

Автоимунен гастрит

Проф. д-р Искрен Коцев, д.м.н., Варна

Автоимунният гастрит (АИГ) или хроничен гастрит тип А е хронично прогресиращо възпаление на тялото и фундуса на стомаха, при което се образуват антипариетални антитела (АПА) и анти-интринзич-фактор антитела (АИФА) и се развива автоимунно разрушаване на париеталните клетки с напредваща стомашна лигавична атрофия и поява на интестинална метаплазия, недостиг на интринзич фактор (ИФ), а това може да доведе до развитие на пернициозна анемия (витамин В12 дефицитна, мегалобластна) и до повишен неопластичен риск.

Възпалителният процес при АИГ обхваща фундуса и корпуса на стомаха (антрумът е пощаден), докато при гастрита, причинен от *Helicobacter pylori* или медикаменти, атрофията засяга целия стомах. Това е свързано с автоимунната реакция, която при АИГ е насочена срещу париеталните клетки. Епителните париетални клетки са разположени в корпус и фундус (но не и в антрума) и произвеждат солна киселина и ИФ. Както е известно секретцията на солна киселина се извършва от стомашния ензим Н⁺/К⁺аденозин-3-фосфатаза (протонна помпа), която служи като автоантиген, разпознаваем от CD4⁺ Т-лимфоцитите. Хроничният възпалителен процес води до стомашна атрофия, при което постепенно намалява броя на париеталните клетки, до достигане на пълната им липса. Това повишава стомашното рН и причинява липса на ИФ. Известно е, че за резорбцията на витамин В12 в илеума е необходим ИФ, който се свързва с витамина, образува общ комплекс ИФ-витамин В12 и така осъществява неговата резорбция. С изчерпване на депата от витамин В12, при някои пациенти може да се развие пернициозна анемия. Предизвиканата от АИГ *achylia gastrica* може да доведе и до желязодефицитна анемия, която се установява често при тези болни.

Атрофията при АИГ обхваща париеталните и главните клетки на стомашната лигавица. В серума се откриват серумни антипариетални антитела и анти-ИФ антитела. В отделни пациенти се развива нарушена резорбция на витамин В12. Хипо- или а-хлорхидирията води до хиперплазия на G-клетките (произвеждащи гастрин), която хипотетично е предлагана като един от възможните механизми за развитие на стомашни невроендокринни тумори (стомашни карциноиди, ентерохромафиноподобни тумори).

Автоантителата при АИГ са насочени най-малко срещу 3 антигена – ИФ, цитоплазмен антиген (микрозомно-каналicularен) и плазмен мембранен антиген. Описани са 2 типа антитела срещу ИФ – тип I и тип II. Тип I не позволява захващането на витамин В12 към ИФ, а тип II не разрешава захващането на комплекса витамин В12-ИФ към илеалния рецептор за резорбция. Т-лимфоцитите от своя страна инфилтрират стомашната лигавица при АИГ, допринасят за епително-клетъчната деструкция и съдействат за развитието на пълна стомашна атрофия.

Епидемиология

Трудно се определя честотата поради продължителния асимптоматичен ход и късната проява на болестта. Сред възрастни кохорти (над 50 години) е описана честота до 20% наличие на антипариетални антитела (АПА). Половината от пациентите с позитивни АПА имат установен атрофичен гастрит, преценен със съотношението пепсиноген I/пепсиноген II. Безспорно честотата на АИГ се увеличава с

възрастта. Сред неподбран контингент над 18-годишна възраст са установявани АПА в 2 до 8%, по-често у жени. АИГ се среща по-често у лица с автоимунни болести – автоимунен тиреоидит, захарен диабет I тип, болест на Addison, витилиго. АИГ се среща по-често и сред пациентите с железен дефицит. Сред пациенти с желязодефицитна анемия са откривани в 18-27% положителни АПА и хипергастринемия.

Неточна е оценката за честотата на АИГ, отчитайки само честотата на пернициозната анемия и атрофичния гастрит. Пернициозната анемия е крайния стадий на АИГ, а атрофичният гастрит е последица не само на АИГ, а най-често на инфекцията с *Helicobacter pylori*.

