

УДК 616.33-002.2

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.123><https://elibrary.ru/WHGTMQ>

Роль морфологического исследования в диагностике хронического аутоиммунного гастрита: обзор литературы

Глеб Александрович Мороз^{1,2✉}, Роман Андреевич Труфаненко¹, Лев Моисеевич Гринберг¹, Роман Борисович Бердников¹, Ирина Георгиевна Данилова², Наталья Дмитриевна Сорокина³, Лейла Закировна Абдурагимова¹, Игорь Борисович Хлынов¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

³ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия

✉ glebmorozmd@gmail.com

Аннотация

Введение. В развитых странах наблюдается тенденция к снижению распространенности гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, что ведет к увеличению относительной частоты хронического аутоиммунного гастрита в структуре поражений желудка при исследовании биопсийного материала. Наблюдаемые тенденции, а также предполагаемый недостаточный уровень диагностики аутоиммунного гастрита в России делают актуальным обсуждение принципов диагностики этого заболевания.

Цель работы — привести современные данные по критериям морфологической диагностики хронического аутоиммунного гастрита.

Материалы и методы. Поиск данных по проблеме осуществлен в базах научных публикаций PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary.ru. Глубина научного поиска составила 175 лет (1849–2024 гг.).

Результаты и обсуждение. Диагностика аутоиммунного гастрита сводится к эндоскопическому исследованию с забором биоптатов по диагностическому протоколу OLGA и модифицированной Сиднейской системе (антральный отдел, угол и тело желудка). При этом серологические методы (обнаружение специфических антител) не всегда позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз, ввиду существования серонегативного варианта заболевания, что определяет первостепенную роль морфологического исследования. Постепенное разрушение париетальных клеток под действием аутоиммунного процесса приводит к широкому спектру морфологических изменений, которые проходят ряд стадий: от глубокой воспалительной инфильтрации области тела и дна желудка до тяжелой атрофии с различными вариантами метаплазии (прежде всего псевдопилорической). Практикующему патологоанатому важно уметь проводить дифференциальную диагностику аутоиммунного гастрита от *H. pylori*-ассоциированного гастрита, постхеликобактерного атрофического гастрита, особым диагностическим вызовом является сочетание *H. pylori* гастрита с аутоиммунным.

Заключение. Хронический аутоиммунный гастрит является диагнозом, в постановке которого участвуют гастроэнтеролог, эндоскопист, патологоанатом. Определена и обоснована ведущая роль морфологических методов в диагностике хронического аутоиммунного гастрита.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, атрофический гастрит, хронический гастрит, OLGA, RE.GA. IN, морфологическая диагностика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Роль морфологического исследования в диагностике хронического аутоиммунного гастрита: обзор литературы / Г. А. Мороз, Р. А. Труфаненко, Л. М. Гринберг [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 123–141. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.123>. EDN: <https://elibrary.ru/WHGTMQ>.

The Role of Morphological Examination in The Diagnosis of Chronic Autoimmune Gastritis: A Literature Review

Gleb A. Moroz^{1,2✉}, Roman A. Trufanenko¹, Lev M. Grinberg¹, Roman B. Berdnikov¹, Irina G. Danilova², Natalia D. Sorokina³, Leyla Z. Abduragimova¹, Igor B. Khlynov¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

³ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ glebmorozmd@gmail.com

Abstract

Introduction. In developed countries, there is a trend towards a decrease in the prevalence of *H. Pylori* associated gastritis, which leads to an increase in the relative frequency of chronic autoimmune gastritis in the structure of gastric lesions in biopsy material. The observed trends, as well as the presumed underdiagnosis of autoimmune gastritis in the Russian Federation make it relevant to discuss the principles of diagnostics of this disease.

Objective. Provide current data on the criteria for morphological diagnosis of chronic autoimmune gastritis.

Materials and methods. Data on the problem were searched in the databases of scientific publications PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary.ru. The depth of the scientific search was 175 years (1849–2024).

Results and discussion. The diagnosis of autoimmune gastritis is reduced to endoscopic examination with biopsy sampling according to the OLGA/Modified Sydney System diagnostic protocol (antral, incisura angularis and body of the stomach). At the same time serological methods (detection of specific antibodies) do not always allow to confirm or refute the diagnosis, due to the existence of seronegative variant of the disease, which determines the primary role of morphological examination. The publication discusses the differential diagnosis of different stages of autoimmune gastritis with other types of chronic gastritis.

Conclusion. Chronic autoimmune gastritis is a diagnosis that involves a gastroenterologist, endoscopist, and pathologist. The leading role of morphological methods in the diagnosis of chronic autoimmune gastritis is determined and substantiated.

Keywords: autoimmune gastritis, atrophic gastritis, chronic gastritis, OLGA, RE.GA.IN, morphological diagnostics

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Moroz GA, Trufanenko RA, Grinberg LM, Berdnikov RB, Danilova IG, Sorokina ND, et al. The role of morphological examination in the diagnosis of chronic autoimmune gastritis: A literature review. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):123–141. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.123>. EDN: <https://elibrary.ru/WHGTMQ>.

© Мороз Г. А., Труфаненко Р. А., Гринберг Л. М., Бердников Р. Б., Данилова И. Г., Сорокина Н. Д., Абдурагимова Л. З., Хлынов И. Б., 2025

© Moroz G. A., Trufanenko R. A., Grinberg L. M., Berdnikov R. B., Danilova I. G., Sorokina N. D., Abduragimova L. Z., Khlynov I. B., 2025

Список сокращений

АПЖ — аденомы пилорических желез

ИГХ — иммуногистохимия

НЭО — нейроэндокринная опухоль

ХАГ — хронический аутоиммунный гастрит

CD — кластер дифференцировки (*англ.* Cluster of Differentiation)

ЕСЛ-клетки — энтерохромаффиноподобные клетки (*англ.* Enterochromaffin-Like Cells)

HLA — человеческий лейкоцитарный антиген

MAPS II — европейские рекомендации «Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка» (*англ.* Management of Epithelial Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach)

MUC — муцин (*англ.* Mucin)

OLGA — оперативная оценка гастритов (*англ.* Operative Link for Gastritis Assessment)

OLGIM — рабочая система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии (*англ.* Operating Link for Gastric Intestinal Metaplasia)

RE.GA.IN. — Реальная инициатива по борьбе с гастритом (*англ.* Real-World Gastritis Initiative)

SPEM — метаплазия, экспрессирующая спазмолитический пептид

TFF-2 — треоиловый фактор 2 (*англ.* Trefoil Factor 2)

Th — Т-хелперы (*англ.* T Helper Cells)

WGA — появление белых сфер (*англ.* White Globe Appearance)

Введение

В последние годы, по данным ряда авторов, в развитых странах наблюдается тенденция к снижению распространенности *H. pylori*-ассоциированного гастрита, при этом также отмечается увеличение удельного веса хронического аутоиммунного гастрита (ХАГ) в структуре встречаемости поражений желудка при исследовании биопсийного материала [1, 2]. Под термином ХАГ в нозологическом плане в настоящее время принято понимать хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся иммуногенной гибелью париетальных клеток, атрофией желез и различными вариантами метаплазии слизистой оболочки тела и дна желудка [3–5].

