная нейроэндокринная опухоль (G1), тип 1.

Не менее важной частью диагностики является серологическое исследование: увеличение в сыворотке антител (IgG) к париетальным клеткам, что клинически сопровождается умеренной или выраженной секреторной недостаточностью; антител (IgG) к внутреннему фактору Кастла, что клинически манифестирует гиперхромной В₁₂-дефицитной анемией; гипопепсиногемия 1, гипергастринемия в исходе функциональной гиперплазии антральных G-клеток. У нашей пациентки антитела к париетальным клеткам обнаружены в диагностическом титре (1:80 при норме до 1:40). Антитела к внутреннему фактору продемонстрировали низкую чувствительность в диагностике АИГ [36]. Уровень же антител к париетальным клеткам обладает высокой специфичностью, но не коррелирует с тяжестью заболевания [37]. Эти специфические аутоантитела на годы могут опережать развитие клинических симптомов, как продемонстрировано для ряда других аутоиммунных нарушений [38]. Уровни гастрина и пепсиногена не являются специфическими для диагностики аутоиммунного гастрита, но предсказывают уровень атрофии.

Хронический аутоиммунный гастрит отличается от гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, прежде всего топикой поражения: *H. pylori*-ассоциированный гастрит в основном локализуется в антральном отделе желудка, тогда как АИГ ограничен телом желудка и дном. Тем не менее имеются данные о существовании своеобразной формы АИГ, которая может развиваться у генетически предрасположенных субъектов при наличии инфекции *H. pylori* [39]. *H. pylori* может индуцировать АИГ посредством механизмов молекулярной мимикрии и/или эпителиального распространения, так как было обнаружено, что субъединица уреазы *H. pylori* и субъединица желудочной АТФ-азы гомологичны [40]. Связь между инфекцией *H. pylori* и АИГ все-таки остается спорной. Следует отметить, что в то время как бактерия присутствует в начальной стадии АИГ, в атрофической стадии диагностика инфекции затруднена, потому что гипохлоридрия и атрофия слизистой оболочки приводят к условиям, непригодным для выживания *H. pylori*. У нашей пациентки эрадикационная терапия *H. pylori* была проведена до диагностики карциноида, и на момент нашего обследования инфекция не была выявлена.

Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка не исчезает вместе с элиминацией возбудителя. Инфильтрация слизистой оболочки нейтрофильными лейкоцитами сопровождается выработкой активных форм кислорода («оксидативный стресс»), что приводит к прямому и опосредованному через цитокины повреждению эпителия и служит фактором риска образования язв и эрозий. В норме нейтрофильная инфильтрация исчезает спустя лишь 1 месяц после успешной

эрадикации хеликобактерной инфекции. Несмотря на позднее путем активации апоптоза уменьшается количество лимфоцитов и плазматических клеток. Последними подвергаются редукции лимфоидные фолликулы собственной пластинки [41]. Эти процессы, развиваясь асинхронно, отличаются и разной скоростью редукции воспаления [42]. В проспективном когортном исследовании с включением 181 больного *H. pylori*-ассоциированным гастритом период наблюдения с клиническим и гистологическим контролем в динамике составил 1 год [43]. По истечении данного времени после эрадикации инфекта выявлено, что восстановление структуры слизистой оболочки желудка отмечено только у 24-х (13,2 %) пролеченных; частичный регресс воспалительных изменений выявлен у 106-ти (58,6 %) больных; сохранение выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка после элиминации возбудителя зафиксировано у 51-го (28,2 %) пациента.

Безусловно, проведение эрадикации несет в себе потенциал нормализации клеточного обновления, что, собственно, и является мерой канцерпревенции. Вместе с тем сохраняющаяся определенное время воспалительная инфильтрация слизистой оболочки желудка ассоциирована с возможностью повреждения клеток [44, 45], в том числе и за счет повышенной активности ферментов перекисного окисления липидов — циклооксигеназы-2 (COX-2) и индуцибельной синтазы окиси азота (iNOS) — белков, участвующих в канцерогенезе в течение года после состоявшейся эрадикации [46].