Патогенеза

АИГ е имуномедирана болест, ограничена до киселинно продуциращата стомашна лигавица на корпуса и фундуса. При нормални условия париеталните клетки произвеждат и секретират солна киселина и ИФ. Солната киселина се секретира от париеталните клетки чрез протонната помпа, а G-клетките в антрума секретират гастрин, който стимулира париеталните клетки. Секрецията на гастрин се регулира от стомашното рН в антрума по принципа на обратната връзка. Ниската киселинност в антрума стимулира продукцията на гастрин и обратно – високата антрална киселинност понижава продукцията на гастрин от G-клетките. В стомашната лигавица се намират и ентерохромафиноподобни клетки, които също стимулират солнокиселта стомашна секреция чрез произвеждания от тях хистамин. Без произвеждания от пристенните клетки ИФ, резорбцията на витамин B12 става невъзможна, който има важно значение в еритропоезата и това води до анемия (мегалобластна, пернициозна). Главните клетки на стомашната лигавица произвеждат ензимите пепсиноген и стомашна липаза. CD4+ Т-лимфоцитите с инфилтрацията си водят до загуба на париетални и главни клетки, респ. до стомашна атрофия. Загубата на париетални клетки причинява трайна ахлорхидрия, която пък предизвиква компенсаторна хипергастринемия. Деструкцията на париетални клетки определя недостиг на ИФ и ако напълно липсва ИФ, може да се развие пернициозна анемия. Хипергастринемията обуславя наблюдаваната ентерохромафино-подобна клетъчна хиперплазия. Известно е, че за нормалната резорбция на неорганично желязо е необходима солна киселина и поради това пациентите с АИГ могат да се представят и с железен дефицит.

Първична цел на Т-клетките при АИГ е протонната помпа (H⁺/K⁺аденозин-3-фосфатаза). Антипариеталните антитела се приемат за най-чувствителен маркер – откриват се у 90% от пациентите с АИГ. 50—70% от пациентите с АИГ имат антитела срещу ИФ и срещу H⁺/K⁺аденозин-3-фосфатазата. Наличието на антитела срещу ИФ насочва към диагнозата пернициозна анемия. Равнището на антитела срещу ИФ не съответства на тежестта на болестта, но те могат да се открият години преди появата на симптоматика. Антителата срещу H⁺/K⁺АТФ са неспецифични, тъй като протонната помпа е голям автоантиген и при продължителен *Helicobacter pylori*-обусловен гастрит може да са също налице. Т-лимфоцитите разпознават протонната помпа и активират В-лимфоцитите за производство на АПА. Описана е и генетична predisposition за развитие на АИГ.

Серумните равнища на гастрин и пепсиногена също не са специфични за АИГ, но могат да бъдат предиктори за тежестта на болестта.

Описва се известна връзка между АИГ и *Helicobacter pylori*. При

двата типа гастрит (АИГ и Helicobacter pylori-гастрит) може да се открият антитела срещу белтъците на протонната помпа. Helicobacter pylori дори е обсъждан като тригер за АИГ поради сходство между антигените на Helicobacter pylori и стомашната Н+/К+аденозин-3-фосфатазата на протонната помпа. Допуска се възможност за развитие на АИГ като следствие на хроничен Helicobacter pylori-гастрит. 83% от пациентите с АИГ имат антитела срещу Helicobacter pylori, говорещи към минала или настояща инфекция с Helicobacter pylori, независимо че биопсиите не показват наличие на инфекция с патогена. Възможна причина за неговата липса може да бъде наличната атрофия, която с времето очиства бактериалната колонизация с Helicobacter pylori. Описани са случаи с ранни стадии на АИГ при пациенти, инфектирани с Helicobacter pylori и те успешно се лекуват с ерадикация на инфекцията. Отбелязват се прилики между Helicobacter pylori-гастрита и АИГ в развитието на ливавичната атрофия с подобна патогенеза, което дава основание да се допусне възможността за налична субгрупа от АИГ, започнала развитието си от Helicobacter pylori-гастрит.

Клинична изява

АИГ в ранните стадии няма специфични признаци и симптоми, а диагнозата се поставя инцидентно. Индикациите за ФГС се дължат на най-различни диспептични оплаквания. Ендоскопският образ в началото показва минимални промени – най-често еритем на стомашната ливавица. АИГ се среща по-често у пациенти с други аутоимунни болести. Пациенти под 30 години с изолиран АИГ са голяма рядкост. Условно протичането може да се определи със следните форми, които са по-скоро последователни стадии:

- Безсимптомна
- Гастроинтестинална
- Екстрагастроинтестинална

Стомашно-чревната симптоматика е неспецифична – болка или тежест в епигастриума, коремен дискомфорт, гадене, бързо насищане. Екстрагастроинтестиналната симптоматика включва симптоматика на анемия, невропатия, миелопатия, спонтанни аборти, малабсорбция, железен дефицит.

Погледнато класически, АИГ в напредналите стадии се проявява с атрофичен гастрит ± интестинална метаплазия, неврологична симптоматика, пернициозна анемия и/или желязодефицитна анемия, свързани с пониженото равнище на витамин В12 и желязо. Анемията се проявява с бледост, лесна умора, слабост, вертиго, тинит, angina pectoris, сърцебиене, а в по-тежките случаи е на лице и периферна невропатия. До анемия се стига твърде рядко, тъй като за нейната поява е необходим продължителен ход на болестта, а днес диагнозата се поставя сравнително рано и заместващото лечение я предотвратява.