Долгое время ХАГ не считался самостоятельной нозологической единицей, а рассматривался в контексте пернициозной анемии: в 1849 г. лондонский врач Т. Эддисон (*англ.* T. Addison) описал «очень примечательную форму анемии»¹, которую детально изучил А. Бирмер (*нем.* A. Biermer) в 1872 г. и назвал пернициозной, т. е. фатальной². Р. Дж. Стриклендом и И. Р. Маккеем (*англ.* R. G. Strickland и I. R. Mackay) [6] произведено разделение хронического гастрита на две основные категории: А (с выявленными антителами) и В (неаутоиммунный, который, как позже выяснилось, имеет бактериальную этиологию). Накопленные данные по этиологии и морфологии гастритов обобщены и представлены в 1990 г. на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов в Сиднее, там же сформулирована первая международная классификация гастритов (*англ.* Sydney Classification for Gastritis), которая учитывала этиологию, топографию и морфологию процесса [7]. В 1994 г. группой гастроморфологов в Хьюстоне представлена (опубликована в 1996 г.) новая система классификации хронического гастрита, являющаяся модификацией Сиднейской системы (*англ.* Updated Sydney System for the Classification of Gastritis) [8]. В Сиднейской и Хьюстонской классификациях хронических гастритов термин «хронический атрофический аутоиммунный гастрит» рекомендован в качестве предпочтительного вместо «гастрит типа А» [7, 8]. В 2015 г. на Kyoto Global Consensus Meeting рассмотрена обновленная классификация хронических гастритов и дуоденитов, в которой закреплен термин «аутоиммунный гастрит (ХАГ)» [9].

Зарубежный коллектив авторов во главе с М. Рюгге (*англ.* M. Rügge) периодически выпускает обзоры литературы, которые обобщают актуальные данные по ХАГ [1, 3, 5, 10].

¹ Addison T. Anaemia: Disease of the Supra-Renal Capsules // London Medical Gazette. 1849. No. 43. P. 517–518.

² Biermer A. Uber Eine Form von Progressiver Perniciooser Anemie // Schweiz Aerzte. 1872. No. 2. P. 15–17.

В отечественной литературе нам удалось найти немногочисленные публикации, посвященные различным аспектам диагностики и лечения ХАГ [11–14]. Следует особо отметить две работы [15, 16] авторского коллектива отечественных гастроэнтерологов и патологов при участии академика Российской академии наук В. Т. Ивашкина, в которых авторы впервые в России на серии наблюдений дают подробную морфологическую характеристику как ранних, так и поздних изменений слизистой оболочки желудка при ХАГ. При этом в подавляющем большинстве отечественных публикаций до настоящего времени [15–18] единичные случаи ХАГ описываются как казуистические, что создает ложные, как мы полагаем, представления о редкости этой патологии. В то же время в зарубежных материалах из разных регионов ХАГ описывается и анализируется на больших сериях случаев: 320 в исследовании из Китая [19], 113 из 6000 проанализированных гастробиопсий в работе Университета Джонса Хопкинса (*англ.* Johns Hopkins University) [20], 99 из 2286 биопсийных исследований желудка в обзоре итальянских авторов [21], 211 пациентов в недавней публикации (2023) М. Рюгге [4].

Приблизительные оценки распространенности ХАГ, полученные в исследованиях, проведенных в разных регионах мира, составляют 0,50–4,30 % у взрослых и 0,15 % у детей (среди пациентов, подвергшихся гастроскопии с биопсией) [19, 21–24]. Заболевание преобладает у женщин (соотношение женщин к мужчинам — 2,25 : 1,00), и вероятность его развития увеличивается с возрастом [23]. Целенаправленных исследований распространенности ХАГ в России не проводилось.

Цель публикации — анализ современных литературных данных о критериях морфологической диагностики ХАГ.

Материалы и методы

Поиск данных по проблеме на русском и английском языках осуществлен в базах научных публикаций PubMed, Web of Science, Scopus, eLibrary.ru по ключевым словам: «хронический аутоиммунный гастрит, хронический гастрит, система OLGA, серонегативный аутоиммунный гастрит, атрофический гастрит, метаплазия в желудке» (*англ.* chronic autoimmune gastritis, chronic gastritis, OLGA staging system, sero-negative autoimmune gastritis, atrophic gastritis, gastric metaplasia)¹. Глубина научного поиска составила 175 лет (1849–2024). На момент написания литературного обзора обнаружено более 750 статей по проблеме, из которых отобрано 65 работ. Выбор определялся фундаментальностью, доказательностью и теоретической ценностью исследований в контексте изучения морфологии ХАГ.

Результаты и обсуждение

В основе классических представлений о патогенезе ХАГ лежит иммуногенное разрушение париетальных клеток [22, 23]. Большая роль в этой теории отводится сенситивизированным CD4⁺ Th1-и Th17-клеткам², которые в результате презентации им антигенов выделяют ряд цитокинов и стимулируют синтез аутоантител [24]. В свете существования серонегативных вариантов аутоиммунного гастрита (встречаются в 15–21 % случаев [25, 26]) указанная теория дополнена: так, в литературе существуют сообщения о запуске смерти клеток через взаимодействия париетальных клеток слизистой оболочки желудка с Т-клетками [27].

¹ OLGA — оперативная оценка гастритов (*англ.* Operative Link for Gastritis Assessment).

² CD — кластер дифференцировки (*англ.* Cluster of Differentiation). Th — Т-хелперы (*англ.* T Helper Cells).

Детали событий, происходящих на молекулярном уровне и запускающих каскад аутоиммунных реакций, еще предстоит изучить, однако предполагается существенная роль наследственности (наличие аутоиммунного гастрита у родственников 1 степени в 16,5 % случаев [28]). Генетические факторы риска аутоиммунного гастрита плохо изучены, но в ряде работ предполагается наличие ассоциации гаплотипов HLA¹ и аутоиммунного гастрита: исследование, проведенное в Италии в 2010 г. [29] показало, что встречаемость HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*04 у группы людей, страдающих аутоиммунным гастритом выше, чем в среднем по популяции, тогда как финское исследование того же года [30] подтвердило эту зависимость для гаплотипа HLA-DRB1*04, но не для HLA-DRB1*03.

Ввиду существования генетических факторов риска для пациентов с ХАГ характерно наличие ассоциаций с другими аутоиммунными заболеваниями: наиболее достоверно описана корреляция с тиреоидитом Хашимото и сахарным диабетом 1 типа, возможна связь с витилиго, некоторыми вариантами алопеции, ревматоидным артритом, целиакией, миастенией и аутоиммунным гепатитом [31]. Также необходимо отметить, что ХАГ может являться составной частью аутоиммунных полигландулярных синдромов [31].

Следует подчеркнуть, что инфекция *H. pylori* часто сочетается с аутоиммунным гастритом [7] и может быть одним из факторов, провоцирующих иммуногенную гибель париетальных клеток (вторичный аутоиммунный гастрит) посредством молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и протонной помпы из-за высокой гомологии, наблюдаемой между β -субъединицей уреазы *H. pylori* и β -субъединицей водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (протонной помпы) [29]. Разумеется, текущий *H. pylori*-ассоциированный гастрит может выступать и в виде сочетанной патологии, сосуществующей с уже имеющимся первичным ХАГ. При этом отмечается, что с клинической точки зрения неважно, было ли запущено развитие ХАГ *H. pylori*-инфекцией или без нее, но сочетание ХАГ с текущей *H. pylori*-инфекцией усиливает развитие атрофии и затрудняет морфологическую диагностику ХАГ [32].

Клиническая картина заболевания

ХАГ не имеет характерной клинической картины, может долгие годы иметь бессимптомное течение, а манифестировать лишь с появлением анемии или ХАГ-ассоциированных опухолей желудка. Согласно последним данным, чаще всего встречаются симптомы желудочной диспепсии, но именно гематологические нарушения намного чаще направляют диагностический поиск в сторону ХАГ [18]. В начале заболевания, вследствие снижения концентрации соляной кислоты, нарушается всасывание нутритивного железа, что ведет к микроцитарной железодефицитной анемии [18], а по мере прогрессирования и истощения запасов кобаламина на первый план выходит пернициозная (В₁₂-дефицитная) анемия, включающая в себя макроцитарную мегалобластную анемию и сочетающуюся с ней неврологическую симптоматику.