Пациентке после комплексного обследования был установлен диагноз: Нейроэндокринная опухоль желудка 1-го типа. Хронический гастрит, аутоиммунный, *H. pylori*-негативный (эрадикационная терапия в 2018 г.), степень II, стадия II.

Прогноз НЭО напрямую зависит от типа опухоли. Опухоли 1-го типа с низким Ki67 (G1),

как правило, имеют отличный прогноз. Пациенты, которым проводится эндоскопическое наблюдение и эндоскопическая резекция пораженных участков слизистой, показала 100 %-ную выживаемость. Это заболевание, демонстрирующее среднюю безрецидивную выживаемость 24 месяца и в 3-х % случаев развитие аденокарциномы [3, 4].

Некоторые исследователи выступают за эндоскопическое удаление всех видимых участков пораженной слизистой оболочки: биопсийными щипцами для малых образований и резекцией для НЭО >5 мм. Однако рандомизированные исследования, сравнивающие такой эндоскопический подход (резекция всех видимых опухолей) и более селективный (резекция только более крупных очагов), отсутствуют. Риск метастазирования при НЭОЖ 1-го типа низок и непосредственно коррелирует с размером опухоли (размер 10 мм служит пороговым значением) [3, 4, 6].

Таким образом, ввиду малых размеров опухолей у нашей пациентки (в виде приподнятой слизистой) и сочетанных заболеваний выбрана консервативная тактика, рекомендовано динамическое наблюдение с лабораторным и клиническим контролем 1 раз в 6 месяцев и контролем ЭГДС с биопсией каждые 12 месяцев.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует важность установления этиологических факторов хронического гастрита, его типа и стадии, а также динамического наблюдения в постэрадикационном периоде. Аутоиммунный генез хронического воспаления слизистой оболочки желудка может служить фоном для развития нейроэндокринных опухолей желудка, представляющих собой гетерогенную по прогнозу и тактике ведения группу образований.

Литература / References

1. Anlauf M., Gerlach P., Schott M., Raffel A., Krausch M., Knoefel W.T., Pavel M., Kloppel G. Pathology of neuroendocrine neoplasms. *Chirurg.* 2011;82(7):567–73.
2. Caplin M., Yao J.C. An overview of thoracic and gastrointestinal neuroendocrine tumours. In: M. Caplin, J.C. Yao (eds.). *Handbook of Gastroenteropancreatic and Thoracic Neuroendocrine Tumours.* BioScientifica. 2011:1–9.
3. Delle Fave G., Kwekkeboom D.J., Van Cutsem E., Rindi G., Kos-Kudla B., Knigge U., Sasano H., Tomassetti P., Salazar R., Ruszniewski P.; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastroduodenal Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2012;95:74–87. DOI: 10.1159/000335595
4. DelleFave G., Sundin A., Taal B., Ferolla P., Ramage J.K., Ferone D., Ito T., Weber W., Zheng-Pei Z., De Herder W.W., Pascher A., Ruszniewski P., all other Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103:119–24. DOI: 10.1159/000443168
5. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Костенко М.Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии. *Лечащий врач.* 2016;5:78. [Livzan M.A., Lyalyukova E.A., Kostenko M.B. Non-steroid anti-inflammatory preparations: risk assessment and ways of the therapy safety enhancement. *Lechashhij vrach.* 2016;5:78 (In Rus.).]
6. Бохан В.Ю., Бельцевич Д.Г., Вашихмадзе 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. [Bohjan V.Ju., Bel'cevich 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 Rus.).]
7. Ruge M., Correa P., Di Mario F. et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008;40(8):650–8. DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.030
8. Niederle M.B., Hackl M., Kaserer K. et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17:909–18. DOI: 10.1677/ERC-10-0152

9. Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M. et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993;104:994–1006. <https://doi.org/10.1053/gie.1993.104.994>
10. Coburn N., Cosby R., Klein L., Knight G., Malthaner R., Mamazza J., Mercer C.D., Ringash J. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 2018;63:104–15. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.12.006
11. Vannella L., Sbrozzi-Vanni A., Lahner E., et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1361–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x
12. Borch K., Ahren B., Ahlman H., et al. Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg.* 2005;242:64–73. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973103>
13. Vannella L., Marignani M., Delle Fave G., Mearocci S. et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia. A prospective screening study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:766–72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086664>
14. Merola E., Sbrozzi-Vanni A., Panzuto F., D'Ambra G., Di Giulio E., Pillozzi E., Capurso G., Lahner E., Bordini C., Annibale B., Delle Fave G. Type I gastric carcinoids: a prospective study on endoscopic management and recurrence. *Neuroendocrinology*. 2012;95(3):207–13. DOI: 10.1159/000329043
15. Gibril F., Schumann M., Pace A., Jensen R.T. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine*. 2004;83:43–83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14747767>
16. Bordini C., Falchetti A., Azzoni C. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type I. *American Journal of Surgical Pathology*. 1997;21(9):1075–82. <https://www.pubfacts.com/detail/9298884/Aggressive-forms-of-gastric-neuroendocrine-tumors-in-multiple-endocrine-neoplasia-type-I>
17. Norton J.A., Melcher M.L., Gibril F., Jensen R.T. Gastric carcinoid tumors in multiple endocrine neoplasia-1 patients with Zollinger-Ellison syndrome can be symptomatic, demonstrate aggressive growth, and require surgical treatment. *Surgery*. 2004;136(6):1267–74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657586>
18. Hassan M.M., Phan A., Li D., Dagohoy C.G., Leary C., Yao J.C. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: a U.S.-based case-control study. *International Journal of Cancer*. 2008;123(4):867–73. DOI: 10.1002/ijc.23529
19. Ooi A., Ota M., Katsuda S., Nakanishi I., Sugawara H., Takahashi I. An unusual case of multiple gastric carcinoids associated with diffuse endocrine cell hyperplasia and parietal cell hypertrophy. *Endocrine Pathology*. 1995;6(3):229–37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114744>
20. Zhao C.M., Chen D. The ECL cell: relay station for gastric integrity. *Current Medicinal Chemistry*. 2012;19(1):98–108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300082>
21. Fanelli M.F., Chinen L.T., Begnami M.D. et al. The influence of transforming growth factor- α , cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-9 and CXCR4 proteins involved in epithelial-mesenchymal transition on overall survival of patients with gastric cancer. *Histopathology*. 2012;61(2):153–61. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04139.x
22. Hodgson N., Koniaris L.G., Livingstone A.S., Franceschi D. Gastric carcinoids: a temporal increase with proton pump introduction. *Surgical Endoscopy and other Interventional Techniques*. 2005;19(12):1610–2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16211437>
23. 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
24. Massironi S., Cavalcoli F., Rossi R.E. et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:755–61. DOI: 10.1530/EJE-12-1067
25. Мозговой С.И., Костенко М.Б., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Аутоиммунный гастрит в фокусе клинициста и морфолога. *Фарматека*. 2019;26(2):121–29. [Mozgovoy S.I., Kostenko M.B., Krolevets T.S., Livzan M.A. Autoimmune gastritis in the focus of clinician and morphologist. *Farmateka*. 2019;26(2):121–29 (In Rus.)]. DOI: 10.18565/farmateka.2019.2.121-129
26. Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Илларионова Ю.В. и др. Хронический гастрит: диагностика и лечение. *Фарматека*. 2009;8:50–4. [Jakovenko Ye.P., Ivanov A.N., Illarionova Yu.V. et al. Chronic gastritis: diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2009;8:50–54 (In Rus.)].
27. Massironi S., Cavalcoli F., Rossi R.E. et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:755–61. DOI: 10.1530/EJE-12-1067
28. Amerio P., Tracanna M., De Remigis P. et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3 B+C and 4. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006;31:746–9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02171.x
29. Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Заякина Н.В., Кролевец Т.С. Многоликая проблема непереносимости глютена. *Клиническая медицина*. 2018;96(2):123–8. [Livsan M.A., Osipenko M.F., Zayakina Natalya V., Krolevets T.S. Many faces of the problem of intolerance to gluten. *Clinical Medicine*. 2018;96(2):123-128 (In Rus.)].
30. Oshima T., Okugawa T., Hori K., Kim Y., Tanaka J., Watari J., Miwa H. Successful endoscopic submucosal dissection of gastric carcinoid in a patient with autoimmune gastritis and systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2012;51(10):1211–3. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7077
31. Däcker D., Marx U., Braun B. Gastric neuroendocrine tumors in a woman with systemic lupus erythematosus. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010;135(36):1723–6. DOI: 10.1055/s-0030-1263306
32. Neumann W.L., Coss E., Rugge M., Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis — pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):529–41. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.101
33. Cavallaro A., Zanghi A., Cavallaro M. et al. The role of 68-Ga-DOTATOC CT-PET in surgical tactic for gastric neuroendocrine tumors treatment: our experience: a case report. *Int J Surg.* 2014;12(suppl 1):S225–31. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.05.017
34. Alexander H.R., Fraker D.L., Norton J.A., Barlett D.L., Tio L., Benjamin S.B., Doppman J.L., Goebel S.U., Serrano J., Gibril F., Jensen R.T. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 1998;228:228–38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712569>
35. 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
36. 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;104(8):2071–79. DOI: 10.1038/ajg.2009.231
37. Tozzoli R., Koderma G., Perosa A.R. et al. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev.* 2010;10(2):80–3. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.08.006
38. Tozzoli R. The diagnostic role of autoantibodies in the prediction of organ-specific autoimmune diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008;46(5):577–87.