Обикновено АИГ започва незабелязано и се развива бавно. След продължителен ход на АИГ се развива **дефицит на кобаламин** (витамин В12), който не се абсорбира адекватно поради дефицита на ИФ в резултат на тежка атрофия на секретиращите го париетални клетки. Витамин В12 играе съществена роля в еритропоезата, в клетъчния метаболизъм, във функцията на нервната система и в синтеза на ДНК. В условията на неадекватна резорбция на витамин В12 и след изчерпване на депата му, постепенно се развиват хематологични, гастроинтестинални и неврологични усложнения.

Витамин В12 е водноразтворим витамин, съдържащ кобалт, който не може да се синтезира в човешкия организъм и затова трябва да се приема непрекъснато чрез храната. Съществува под няколко форми: циан-, метил-, дезоксиаденозил- (коензим В12) и хидрокси-кобаламин. Синтезира се от микроорганизми в стомашно-чревния тракт на кравите и овцете, оттам преминава в мускулите и тъканите, а чрез месото от храната постъпва в човека. Други източници на витамин В12 са млечните продукти и яйцата. Пълното вегетарианство (веганство) води до дефицит на витамина и е необходим допълнителен прием. Причините за недоимъка му са различни:

- Недостатъчен прием с храната
 1. Вегетарианска диета
 2. Прием на големи количества алкохол
- Малабсорбция
 1. Липса на интринзич фактор
 2. Липса на париетални клетки
 3. Болест на Crohn
 4. Глутенова ентеропатия
 5. Илеална резекция
- Болестни състояния
 1. *Helicobacter pylori* инфекция
 2. Атрофичен гастрит
 3. АИГ
 4. Гастректомия
 5. Тънкочревен бактериален свръхрастеж
 6. Панкреасна екзокринна недостатъчност
 7. СПИН
- Дефектен транспорт
 1. Дефицит на транскобаламин

Витамин В12 е необходим за синтеза на метионин и нуклеиновите киселини и е кофактор на важни ензими. Подпомага навлизането на фолиева киселина в клетките, участва в миелиновия синтез на нервните клетки.

Най-значимата хематологична изява на витамин В12 дефицита е мегалобластната (пернициозна) анемия и в редки случаи – тромбоцитопенична пурпура. Гастроинтестиналните прояви включват глосит (болезнен език), анорексия, малабсорбция, диария, загуба на тегло. Малабсорбцията се обяснява с мегалобластните промени в тънкочревните епителни клетки. Неврологичните прояви се свързват с настъпваща демиелинизация, последвана от аксонална дегенерация и невронна загуба. Засягат се периферните нерви, задните и страничните колони на гръбначния мозък, което се проявява с парестезии и схващане на крайниците, слабост и атаксия. Среща се и нарушена сфинктерна функция. Промените в ЦНС варират от лека раздразнителност до тежка деменция или психоза. Описани са неврологични нарушения у пациенти без развита анемия. Пациентите с пернициозна анемия имат повишен риск за развитие на стомашни аденоми, стомашни карциноиди и стомашен аденокарцином.

Дефицит на витамин В12 се развива не само при загуба на ИФ вследствие на разрушените пристенни клетки, но и поради липсата на солна киселина, необходима за освобождаването на витамина от хранителните източници (за да стане възможна резорбцията му).

Дефицит на витамин В12 (макар и рядко) се развива и при дефицит на транскобаламин I и транскобаламин II. Транскобаламин I (хаптокорин) е гликопротеин, продуциран и секретирен от слюнчените жлези. Той се свързва с витамин В12 от храната и предпазва витамина от киселинното му разрушаване от стомашната солна киселина. След като премине в алкалната среда на дуоденума, панкреасните протеази разделят транскобаламина от витамина, след което витамин В12 се свързва с интинзич фактора за резорбция в илеума. Витамин В12 се резорбира в ентероцитите на терминалния илеум, където се отделя от интринзич фактора и се свързва с транскобаламин II. Транскобаламин II пренася витамин В12 до тъканите, където той оказва своето въздействие.

Дневната загуба и съответно нужда от витамин В12 е минимална - 2-3 μg дневно, а депата в организма възлизат на 3-5 mg. С нарастване на възрастта неговата резорбция се понижава. Може би това е една от причините, че пернициозната анемия при АИГ се открива обикновено у по-възрастни пациенти.