Серологическая диагностика

Серологическая диагностика аутоиммунного гастрита строится на выявлении в крови пациента антител к париетальным клеткам (специфичность 90 %, чувствительность 82 %) и внутреннему фактору Касла (высокая специфичность 98,6 %, но низкая чувствительность 60 %) [32].

Долгое время считалось, что выявление в крови пациентов антител к внутреннему фактору Касла и (или) париетальным клеткам является обязательным условием диагно-

¹ HLA — человеческий лейкоцитарный антиген (англ. Human Leukocyte Antigen).

стики ХАГ [33, 34]. Действительно, большинство случаев ХАГ является серопозитивными, однако существуют и серонегативные варианты аутоиммунного гастрита (встречаются в 15–21 % случаев [27, 32]), при которых отсутствуют как антитела к париетальным клеткам, так и внутреннему фактору. Особенно следует отметить исследование Л. Конти и др. (англ. L. Conti et al.; 2020) [27], в котором 109/516 (21 %) пациентов с гистологически верифицированным в двух референс-лабораториях ХАГ и гематологическими признаками V_{12} /железодефицитной анемии не имели специфических антител. Указание на возможность диагностики ХАГ без положительного титра диагностических антител имеется и в последнем консенсусе 2024 г. RE.GA.IN¹, в состав разработчиков которого вошли эксперты в области гастропатологии с пяти континентов [35]. Серонегативный вариант ХАГ, как уже было отмечено, вероятно, связан с иммуногенной смертью клеток путем внешнего апоптоза через взаимодействия париетальных клеток желудка с аутореактивными Т-клетками посредством системы «Fas-рецептор — Fas-лиганд» [36].

Особенно стоит отметить роль так называемой серологической биопсии желудка (GastroPanel (Biohit Oy), Финляндия): пепсиноген-1, пепсиноген-2, гастрин-17, антитела к *H. pylori* [35]). Этот метод диагностики используется для скрининга желудочной атрофии независимо от ее причины (78,6 % положительной прогностической ценности при уровне гастрин-17 в сыворотке более 172 пг/мл) [35, 36]. При этом в настоящий момент серологическая биопсия не способна заменить собой классическую биопсию с последующим гистологическим исследованием, поскольку серологические изменения появляются только при выраженной атрофии слизистой оболочки. Также этот метод не позволяет оценить наличие или отсутствие дисплазии, опухолевого роста, а главное — не отвечает однозначно на вопрос об этиологии гастрита. Тем не менее, по нашему мнению, GastroPanel в сочетании с антителами к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла можно рассматривать как действующий метод диагностики ХАГ у пациентов с невозможностью проведения эндоскопического исследования либо при отсутствии в штате клиники компетентных в вопросах диагностики ХАГ эндоскопистов и морфологов.

Эндоскопические признаки аутоиммунного гастрита

На ранних стадиях эндоскопическая картина ХАГ может не отличаться от нормы и не имеет специфических признаков. На поздней стадии процесса при эндоскопическом исследовании можно обнаружить поля атрофичной слизистой оболочки в теле и на дне желудка в сочетании с псевдопилорической метаплазией [37], что проявляется снижением высоты желудочных складок, истончением и увеличением прозрачности слизистой оболочки, из-за чего становятся видимыми капиллярные сосуды, расположенные в подслизистой основе стенки желудка. В ряде случаев в области тела и дна желудка возможно образование псевдополипов (очагов сохранной кислотообразующей слизистой оболочки на фоне диффузной атрофии) [38].

Другим признаком, ассоциированным с атрофией слизистой оболочки, является появление плотной желто-белой слизи в области дна и верхней части тела желудка, что обычно связано с тяжелой атрофией (встречается у 32,4 % пациентов) [38]. Появление плотной слизи на фоне гипо- и ахлоргидрии может способствовать чрезмерному росту уреаз-положительных бактерий (отличных от *H. pylori*), а следовательно, приводить к ложноположительным результатам дыхательного ¹³C-уреазного теста [38].

Более специфичным для ХАГ эндоскопическим феноменом, обнаруживаемым в 32 % случаев, является так называемое появление белых сфер (англ. White Globe Appearance,

¹ RE.GA.IN. — Реальная инициатива по борьбе с гастритом (англ. Real-World Gastritis Initiative).

WGA) на фоне атрофической слизистой оболочки тела желудка [39, 40]. WGA в исследованиях определяется как белое поражение шаровидной формы диаметром менее 1 мм, расположенное субэпителиально (заметны вышележащие микрососуды) [39–41]. При гистологическом исследовании образцов, взятых из области WGA, можно обнаружить эозинофильный некротический детрит или слизь с нейтрофилами и эозинофилами в кистозно-расширенной желудочной ямке [39–41]. Значение этого феномена при ХАГ на текущий момент еще предстоит уточнить, однако существует предположение, что WAG связано с более ранним развитием опухолей желудка, поскольку отмечена положительная корреляция с наличием у пациента раннего рака желудка [39–41].

Основной задачей эндоскопического исследования при диагностике ХАГ является правильный забор биоптатов для последующего гистологического исследования. Согласно модифицированной Сиднейской системе и рекомендациям OLGA, необходимо забирать пять образцов слизистой оболочки из следующих стандартных точек: два из антрального отдела желудка на расстоянии 3 см от привратника по большой и малой кривизне, два из области тела желудка по середине большой и малой кривизны (приблизительно в 8 см от кардии) и один слизистой оболочки угла желудка¹ [42]. Необходимо подчеркнуть, что отказ от забора образцов из тела желудка делает дальнейшую морфологическую диагностику ХАГ невозможной, поскольку париетальные клетки располагаются только в теле и на дне желудка. Также заметим, что описанные стандарты предполагают забор образцов из стандартных участков слизистой, а все обнаруженные очаги или поля атрофии, язвы, полипы и другие макроскопические изменения слизистой следует биопсировать дополнительно для повышения диагностической точности исследования [37].

В ранее упомянутых нами работах отечественных патологов [15, 16] авторы исследуют фрагменты слизистой оболочки желудка, взятые у пациентов с положительными результатами серологических тестов на ХАГ. При этом предлагается отступление от стандарта OLGA и взятие двух фрагментов из области антрума и двух из области тела желудка [16]. Такой подход позволяет верифицировать диагноз, но не позволяет дать оценку стадии атрофического гастрита по системе OLGA. Взятие четырех, а не пяти фрагментов для исследования также одобряется экспертами рабочей группы RE.GA.IN [35].

Важно отметить, что помещение биоптатов из разных отделов желудка (антрум и угол, а также тело желудка) в один контейнер затрудняет первичную диагностику ХАГ, т. к. при этом заболевании наблюдается антрализация слизистой оболочки тела желудка. В нашей практике выявлено два случая раннего ХАГ (подтвержденных серологически) с преимущественными гистологическими изменениями в образце слизистой оболочки из области угла желудка (переходный тип слизистой, содержащий париетальные клетки) без существенных изменений слизистой оболочки тела желудка. По нашему мнению, с учетом возможной фокальности процесса на ранней стадии течения заболевания наличие дополнительного фрагмента, содержащего кислотопродуцирующую слизистую (угол желудка), может повышать шанс верификации ХАГ.

Морфологические изменения при ХАГ

Постепенная иммунная смерть париетальных клеток обуславливает широкий спектр морфологических изменений, которые проходят в своем развитии ряд стадий: от глубокой

¹ Кононов А. В., Мозговой С. И., Шиманская А. Г. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10) : клинические рекомендации RPS3.11 (2018). М. : Практическая медицина, 2019. 192 с. EDN: <https://www.elibrary.ru/XSWBFQ>.

воспалительной инфильтрации области тела желудка до тяжелой атрофии с различными вариантами метаплазии¹ [43]. Особенностью, характерной для ХАГ, является ограниченность воспалительного процесса дном и телом желудка, как уже было указано ранее, однако стоит помнить, что при сочетанном *H. pylori*-ассоциированном гастрите воспаление может обнаруживаться и в антральном отделе.