39. Weck M.N., Brenner H. Association of *Helicobacter pylori* infection with chronic atrophic gastritis: Meta-analyses according to type of disease definition. Int. J. Cancer. 2008;123:874–81. DOI: 10.1002/ijc.23539
40. Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B. et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺K⁺-adenotriphosphatase in human gastric autoimmunity. J. Exp. Med. 2003;198:1147–56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14568977>
41. Niikura R., Hayakawa Y., Hirata Y., Ogura K., Fujishiro M., Yamada A., Ushiku T., Konishi M., Fukayama M., Koike K. The Reduction in Gastric Atrophy after *Helicobacter pylori* Eradication Is Reduced by Treatment with Inhibitors of Gastric Acid Secretion. Int J MolSci. 2019;20(8). PII: E1913. DOI: 10.3390/ijms20081913
42. Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? Лечащий врач. 2011;7:7. [Livzan M.A., Mozgovoy S.I., Kononov A.V. Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* — simple traces or serious consequences? Lehashchij vrach. 2011;7:7 (In Rus.)].
43. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*. Consilium Medicum. 2008;10(8):15–20. [Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. Post-eradication period of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. Consilium Medicum. 2008;10(8):15–20. (In Rus.)].
44. Matysiak-Budnik T., Megraud F. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Eur J Cancer. 2006;42(6):708–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.020
45. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. IARC SciPubl. 2004;157:301–11.
46. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Течение хронического гастрита, ассоциированного *Helicobacter pylori*, в постэрадикационном периоде. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007;5:116–23. [Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. The course of chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori* in the post-eradication period. Experimental and clinical gastroenterology. 2007;5:116–123. (In Rus.)].

Сведения об авторах

Мозговой Сергей Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Контактная информация: simozgovoy@yandex.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Контактная информация: mlivzan@yandex.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Кролевец Татьяна Сергеевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Контактная информация: mts-8-90@mail.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>

Шиманская Анна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет». Контактная информация: 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Information about the authors

Sergei I. Mozgovoi — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University. Contact information: simozgovoy@yandex.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Therapy and Occupational (Professional) Diseases, Omsk State Medical University. Contact information: mlivzan@yandex.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Tatyana S. Krolevets* — Cand. Sci. (Med.), Assist., Departmental Head, Department of Therapy and Occupational (Professional) Diseases, Omsk State Medical University. Contact information: mts-8-90@mail.ru; 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7452-7230>

Anna G. Shimanskaya — Cand. Sci. (Med.), Assoc. prof., Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University. Contact information: 644099, Omsk, Lenina str., 12. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Поступила: 28.11.2019 Принята: 14.12.2019 Опубликовано: 25.12.2019
Submitted: 28.11.2019 Accepted: 14.12.2019 Published: 25.12.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author