Желязото в един човешки организъм възлиза на 4 g. 2/3 от него се намират в хемоглобина на еритроцитите. По-голямата част от останалото желязо се съхранява във феритина. Само няколко милиграма циркулират, свързани с трансферина. Физиологичната дневна загуба на желязо чрез излющените епидермални клетки, излющени клетки на стомашно-чревния тракт и опаднали косми, е около 1-2 mg, като същото количество обикновено се резорбира от ентероцитите на дванадесетопръстника и на горната част на йейюна. Всъщност железният метаболизъм се регулира по този начин, тъй като липсва активен екскреционен механизъм. Съществува разлика между резорбцията на органично желязо под формата на хем (в месото) и неорганично желязо (извън хем). Желязото, съдържащо се в хем, се захваща чрез хем-рецептор в ентероцита и едва тогава вътреклетъчно се отделя от хема. Извънхемното неорганично желязо се приема по сложен начин, а от друга страна 80% от приеманото чрез храната желязо е извънхемно (неорганично). Неорганичното желязо във всички храни е под формата на тривалентни фери-соли (Fe^{3+}), а за да се резорбира е необходимо да се редуцира до двувалентна феро-сол (Fe^{2+}). Едва тогава, с помощта на двувалентен метален транспортер, желязото може да се резорбира в ентероцита. Тази редукция от фери- във феро-сол се извършва с помощта на ензима дуоденален цитохром В. За редукцията съдейства в голяма степен и стомашната солна киселина.

Железен дефицит се развива при нарушено равновесие между резорбцията и загубата на желязо. Най-честите причини за това нарушено равновесие е хроничната кръвозагуба (стомашно-чревна, менорагична). Освен повишената загуба, равновесието може да се наруши и при понижена абсорбция на желязо и също да се стигне до железен дефицит с последващи прояви. Резорбцията на желязо се нарушава при възпалителни процеси в резорбтивната част на ГИТ - глутенова ентеропатия, болест на Crohn, но също и при ахлорхидрия, свързана с хроничен атрофичен гастрит, хроничен АИГ и гастректомия. Развиващата се при АИГ *achylia gastrica* нарушава резорбцията на желязото. Заедно със стомашната солна киселина, и аскорбиновата киселина в храната съдейства за добрата резорбция на желязото, но равнището на аскорбинова киселина при АИГ е описано като понижено. Допуска се, че приетият с храната витамин С се разрушава от високото алкално стомашно рН.

Поеманото с храната желязо (фери- и феро-соли) е свързано с белтъци и е необходимо да бъде освободено от тях, за да стане резорбируемо. Стомашната солна киселина играе важна роля в това отделяне на желязото от протеините. При АИГ отдавна е описан и наличен железен дефицит. Поради всички по-горе описани механизми при пациентите с АИГ се развива железен дефицит и е **рефрактерен** на перорална терапия с железни соли.

Обобщено, железният дефицит при пациентите с АИГ се обяснява с липсващата редукция на железния ферийон до феройон, липсващото разграждане на желязо-белтъчния комплекс в храната като резултат на липсата на стомашна солна киселина и пониженото равнище на витамин С.

АИГ уврежда резорбцията на желязо и витамин В12, но железен дефицит се развива по-бързо и се проявява в по-млада възраст, докато изчерпването на депата от витамин В12 става по-бавно и затова пернициозна анемия се открива у по-възрастни пациенти.

Симптоматиката е различна в хода на болестта. Пациентите с АИГ не боледуват от стомашна и дуоденална язва.

Железният дефицит обуславя наличието на лесна умора, болести на вниманието, чупливи нокти, болести на съня, алоpecia, забавено стомашно изпразване, тънкочревен бактериален свръхрастеж, нарушен имунитет, синдром на неспокойните крака (Restless legs syndrome – болест на Willis-Ekbom), желязодефицитна анемия. Синдромът на неспокойните крака причинява неудържимо и силно желание за движение на краката (рядко на ръцете и цялото тяло) обикновено вечер при лягане за сън или при продължително седене, придружено с изтръпване и чувство за дърпане, пулсиране, сърбеж, болка и парене. (Синдромът на неспокойните крака може да се прояви освен при железен дефицит и при уремия, хемодиализа, микседем, депресия, фибромиалгия, диабет, периферна невропатия, бременност, болест на Parkinson.)

Дефицитът на витамин В12 води до **хематологични промени** – мегалобластна (пернициозна) анемия и по-рядко до тромбоцитопенична пурпура; до **неврологични увреждания** – периферна невропатия, миелопатия, спинална атаксия, отслабена памет, депресия до психоза; до **гастроинтестинални прояви** – глосит, малабсорбция, диария, загуба на тегло.