Выделяют три вида метаплазии, встречающихся при ХАГ: псевдопилорическая, кишечная и панкреатическая. При этом чаще всего встречается именно псевдопилорическая метаплазия [44].

В литературе существуют различные трактовки терминов «псевдопилорическая метаплазия» и «пилорическая метаплазия» [45]. Некоторые авторы [46] приравнивают псевдопилорическую метаплазию к понятию SPEM². Различия между пилорической, псевдопилорической метаплазиями и SPEM носят исключительно молекулярный характер и могут быть выявлены с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования. При окрашивании гематоксилином и эозином все три описанные варианта метаплазии представлены концевыми отделами желез, напоминающими железы антрального отдела (со светлой цитоплазмой клеток). Клетки при псевдопилорической метаплазии экспрессируют пепсиноген-1, а при пилорической это не происходит. В очагах SPEM отмечается экспрессия TFF-2³. В одной из работ [47] Я. Вада и др. (англ. Y. Wada et al.) исследовали пилорическую, псевдопилорическую метаплазии и SPEM у пациентов при аутоиммунном гастрите. Авторы показали, что чаще всего наблюдается пилорический вариант метаплазии, а экспрессия TFF-2 (характерная для SPEM) встречается как в железах с пилорическим, так и псевдопилорическим фенотипами. Однако имеет ли диагностическую (практическую) ценность дифференциальная диагностика этих типов метаплазии? Ни в одном из действующих практических руководств и консенсусов мы не нашли указаний на то, что уточнение варианта метаплазии с появлением так называемых светлых желез влияет на тактику ведения пациентов с ХАГ. При этом некоторые исследователи говорят о важности детекции SPEM, предполагая, что ее клеточная линия является предшественником аденокарциномы желудка [48]. Эта точка зрения сегодня подвергается критике, в т. ч. благодаря наличию теоретических [49, 50] и крупного одноцентрового наблюдательного исследований [4], указывающих на редкость развития желудочной аденокарциномы у пациентов с ХАГ несмотря на выраженность различных вариантов метаплазии. Вероятно, аденокарцинома у пациентов с ХАГ связана с сочетанной или ранее перенесенной инфекцией *H. pylori*, а не метапластической атрофией [4, 50]. Исходя из вышеизложенного, мы не считаем важным дифференцировать различные варианты метаплазии с формированием светлых желез в реальной морфологической практике при диагностике аутоиммунного гастрита. В настоящей публикации мы будем использовать термин «псевдопилорическая метаплазия» для обозначения истинно псевдопилорической, пилорической метаплазии и SPEM без привязки к молекулярным (ИГХ) характеристикам, поскольку такой подход используется в большинстве практических морфологических руководств.

Стадийность морфологических изменений при ХАГ подробно описана в конце XX — начале XXI в. и укладывается в три классические стадии: раннюю, развернутую («цвету-

¹ Кононов А. В., Мозговой С. И., Шиманская А. Г. Указ. соч.

² SPEM — метаплазия, экспрессирующая спазмолитический пептид (англ. Spasmolytic Polypeptide-Expressing Metaplasia).

³ TFF-2 — треофиловый фактор 2 (англ. Trefoil Factor 2).

щую») и конечную¹ [51, 52]. Однако в 2023 г. коллектив японских исследователей предложил выделять также ультрараннюю стадию ХАГ [53], что в настоящее время не является общепринятым. Это связано с тем, что морфологические признаки этой стадии сформированы на основании анализа только двух клинико-морфологических случаев. Оба пациента имели экстрагастральную аутоиммунную патологию (аутоиммунный тиреоидит и системную красную волчанку) и классические признаки ранней стадии ХАГ в соседних образцах слизистой оболочки, при этом диагностически значимого титра антител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла выявлено не было. Серонегативность не является основанием для исключения диагноза ХАГ, о чем уже было упомянуто в начале настоящего обзора. Разумеется, для закрепления концепции ультраранней стадии аутоиммунного гастрита требуется большее число наблюдений.

В основе понимания морфологических изменений при ультраранней стадии ХАГ лежит концепция трехслойной организации фундальных желез желудка². Первый слой соответствует желудочным ямкам (области перешейка фундальных желез); второй — середине главной части желез (максимальной концентрации оксифильных париетальных клеток); третий — основанию главной части фундальных желез (максимальной концентрации базофильных главных клеток). Для ультраранней стадии ХАГ характерна потеря визуальной цветовой границы между слоями клеток фундальных желез за счет сокращения толщины второго слоя, что связано с иммуногенной гибелью париетальных клеток. При этом в первом слое отмечается фовеолярная гиперплазия, а третий остается интактным. Отмечается также диффузно-очаговая лимфоцитарная инфильтрация в области второго слоя фундальных желез.

На ранней стадии ХАГ в собственной пластинке слизистой оболочки можно наблюдать неравномерную инфильтрацию лимфоцитами (CD4-клетками) и плазмócитами с преимущественной концентрацией воспалительных клеток вокруг кислотопродуцирующих клеток, отсутствием характерного для *H. pylori*-ассоциированного гастрита нисходящего градиента инфильтрата (рис. 1). В работе патологов из Университета Джонса Хопкинса [20] показано, что заметная инфильтрация собственной пластинки слизистой эозинофилами нередко встречается при ранней стадии ХАГ. Иногда в составе инфильтрата встречаются отдельные нейтрофилы [10]. Также на ранних этапах ХАГ наблюдается очаговая деструкция кислотопродуцирующих желез (с интраэпителиальными лимфоцитами), встречаются апоптозные тельца, возможны псевдогипертрофические изменения париетальных клеток, подобные наблюдаемым у пациентов, получающих ингибиторы протонной помпы [10, 15, 42, 43, 54]. В работе отечественных авторов [16] показано, что в ряде случаев (4 из 12 наблюдений) псевдогипертрофия париетальных клеток — это единственный ранний признак ХАГ у пациентов с положительными результатами серологических тестов. Обнаружение фокусов атрофии желез у пациентов с ранним ХАГ, вероятно, связано с тем, что стадии ХАГ могут перекрывать друг друга [10]. Хотя однозначного консенсуса по наличию или отсутствию атрофии при раннем аутоиммунном гастрите нет, некоторые авторы утверждают, что атрофия с псевдопилорической и панкреатической метаплазией обнаруживается уже на ранней стадии процесса³.

¹ Montgomery E. A., Voltaggio L. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, [2018]. Vol. 1 : Non-neoplastic. 306 p.

² Mills S. R. Histology for Pathologists. 5th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer, [2020]. 1344 p.

³ Greenson J. K. Diagnostic Pathology. Gastrointestinal. Philadelphia : Elsevier, [2020]. 736 p.

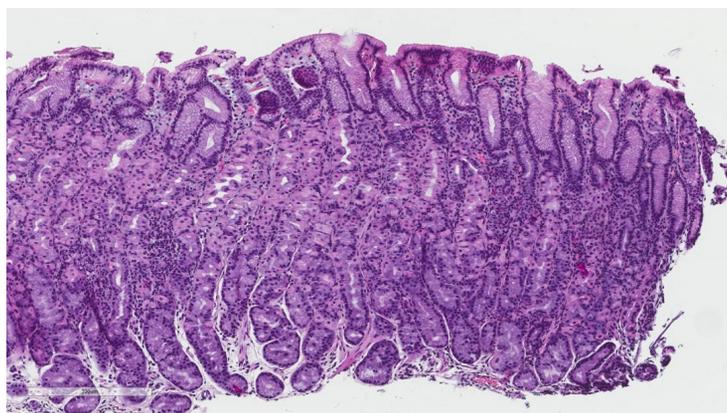


Рис. 1. Морфологические изменения при раннем ХАГ: тело желудка с минимально выраженной, но при этом глубокой, более выраженной в базальных отделах, слизистой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (лимфоциты проникают в железы), псевдогипертрофией париетальных клеток (фундальные железы местами расширены). Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 100$. Из личного архива Г. А. Мороза

В развернутой («цветущей») стадии ХАГ глубокая воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тела желудка усиливается, а атрофия кислотопродуцирующих желез становится ярко выраженной (с заметной псевдопилорической метаплазией желез).

В конечной стадии ХАГ количество кислотопродуцирующих желез уже резко снижено (вплоть до полного отсутствия), появляются очаги кишечной метаплазии (рис. 2, *а*), реже панкреатической метаплазии. Финальным событием является фиброз собственной пластинки слизистой оболочки и гиперплазия мышечной пластинки слизистой [10, 15, 43], что сопровождается снижением выраженности воспалительной инфильтрации. Из-за неравномерной атрофии слизистой оболочки тела желудка при эндоскопическом исследовании могут выявляться полиповидные участки (псевдополипы), которые представлены сохранной кислотопродуцирующей слизистой [10].

Постепенная утрата париетальных клеток в слизистой оболочке желудка приводит к падению концентрации соляной кислоты и, как следствие, вызывает гипергастринемию, что приводит к пролиферации ECL-клеток¹ тела желудка (гиперплазии)² [55–57], которая в некоторых случаях, уже в конечной стадии ХАГ, может прогрессировать до нейроэндокринной опухоли (НЭО) 1 типа. Рассмотрение морфологии, вариантов и биологического поведения нейроэндокринных поражений желудка не является целью настоящего обзора. Отметим лишь, что рутинное выявление нейроэндокринной гиперплазии при помощи ИГХ у пациентов с аутоиммунным гастритом не показано ввиду отсутствия влияния на принятие клинических решений. Однако ИГХ-исследование может быть полезно в исключительных случаях при диагностике ранней стадии ХАГ (линейная нейроэндокринная гиперплазия ECL-клеток появляется в ранней стадии процесса [58]).

В антральном отделе желудка (рис. 2, *б*), как правило, наблюдаются признаки химической гастропатии (фовеолярная, фибромускулярная гиперплазии, появление острых эрозий), что, вероятно, связано с забросом желчи из кишечника в желудок в связи с рас-

¹ ECL-клетки — энтерохромаффиноподобные клетки (англ. Enterochromaffin-Like Cells).

² Digestive System Tumours / The WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th ed. Lyon : IARC, 2019. 635 p.

стройством регуляции пилорического сфинктера (в ответ на уменьшение секреции соляной кислоты)¹. В ряде случаев отмечается заметная при рутинном исследовании гиперплазия G-клеток (морфологический субстрат гипергастринемии), но морфологические критерии этого феномена до конца не ясны.

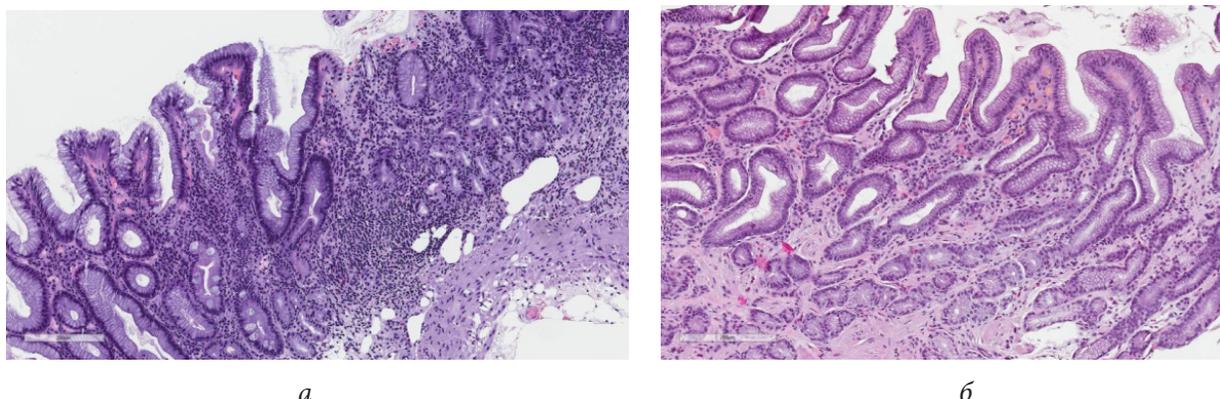


Рис. 2. Морфологические изменения при ХАГ. Окрашивание гематоксилином и эозином. $\times 100$. Из личного архива Г. А. Мороза:

а — тело желудка с тотальной метапластической атрофией, псевдопилорической и кишечной метаплазией; *б* — антральный отдел желудка с реактивной (химической) гастропатией

Появляются данные, что ХАГ в педиатрической практике имеет морфологические особенности: так, по данным исследования, в котором ретроспективно исследовался ХАГ у детей за 2011–2019 гг., показано, что атрофия и воспаление в разной степени захватывали не только тело, но и антральный отдел желудка, при этом инфекция *H. pylori* не выявлена [59].

Морфологические аспекты дифференциального диагноза ХАГ

При постановке диагноза ХАГ необходимо комплексно оценивать имеющиеся гистологические, серологические и клинические данные, сопоставлять изменения с эндоскопической картиной. Особенно это актуально на ранней стадии процесса, когда морфологические изменения в биоптатах не отличаются строгой специфичностью. Международный опыт показывает [20, 28, 35, 60], что морфологические признаки ХАГ на поздних стадиях процесса при выполнении диагностического стандарта OLGA и модифицированной Сиднейской системы являются характерными и обычно коррелируют с серологическими данными (за исключением серонегативных вариантов ХАГ). Последнее утверждение подтверждается и нашим морфологическим опытом.

Дифференциальный диагноз между ранней (доатрофической) стадией ХАГ и *H. pylori*-ассоциированным гастритом проводится на основании выявления возбудителя инфекции и характерной морфологической картины *H. pylori*-ассоциированного гастрита: поверхностный характер инфильтрата, в т. ч. с нейтрофилами, и вовлечение в процесс антрального отдела желудка². Обнаружение лимфоидных узелков (фолликулов) не играет роли в дифференциальной диагностике, поскольку встречается при обоих процессах. При проведении дифференциальной диагностики между ХАГ и хроническим неатрофическим неактивным гастритом (пост-*H. pylori*) принимается во внимание характер распределения инфильтрата, а также анамнестические и лабораторные данные.

¹ Montgomery E. A., Voltaggio L. Op. cit. Vol. 1.

² Ibid.

Отдельным диагностическим вызовом является дифференциальный диагноз поздней стадии ХАГ с постхеликобактерным атрофическим гастритом, атрофия и метаплазия (преимущественно кишечная) при котором носят мультифокальный характер (определяется и в антруме, и теле желудка), а воспалительная инфильтрация в теле желудка менее выражена, также имеются обширные поля сохранных фундальных желез в теле желудка [42]. При постхеликобактерном гастрите, как правило, отсутствует ECL-клеточная нейроэндокринная гиперплазия в теле желудка, характерная для ХАГ [54].

В практике гастроморфологов встречаются случаи overlap (сочетанных) гастритов, когда ХАГ сочетается с текущей *H. pylori*-инфекцией или пост-*H. pylori* атрофическим гастритом. Подобные ситуации сложны тем, что атрофия часто носит мультифокальный характер, а текущая *H. pylori*-инфекция может создавать картину активного воспаления, которое не характерно для классического ХАГ. Тем не менее необходимо помнить, что для ХАГ характерны доминирование псевдопилорической метаплазии и наличие ECL-клеточной нейроэндокринной гиперплазии. В этих случаях рекомендуется применение дополнительных лабораторных методов диагностики (серологического исследования на маркеры иммунного повреждения париетальных клеток, ¹³C-уреазного дыхательного теста на *H. pylori* и др.), а также учет анамнестических данных. В подобных случаях нередко помогает знание характерных эндоскопических признаков поздней стадии ХАГ. Эти признаки были описаны ранее в соответствующем разделе настоящего обзора.