Анемията, свързана с дефицит на витамин В12 и на желязо обуславя появата на световъртеж, задух, тахикардия, понижена физическа активност и влошена когнитивна способност. Желязодефицитната анемия при АИГ е резистентна на перорално лечение с желязо – необходимо е интравенозно приложение на железни соли. Нелекуваната витамин В12 дефицитна анемия е фатална.

АИГ се съчетава с други автоимунни болести – автоимунен тиреоидит на Hashimoto, болест на Addison, захарен диабет I тип.

Диагноза на АИГ

Диагнозата на АИГ в началните стадии, когато липсва атрофия, е трудна. Обикновено АИГ се диагностицира с ендоскопия и хистология по повод на неясен стомашен дискомфорт. Най-важните хистологични промени са: загуба на жлезния епител, епителна метаплазия, интестинална метаплазия в стомашния корпус и фундус и хиперплазия на ентерохромафиноподобните клетки в антрума. Възможните последици на АИГ са стомашни карциноиди и малък риск за стомашен аденокарцином.

Най-често използваните средства за скрийнинг и диагноза на АИГ

са: **серологични проби, ендоскопия и хистопатология**. Съмнение за развитие на АИГ възниква при наличие на:

- АПА и АИФА в серума
- Базална и стимулирана ахлорхидрия
- Хипергастринемия
- Ниско серумно равнище на витамин В12 ($< 100 \text{ pg/mL}$)
- Възможен е и патологичен тест на Schilling
- Хипосидеремия

Средство на диагностичен избор е гастроскопията с биопсии от антрума и корпуса. В ранните стадии може да не се открият никакви ендоскопски промени. С напредване на болестта и загубата на жлезистия епител, могат да се появят псевдополипи от запазените участъци от лигавицата, заобиколени от атрофична лигавица. В напредналите стадии се развива обширна лигавична атрофия, при което се виждат изгладени лигавични гънки, прозираща подлигавична кръвоносна мрежа, псевдополипи и полипи (хиперпластни или аденоматозни).



Фиг. Ендоскопски образ на напреднала стомашна атрофия.

Класическият лабораторен гастропанел при АИГ включва: автоантитела (АПА и АИФА), анти-*Helicobacter pylori* антитела, гастрин и пепсиноген I и II. Пълното изследване изисква още установяване на следните показатели: кръвна картина хемоглобин, MCV на еритроцитите и ДКК, базална стомашна киселинна секреция, витамин В12, пепсиноген I и пепсиноген II, хромогранин А, серумно желязо, феритин, желязо-свързващ капацитет на плазмата, трансфериново насищане.

Специфичните автоантитела са добре познато средства за скрийнинг и диагноза на АИГ. Най-широко използване са: АПА, АИФА,, анти-*Helicobacter pylori* антитела (IgM и IgG). Значението на анти-*Helicobacter pylori* антитела се определя от възможността за едновременно наличие на АИГ и *Helicobacter pylori*-гастрит. АПА имат висока чувствителност (~80%), но ниска специфичност. Те се срещат също при *Helicobacter pylori* и при други автоимунни болести.

АИФА пък имат по-слаба чувствителност ($< 50\%$), но са с по-висока специфичност. Те се появяват сравнително късно – при развита тежка стомашна атрофия. При пациенти с негативни АИФА може да се очаква сероконверсия (поява на антитела) в хода на болестта.

Комбинираното изследване на АПА, АИФА, анти-Нр антитела и серумен гастрин е известно като „серологична стомашна биопсия“, тъй като корелира в голяма степен с хистологичните промени.

Измерването на гастрин (основно Gastrin-17) е друг известен тест, който показва повишени стойности при АИГ, свързано с жлезната атрофия, която стимулира G-клетките в антрума за производство и

секреция на гастрин. Повишеното серумно равнище на гастрин съответства на степента на стомашната атрофия.

Наблюдаваната при АИГ хипергастринемия се среща и други патологични състояния. Базалната стомашна киселинна секреция (gastric acid output, basal acid output) при атрофичен гастрит е ниска (<5 mEq/h), докато при синдром на Zollinger-Ellison е >10 mEq/h. Други причини за хипергастринемия са обструкция на изхода на стомаха и стомашен дисмотилитет, които се разпознават с ендоскопия и контрастно рентгеново изследване на стомаха.

При данни за анемия трябва да се изясни характера ѝ. Ако се съмняваме за пернициозна анемия, трябва да изследваме равнището на витамин В12, хомоцистеин и метиламониева киселина. Серумното равнище на В12 варира и са установявани случаи на пернициозна анемия с нормални стойности на витамин В12. Затова се търсят и други показатели за мегалобластна витамин В12 дефицитна анемия. При пернициозна анемия се откриват често индиректна хипербилирубинемия (лекостепенна хемолiza), повишени стойности на LDH, тромбоцитопения, мегалоцитоза и шизоцити в натривка от периферна кръв.