Стадирование атрофии при хроническом аутоиммунном гастрите

Для стадирования ХАГ любой этиологии положительно зарекомендовала себя система OLGA [44]. Последняя заключается в том, что в пяти образцах слизистой оболочки желудка, взятых из пяти стандартных точек, оценивается суммарный процент неметапластической и метапластической атрофии и вычисляется общий интегральный показатель атрофии для антрума (включая область угла желудка) и тела желудка, что позволяет установить стадию (0–IV) хронического гастрита. Стадия гастрита применяется для выработки стратегии наблюдения за пациентом, поскольку высокие стадии процесса (III–IV) повышают риск развития рака желудка. Однако при аутоиммунном гастрите обычно наблюдается II стадия гастрита (редко требующая наблюдения) по OLGA, что согласуется с недавними исследованиями [4, 5], показывающими низкие риски развития аденокарциномы у пациентов с ХАГ. Тем не менее стадия по OLGA, на наш взгляд, все еще актуальна для пациентов, которые прежде всего страдают сочетанным гастритом (аутоиммунный и пост-*H. pylori* атрофический гастрит), поскольку у таких больных риск развития рака желудка выше, чем в среднем в популяции (6,3–25,0% [35]), что связано с *H. pylori*-индуцированным онкогенезом. Эксперты MAPS II¹ и RE.GA.IN рекомендуют повторять эндоскопическое исследование с биопсией всем пациентам с аутоиммунным гастритом один раз в 3–5 лет вне зависимости от стадии по OLGA, что нацелено прежде всего на раннее выявление ассоциированных с ХАГ нейроэндокринных опухолей желудка.

Более новая система стадирования гастрита OLGIM² учитывает только атрофию, связанную с кишечной метаплазией, игнорируя неметапластическую атрофию и атрофию, связанную с псевдопилорической метаплазией. Как уже было сказано, кишечная метаплазия не яв-

¹ MAPS II — европейские рекомендации «Принципы диагностики, лечения и наблюдения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка» (англ. Management of Epithelial Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach).

² OLGIM — рабочая система оценки гастрита, основанная на кишечной метаплазии (англ. Operating Link for Gastric Intestinal Metaplasia).

ляется преобладающим видом метаплазии при ХАГ, следовательно, система OLGIM не может применяться при этом заболевании в связи с недооценкой атрофического процесса [44].

Морфологическая диагностика некоторых полипов желудка при хроническом аутоиммунном гастрите

Аутоиммунный гастрит ассоциирован с ростом гиперпластических полипов тела желудка, НЭО, аденом пилорических желез, наименее характерны конвенциональные (с интестинальным типом дисплазии эпителия) аденомы¹. Также можно встретить атрофические псевдополипы, описанные ранее.

Гиперпластические полипы при ХАГ представлены гиперплазией фовеолярного эпителия с формированием ямочных кист, возможны мелкие фокусы кишечной метаплазии, отмечается воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки. Несмотря на фундальную локализацию полипа, в структуре полипа обращает на себя внимание отсутствие парietальных клеток (что, очевидно, связано с иммуногенной гибелью этих клеток при ХАГ)².

Согласно общим рекомендациям, все полипы должны биопсироваться отдельно, сверх стандарта OLGA и модифицированной Сиднейской системы. В случаях с нарушением протокола забора материала (биопсия исключительно полипа, без захвата окружающей слизистой) при обнаружении в биоптатах НЭО желудка в своих гистологических заключениях мы обычно указываем на вероятность наличия у пациента ХАГ и необходимости серологического уточнения диагноза, а в ряде случаев и повторной биопсии по стандарту OLGA. Подобный подход связан с фактом низкой встречаемости НЭО в общей популяции (0,4–2,0%), при этом у пациентов с ХАГ частота встречаемости оценивается в 5,0–8,0%³. Рассмотрение вопросов морфологической диагностики НЭО при ХАГ не является целью этого обзора и заслуживает отдельного освещения.

На долю 3% эпителиальных полипов желудка (из выборки исключены полипы фундальных желез) приходятся аденомы пилорических желез (АПЖ)⁴. Указанная опухоль, как правило, растущая на дне и в теле желудка, обычно ассоциирована с атрофическим аутоиммунным гастритом (особенно у женщин), а также с близкой частотой встречается при [61] пост-*H. pylori* гастрите, реже обнаруживается при наследственных полипозах. Описан также рост этой опухоли в антруме и кардии желудка, а также даже экстрагастрально (двенадцатиперстная кишка, вероятно, связано с ростом АПЖ из эктопированной ткани желудка) вне связи с ХАГ [62]. Наибольший размер АПЖ в среднем составляет 2 см (варьирует от 0,3 до 10,0 см)⁵. При эндоскопии в белом свете АПЖ выглядит как полиповидное с узловатостью (часто с мелкими отверстиями на поверхности) поражение либо растет в виде уплощенного возвышения с возможным изъязвлением, реже встречается рост по типу подслизистого образования [61]. Несмотря на название опухоли («аденома»), описан ее вариант без дисплазии эпителия. Морфологически опухоль представлена тесно лежащими трубочками, выстланными кубическими или низкими столбчатыми клетками со светлой либо эозинофильной (матово-стекловидной) цитоплазмой, при этом в клетках отсутствует муциновая вакуоль (в отличие от аденом фовеолярного типа). В соответствии с формой

¹ Montgomery E. A., Voltaggio L. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa. 3rd ed. Philadelphia : Wolters Kluwer, [2018]. Vol. 2: Neoplastic. 384 p.

² Montgomery E. A., Voltaggio L. Op. cit. Vol. 2.

³ Montgomery E. A., Voltaggio L. Op. cit. Vol. 1.

⁴ Digestive System Tumours ...

⁵ Ibid.

клеток, ядра, как правило, округлые либо несколько вытянутые без заметных ядрышек, базально расположены¹. Однако чаще встречаются АПЖ с дисплазией. При дисплазии низкой степени ядра удлинены и гиперхромны, несколько псевдостратифицированы. Высокая степень дисплазии встречается в 40–50% подобных аденом и характеризуется ветвлением желез, а некоторые авторы указывают на возможность наличия даже криброзных структур [63], отмечается нарушение полярности гиперхромных ядер клеток с заметными ядрышками, единичными митозами. В половине случаев исследователи² отмечают фокальный рост аденокарциномы пилорических желез в структуре предсуществующей АПЖ (при этом вероятность обнаружения инвазии в подслизистую основу не превышает 10%³). Имеются указания на более высокую частоту прогрессии этой опухоли в аденокарциному именно у пациентов с ХАГ. Особой проблемой, на наш взгляд, является отсутствие четких общепринятых морфологических различий между интрамукозальной аденокарциномой из пилорических желез и дисплазией высокой степени. Иммуногистохимически клетки АПЖ экспрессируют MUC6⁴ (диффузная и выраженная экспрессия этого маркера) и MUC5AC (в поверхностных железах, реже покровном эпителии), при этом экспрессия MUC2, CD10 и CDX2 (характерных для кишечных аденом) отсутствует. Имеются указания на ядерную экспрессию β-катенина [64]. Ряд авторов отмечает усиление ИГХ-экспрессии p53 по мере возрастания степени дисплазии в АПЖ [61].

Выводы

1. ХАГ ошибочно, как мы полагаем, считается редкой патологией, что подтверждается небольшим количеством отечественных публикаций по рассматриваемому вопросу. Истинная распространенность ХАГ в России неизвестна, при этом, по зарубежным данным, она составляет 0,5–4,3% среди пациентов, подвергшихся эндоскопическому исследованию с биопсией.
2. Для диагностики ХАГ требуется выполнение протокола забора биоптатов, определенного модифицированной Сиднейской системой (или протокола OLGA), который предусматривает биопсию из пяти стандартных точек. Отсутствие биопсии слизистой оболочки из области тела желудка ведет к невозможности морфологической верификации диагноза ХАГ.
3. Несмотря на то что ХАГ является мультидисциплинарным диагнозом, в постановке которого принимают участие гастроэнтерологи, эндоскописты и патологоанатомы, ведущая роль в диагностике принадлежит именно морфологическим методам исследования. Это подтверждается наличием серонегативного варианта ХАГ, а также отсутствием специфической клинической симптоматики и эндоскопических признаков на ранней стадии заболевания.
4. Для ХАГ характерен фундальный рост гиперпластических полипов, нейроэндокринных опухолей, аденом пилорических желез. Биопсия исключительно из полипа не заменяет биопсию слизистой оболочки из пяти стандартных точек и ведет к потенциальной невозможности установления диагноза ХАГ.
5. Вопросы вероятности развития аденокарциномы при ХАГ требуют дальнейшего изучения. По накапливающимся данным, рост аденокарциномы, более вероятно,

¹ Digestive System Tumours ...

² Ibid.

³ Ibid.

⁴ MUC — муцин (англ. Mucin).

связан с *H. pylori*-индуцированными мутациями в стволовых клетках желудка, а не опосредованной аутоиммунным процессом атрофией и различными вариантами метаплазии слизистой оболочки.

6. Следует отметить, что проведенный анализ литературных данных по проблеме морфологической диагностики ХАГ показывает наряду с общепринятыми положениями и целый ряд дискуссионных вопросов, к которым в первую очередь следует отнести отсутствие четкого алгоритма диагностики этого, очевидно, не такого уж редкого заболевания, как это принято было ранее полагать.

Список источников | References

1. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis — pathogenesis, pathology and management. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013;10(9):529–541. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>.
2. Khlynova RI, Khromtsova OM, Khlinov IB, Berdnikov RB, Petrov VM, Moroz GA, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated diseases in the Ural Federal District. *Ural Medical Journal*. 2023;22(5):14–22. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-5-14-22>.
3. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM, et al. Autoimmune gastritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):56. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>.
4. Rugge M, Bricca L, Guzzinati S, Sacchi, D, Pizzi M, Savarino E, et al. Autoimmune gastritis: Long-term natural history in naïve *Helicobacter pylori*-negative patients. *Gut*. 2023;72(1):30–38. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327827>.
5. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, Graham DY. Atrophic autoimmune gastritis: 'A muddled or misguided core concept compromises our overall comprehension of the problem'. *Gut*. 2024;73(1):207–208. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-329161>.
6. Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. *The American Journal of Digestive Diseases*. 1973;18(5):426–440. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01071995>.
7. Misiewicz JI. The Sydney System: A new classification of gastritis. Introduction. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1991;6(3):207–208. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1991.tb01467.x>.
8. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney system. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1996;20(10):1161–1181. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001>.
9. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–1367. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
10. Coati I, Fassan M, Farinati F, Graham DY, Genta RM, Rugge M. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(42):12179–12189. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12179>.
11. Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoy SI, Bodunova NA, Yanova TI, Polyakova VV, et al. Chronic Autoimmune Gastritis: Risk Factors, Clinical Manifestations and Diagnostic Principles. *Effektivnaja Farmakoterapija*. 2021;17(39):66–73. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-66-73>.
12. Embutnieks YuV, Voynovan IN, Kolbasnikov SV, Bordin DS. Autoimmune gastritis: Pathogenesis, modern approaches to diagnosis and treatment. *Pharmateca*. 2017;S5:8–15. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/zxaavz>.
13. Mozgovoy SI, Kostenko MB, Krolevets TS, Livzan MA. Autoimmune gastritis in the focus of clinician and morphologist. *Pharmateca*. 2019;26(2):121–129. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.121-129>.
14. Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoy SI, Bordin DS. Chronic autoimmune gastritis: Modern diagnostic principles. *Diagnostics*. 2021;11(11):2113. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112113>.
15. Losik YA, Selivanova LS, Antonova TV, Lapina TL, Tertychny AS, Ivashkin VT. Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(5):13–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-5-13-20>.
16. Losik YA, Selivanova LS, Konkov MY, Lapina TL, Tertychny AS, Ivashkin VT. Morphological features of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(1):10–15. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/sentlj>.
17. Livzan MA, Krolevets TS, Mozgovoy SI, Kostoglod TV, Kostoglod AV. Autoimmune gastritis: from symptom to diagnosis. Clinical observations. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):78–84. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.8.200037>.

18. Krolevets TS, Livzan MA, Mozgovoy SI, Kostoglod TV, Kostoglod AV. Autoimmune gastritis in the practice of an internist: Series of clinical observations. *Pharmateca*. 2021;28(2):60–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.2.60-63>.
19. Zhang H, Jin Z, Cui R, Ding S, Huang Y, Zhou L. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in chinese: A study of 320 patients at a large tertiary medical center. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2016; 52(2):150–156. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1236397>.
20. Pittman ME, Voltaggio L, Bhajjee F, Robertson SA, Montgomery EA. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2015;39(12):1611–1620. DOI: <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000481>.
21. Miceli E, Lenti MV, Padula D, Luinetti O, Vattiato C, Monti CM, et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(7):812–814. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.018>.
22. Notsu T, Adachi K, Mishiro T, Fujihara H, Toda T, Takaki S, et al. Prevalence of autoimmune gastritis in individuals undergoing medical checkups in Japan. *Internal Medicine*. 2019;58(13):1817–1823. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2292-18>.
23. Wolf EM, Plieschnegger W, Geppert M, Wigglinghaus B, Hoss GM, Eherer A, et al. Changing prevalence patterns in endoscopic and histological diagnosis of gastritis? Data from a cross-sectional Central European multicentre study. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46(5):412–418. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.12.017>.
24. Kulak O, Gurram B, Montgomery EA, Park JY. Pediatric autoimmune gastritis: clinical correlates and histologic features. *Human Pathology*. 2021;116:31–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.07.002>.
25. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4–5):459–462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.048>.
26. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Anti-parietal cell antibodies — diagnostic significance. *Advances in Medical Sciences*. 2016;61(2):175–179. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.12.004>.
27. Conti L, Lenti MV, Di Sabatino A, Miceli E, Galli G, Cazzato M, et al. Seronegative autoimmune atrophic gastritis is more common in elderly patients. *Digestive and Liver Disease*. 2020;52(11):1310–1314. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.04.015>.
28. Lenti MV, Miceli E, Cococcia S, Klersy C, Staiani M, Guglielmi F, et al. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;50(2):167–175. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15317>.
29. Lahner E, Spoleetini M, Buzzetti R, Corleto VD, Vannella L, Petrone A, et al. HLA-DRB1*03 and DRB1*04 are associated with atrophic gastritis in an Italian population. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42(12):854–859. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.04.011>.
30. Oksanen AM, Haimila KE, Rautelin HI, Partanen JA. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16 (3):354. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i3.354>.
31. Hughes JW, Muegge BD, Tobin GS, Litvin M, Sun L, Saenz JB, et al. High-risk gastric pathology and prevalent autoimmune diseases in patients with pernicious anemia. *Endocrine Practice*. 2017;23(11):1297–1303. DOI: <https://doi.org/10.4158/ep-2017-0056>.
32. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13(4–5):565–568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.042>.
33. Toh BH, Gleeson PA, Simpson RJ, Moritz RL, Callaghan JM, Goldkorn I, et al. The 60-to 90-kDa parietal cell autoantigen associated with autoimmune gastritis is a beta subunit of the gastric H+/K (+)-ATPase (proton pump). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87(16):6418–6422. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.87.16.6418>.
34. Gleeson PA, Toh BH. Molecular targets in pernicious anaemia. *Immunology Today*. 1991;12(7):233–238. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(91\)90036-S](https://doi.org/10.1016/0167-5699(91)90036-S).
35. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, Dinis-Ribeiro M, El-Serag H, Graham DY, et al. RE.GA.IN.: The Real-world Gastritis Initiative — updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407–441. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331164>.
36. Di Sabatino A, Lenti MV, Giuffrida P, Vanoli A, Corazza GR. New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(12):1161–1169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.004>.
37. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;77(2):284–292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.09.033>.
38. Kamada T, Maruyama Y, Monobe Y, Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Digestive Endoscopy*. 2021;34 (4):700–713. DOI: <https://doi.org/10.1111/den.14175>.
39. Khalaf K, Ching C, Wang T, Bechara R. White globe appearance in autoimmune atrophic gastritis. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2023;7(3):219–220. DOI: <https://doi.org/10.1093/jcag/gwad050>.