Пепсиноген I се секретира от главните клетки на стомашните корпус и фундус, докато пепсиноген II се секретира от главните клетки на цялата стомашна лигавица. Стомашната атрофия при АИГ засяга корпуса и фундуса и затова равнището на пепсиноген I силно се понижава (< 70 ng/ml), докато равнището на пепсиноген II намалява значително по-слабо. Това понижава съотношението пепсиногенI/пепсиноген II (<3).

Серумното равнище на гастрин и пепсиногена не са специфични за диагнозата на АИГ, но могат да предскажат степента на стомашната атрофия, респ. риска от развитие на стомашен аденокарцином.

Равнището на хромогранин А корелира със степента на хиперплазия на ентерохромафиноподобните клетки и стомашните карциноиди. Специфичността на хромогранин А за диагностика на стомашен карциноид обаче е твърде ниска (23%). Освен това повишен хромогранин А е установен и при неалкохолна мастна чернодробна болест, възпалителни чревни болести, ХЦК, ХБН и хронична употреба на ИПП.

При АИГ се среща и желязодефицитна анемия, особено в по-ранни стадии. За да се постави диагнозата е необходимо да се изследва кръвна картина с ДКК, серумно желязо, феритин, желязо-свързващ капацитет на плазмата, трансфериново насищане.

Върху изследвани 83 болни Antonio Antico et al. установяват, че използването на 4 серологични маркери осигурява ефективна диагностична класификация на гастрита и високо корелира с хистологичната картина. Авторите предлагат тези 4 маркера да бъдат определени като истинска „серологична биопсия“.

Не трябва да се забравя, че появата на специфичните за АИГ антитела може да предшества клиничната изява на болестта с години, подобно и на други аутоимунни болести.

Хистологична диагноза	АПА	АИФА	Гастрин	Анти-Нр
Аутоимунен гастрит	+	±	+	
Стомашна атрофия	+	+	+	-

Неспецифичен лимфоцитен гастрит	+	-	-	
Мултифокален атрофичен гастрит	-	-	-	+

Табл. „Серологична биопсия“.

АПА се установяват при атрофичен гастрит, АИГ и пернициозна анемия. Секретираният от париеталните клетки интринзичен фактор осигурява резорбцията на витамин В12, който играе изключително важна роля в хемопоезата и преди всичко в еритропоезата. Разрушаването на париеталните клетки води до невъзможност за резорбция на витамин В12 и причинява анемия. Анемията се появява, когато атрофията е значително изразена. При наличие или отсъствие на анемия, АПА често се откриват и при други аутоимунни болести. АПА са с висока чувствителност (>80-90%), но са с ниска специфичност за диагнозата на АИГ, тъй като те могат да предшества симптоматиката с много години. При случаите с пернициозна анемия е необходимо да се изследват и АИФА, които също се позитивират. 5-10% от от здравите лица (предимно възрастни жени) имат наличие на невисоки равнища на АПА. АПА се откриват често и у роднини на пациенти с аутоимунен тиреоидит и АИГ.

Ендоскопията предоставя възможност за вземане на биопсия и това е най-важната ѝ роля при диагностиката на АИГ. Ендоскопският образ при АИГ е с ниска чувствителност, ниска специфичност и субективна зависимост от опита на ендоскописта. В ранните стадии ендоскопският образ е неспецифичен – хиперемирана или бледа лигавица, изгладени стомашни лигавични гънки, прозиращи стомашни съдове. В по-напредналите стадии се открива изразена атрофия на стомашната лигавица, и възможна поява на хиперпластни полипи и възпалителни псевдополипи, невроендокринни тумори (карциноиди), аденоматозни полипи и рядко аденокарцином.

Новите ендоскопски техники (увеличителна ендоскопия, NBI - тясно вълнов образ или narrow-band imaging и автофлуоресцентен образ) позволяват установяването на минимални ранни атрофични промени в стомашната лигавица. При атрофичен гастрит с увеличителната ендоскопия не се виждат нормално наблюдаваните субепителни капилляри (наподобяващи пчелна пита) и събирателните венули с правилна форма и вид. Необходимо е вземането на поне 5 биопсии – 2 от корпуса, 2 от антрума и 1 от angulus ventriculi.

В 20-40% от пациентите с АИГ ендоскопски се установяват множествени хиперпластни стомашни полипи, на широка основа, с размери до 15 mm. В тези случаи винаги е необходимо да се вземат биопсии и от лигавицата, заобикаляща полипите.

Патохистологичният образ от взетите биопсии е най-важният диагностичен метод за диагнозата на хроничния гастрит с метаплазия. Основното при биопсиите на АИГ е, че хистологично се вижда нормална антрална лигавица и възпалена и променена корпусна лигавица. Понякога атрофията в корпуса се маскира от изразения възпалителен процес, ако е на лице. По-долу описаните промени насочват към диагнозата на АИГ:

- Лимфоцитна и плазмоцитна инфилтрация на lamina propria
- Огнищна жлезна атрофия ± интестинална метаплазия
- Псевдохипертрофия на париеталните клетки

- Хиперплазия на ентерохромафиноподобните клетки

В ранните стадии на АИГ неунищожените париетални клетки хипертрофират поради хипергастринемията и оформят малки полипоидни възли („псевдополипи“), състоящи се от всички типове лигавични клетки, вкл. и главни клетки. Може да се види псевдопилорична или панкреасна метаплазия. Във флоридната фаза на АИГ е налице значителна атрофия и дифузна лимфоплазматична инфилтрация. Установява се и интестинална метаплазия.

В началото могат да се установяват неспецифични промени като огнищна лимфоцитна и плазмоцитна инфилтрация в корпуса, частично разрушени жлези и псевдохипертрофични париетални клетки, слузно покритие на стомашната лигавица, псевдополипи в корпуса и фундуса. С напредване на процеса настъпва дифузна лимфоплазматична инфилтрация на lamina propria с напредваща жлезиста атрофия, а по-късно и интестинална или панкреасна метаплазия. В по-напредналите стадии, възпалителният процес значително намалява в сравнение с началото.

При налична хиперплазия на ентерохромафиноподобните клетки е необходимо да се потърси наличие на хромогранин А и синаптофизин чрез специално оцветяване. Ентерохромафиноподобните клетки при наличната хипергастринемия започват усилена пролиферация. Известно е, че ентерохромафиноподобните клетки са прекурсор на карциноидни тумори от I тип. При биопсия на антралната лигавица се установява хиперплазия на ентерохромафиноподобните клетки. Еднопосочно и в синхрон вървят следните промени:

- Степента на лигавична атрофия
- Равнище на хипергастринемията
- Хиперплазията на ентерохромафиноподобните клетки

Добре е взетите биопсии от антрума и от корпуса по време на ФГС да се поставят в отделни флакони, тъй като промените в двете локализации се различават. Ако биопсиите са поставени заедно, могат да се различат по наличието на G-клетки в антрума (имунохистохимия).

Диференциална диагноза

Мултифокалният атрофичен гастрит наподобява хроничния пангастрит с жлезиста атрофия. В $\frac{3}{4}$ от случаите причинител е *Helicobacter pylori*. При атрофичния гастрит е налице лигавична атрофия, метаплазия на слузните жлези, интестинална метаплазия (подобна на тази при атрофичния гастрит), но липсва хиперплазия на ентерохромафиноподобните клетки. Не се откриват и серумните автоантитела (АПА и АИФА). Рискът за развитие на стомашен аденокарцином при мултифокалният атрофичен гастрит е много по-висок в сравнение с АИГ.

***Helicobacter pylori* гастритът** е много по-чест в сравнение с редкия АИГ. Независимо че се обсъжда връзка между *Helicobacter pylori* гастрита и АИГ, те са категорично 2 различни болестни единици. АИГ е ограничен в секретиращата лигавица и не засяга антрума. *Helicobacter pylori* гастритът започва от антрума, но често по-късно обхваща и целия стомах. При АИГ има предимно базална хронична възпалителна инфилтрация, а при *Helicobacter pylori* гастрита се открива дифузна повърхностна инфилтрация на lamina propria с плазмоцити и неутрофилна инфилтрация в дълбочина – израз на активна инфекция. Хиперплазията на ентерохромафиноподобните клетки при АИГ не се установява при *Helicobacter pylori* гастрита.

Последици от АИГ

В хода на АИГ се развиват различни патологични състояния, обусловени от автоимунния възпалителен процес и настъпващата атрофия:

- Поява на АПА и АИФА
- Деструкция на париеталните клетки
- Хипо- и а-хлорхидирия
- Хипергастринемия
- Понижени равнища на пепсиноген I и II
- Промяна в стомашно-чревния микробиом
- Малабсорбция
- Желязодефицитна анемия
- Пернициозна анемия
- Повишен неопластичен риск (карциноид/аденокарцином)

Най-известното последствие на АИГ е **витамин В12 (пернициозна) анемия**. Известно е, че не всеки пациент с АИГ развива пернициозна анемия, но всеки пациент с диагностицирана пернициозна анемия има АИГ.