40. Iwamuro M, Tanaka T, Kanzaki H, Kawano S, Kawahara Y, Okada H, et al. Two cases of white globe appearance in autoimmune atrophic gastritis. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. 2018;2018(1):7091520. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7091520>.
41. Doyama H, Yoshida N, Tsuyama S, Ota R, Takeda Y, Nakanishi H, et al. The “white globe appearance” (WGA): A novel marker for a correct diagnosis of early gastric cancer by magnifying endoscopy with narrow-band imaging (M-NBI). *Endoscopy International Open*. 2015;03(02):E120–E124. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391026>.
42. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Digestive and Liver Disease*. 2008;40(8):650–658. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>.
43. Solcia E, Rindi G, Fiocca R, Villani L, Buffa R, Ambrosiani L, et al. Distinct patterns of chronic gastritis associated with carcinoid and cancer and their role in tumorigenesis. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 1992;65(6):793–804. PMID: <https://pubmed.gov/1341079>.
44. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Zorzetto V, Maddalo G, Realdon S, et al. Autoimmune gastritis: Histology phenotype and OLGA staging. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;35(12):1460–1466. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05101.x>.
45. Wada Y, Kushima R, Kodama M, Fukuda M, Fukuda K, Okamoto K, et al. Histological changes associated with pyloric and pseudopyloric metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. *Virchows Archiv*. 2020;477(4):489–496. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02805-9>.
46. Goldenring JR. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmodic polypeptide-expressing metaplasia: Reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *The Journal of Pathology*. 2018;245(2):132–137. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5066>.
47. Wada Y, Nakajima S, Kushima R, Takemura S, Mori N, Hasegawa H, et al. Pyloric, pseudopyloric, and spasmodic polypeptide-expressing metaplasias in autoimmune gastritis: A case series of 22 Japanese patients. *Virchows Archiv*. 2021;479(1):169–178. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03033-5>.
48. Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, Playford RJ, Poulosom R, Wright NA. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. *Laboratory Investigation*. 1999;79(6):639–646. PMID: <https://pubmed.gov/10378506>.
49. Graham DY, Zou WY. Guilt by association: Intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018;34(6):458–464. DOI: <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000472>.
50. Goldenring J. No *H. pylori*, no adenocarcinoma for patients with autoimmune gastritis. *Gut*. 2023;72(1):1–2. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328068>.
51. Stolte M, Baumann K, Bethke B, Ritter M, Lauer E, Eidt H. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1992;30(10):729–735. PMID: <https://pubmed.gov/1441676>.
52. Torbenson M, Abraham SC, Boitnott J, Yardley JH, Wu TT. Autoimmune gastritis: Distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands. *Modern Pathology*. 2002;15(2):102–109. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880499>.
53. Terao S, Suzuki S, Kushima R. Histopathologic diagnosis of ultra-early autoimmune gastritis: A case report. *Clinical Case Reports*. 2023;11(6): e7458. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.7458>.
54. Hall SN, Appelman HD. Autoimmune gastritis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2019;143(11):1327–1331. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0345-ra>.
55. Mozgovoi SI, Livzan MA, Krolevets TS, Shimanskaya AG. 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: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59>.
56. Tertychnyy AS, Mnikhovich MV, Nagornaya DP, Pavlov PV, Kiryukhin AP, Fedorenko AA, et al. Gastric neuroendocrine tumors in patients with autoimmune gastritis. *Clinical and Experimental Morphology*. 2023;12(3):19–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31088/CEM2023.12.3.19-27>.
57. Kazimirova AA, Kazachkov EL, Gorelik GL. Morphological characteristics of the neuroendocrine hyperplasia in chronic atrophic gastritis with autoimmune component. *Ural Medical Journal*. 2013;(3):15–18. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/QAMFVZ>.
58. Torbenson M, Abraham SC, Boitnott J, Yardley JH, Wu TT. Autoimmune gastritis: Distinct histological and immunohistochemical findings before complete loss of oxyntic glands. *Modern Pathology*. 2002;15(2):102–109. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880499>.
59. Kulak O, Gurram B, Montgomery EA, Park JY. Pediatric autoimmune gastritis: Clinical correlates and histologic features. *Human Pathology*. 2021;116:31–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.07.002>.
60. Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, Shi C, Montgomery E. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2010;34(11):1591–1598. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f623af>.
61. Li HL, Wang Y, Ren YB, Yang XS, Wang L, Zhang L, et al. Pyloric gland adenoma with low-grade intraepithelial neoplasia. *Medicine*. 2021;100(25): e26378. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000026378>.

62. Vieth M, Montgomery EA. Some observations on pyloric gland adenoma: An uncommon and long ignored entity! *Journal of Clinical Pathology*. 2014;67(10):883–890. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202553>.
63. Chen ZM, Scudiere JR, Abraham SC, Montgomery EA. Pyloric gland adenoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2009;33(2):186–193. DOI: <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31817d7ff4>.
64. Hackeng WM, Montgomery EA, Giardiello FM, Singhi AD, Debeljak M, Eshleman JR, et al. Morphology and genetics of pyloric gland adenomas in familial adenomatous polyposis. *Histopathology*. 2016;70(4):549–557. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13105>.

Информация об авторах

Глеб Александрович Мороз[✉] — ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; старший преподаватель кафедры медицинской биохимии и биофизики, институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: glebmorozmd@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-8608>

Роман Андреевич Труфаненко — ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: rtrufanenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-4807>

Лев Моисеевич Гринберг — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lev_grin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5479-3216>

Роман Борисович Бердников — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

E-mail: berdnikov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7935-3578>

Ирина Георгиевна Данилова — доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры медицинской биохимии и биофизики, институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: ig-danilova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6841-1197>

Наталья Дмитриевна Сорокина — патологоанатом, Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: sorokina.nd@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-2869>

Лейла Закировна Абдурагимова — ассистент кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: abduragimova92@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8025-515X>

Игорь Борисович Хлынов — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: hlinov.doc@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Information about the authors

Gleb A. Moroz  — Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Senior Lecturer of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: glebmorozmd@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-8608>

Roman A. Trufanenko — Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: rtrufanenko@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9978-4807>

Lev M. Grinberg — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lev_grin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5479-3216>

Roman B. Berdnikov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: berdnikov@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7935-3578>

Irina G. Danilova — Doctor of Sciences (Biology), Professor, Professor of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Institute of Natural Sciences and Mathematics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: ig-danilova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6841-1197>

Natalia D. Sorokina — Clinical Pathologist, Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: sorokina.nd@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-2869>

Leyla Z. Abduragimova — Assistant of the Department of Hospital Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: abduragimova92@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8025-515X>

Igor B. Khlynov — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Medicine, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: hlinov.doc@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Рукопись получена: 8 сентября 2024. Одобрена после рецензирования: 12 января 2025. Принята к публикации: 3 февраля 2025.

Received: 8 September 2024. Revised: 12 January 2025. Accepted: 3 February 2025.