Хиперплазията на ентерохромафиноподобните клетки е началото на веригата хиперплазия-дисплазия-неоплазия, която води до стомашни карциноидни тумори. Хиперплазията се подразделя на проста, линейна и нодуларна. *Простата хиперплазия* се определя като хипертрофирани ентерохромафиноподобни клетки, като се установяват поединично или на групи (под 5 на брой) в долната трета на стомашните ямки. *Линейната хиперплазия* се образува от 5 или повече ентерохромафиноподобни клетки, подредени линейно в основата на ямките или в шийката на стомашните жлези. *Нодуларна* е хиперплазията, когато 5 или повече ентерохромафиноподобни клетки оформят нодули, ограничени от основната мембрана. Ентерохромафиноподобните клетки се виждат и при обикновено оцветяване на хистологичните препарати, но имунохистохимичното оцветяване за хромогранин или синаптофизин може да е в помощ при трудни случаи.

Дисплазията се отличава с уголемени клетки, групирани в микронодули, понякога показват микроинвазия или новооформена строма. **Карциноидните тумори** се диагностицират, когато ентерохромафиноподобните клетки образуват нодули, по-големи от 0,5 cm. От ентерохромафиноподобните клетки при АИГ може да се развие I тип карциноиден тумор – множествени малки, бавно прогресиращи нодули (по-малки от 1 cm) с нисък метастатичен потенциал. Лечението им най-често е ендоскопска полипектомия.

Често установяваната при АИГ **интестинална метаплазия** е преканцероза на стомашния аденокарцином от интестинален тип. Смята се, че пернициозната анемия у възрастни лица представлява повишен риск за развитие на некардиален стомашен аденокарцином (вероятност от 2,18), но пернициозната анемия не се развива само при АИГ.

Лечение

При всички случаи с АИГ е необходимо проследяване поне един път годишно на хемоглобин, кръвна картина, серумно желязо, витамин В12 и гастрин. Терапията зависи от стадия на АИГ, от наличието на инфекция с *Helicobacter pylori*, придружаващите автоимунни болести и евентуалната малигнена трансформация. Засега липсва ефективно лечение.

Класическият подход включва попълване на дефицитите от витамини и желязо, както и проследяване за развитие на НЕТ и

аденокарцином.

Основно лечението е насочено в предпазване и лечение на витамин В12 и желязния дефицит. Ако по време на диагнозата вече е настъпила витамин В12 дефицитна анемия, най-добре е да се провежда парентерално лечение с Витамин В12. Пероралният прием на желязо при желязен дефицит не подобрява състоянието, затова се прилага интравенозно възстановяване на желязния пул. При всички пациенти с АИГ трябва да се изследват и мониторира за цял живот равнищата на витамин В12 и желязо.

Орално приложение на желязо, фолиева киселина и цианкобаламин се препоръчва още в ранните стадии на АИГ преди развитието на пернициозна анемия. В тези стадии може да се използва орално витамин В12, тъй като е известно, че 1% от от приетия витамин В12 може да се абсорбира в тънкото черво чрез пасивна дифузия (без участие на интринзик фактора). Парентералното приложение на витамин В12 е задължително при наличие на неврологични прояви.

АИГ се съчетава с аутоимунни болести, затова при всички случаи с АИГ се търсят маркери за аутоимунен тиреоидит и захарен диабет I тип и обратно – при пациентите с аутоимунен тиреоидит и захарен диабет I тип се търсят доказателства за АИГ. Навременният скрийнинг при тези пациенти може да ги предпази от развитието на желязодефицитна и/или пернициозна анемия.

При всички случаи с АИГ се търси инфекция с *Helicobacter pylori* и се провежда ерадикация. Инфекцията се търси с всички възможни методи поради трудното ѝ доказване при стомашна атрофия – серология (анти-*Helicobacter pylori* (Igm и IgG), хистология, дихателен тест, фекален антиген, PCR, микробиологичен. Ерадикацията понижава равнището на аутоантителата при АИГ и е добър начин за лечение на ранни стадии на АИГ (ако инфекцията е налична).

Ако при проследяване се открие стомашен аденокарцином T1, следните интервенции са с добър резултат – полипектомия, EMR, ESD, антректомия (отстраняване на гастрин-продуциращата част на стомаха), резекция с лимфна дисекция. Подобен е подходът и при установени стомашни карциноиди. Обсъжда се възможността за допълнително потенциално лечение на стомашен карциноид и T1 стомашен аденокарцином с гастриновия рецепторен антагонист Netazepide, който понижава равнището на хромогранин А и размерите на тумора.

Използват се и соматостатинови аналози, които също намаляват равнището на хромогранин А при случаи със стомашен карциноид. Описано е лечение на HET с пептид-рецепторна радиотерапия.

Тъй като АИГ е аутоимунна болест, изглежда резонно приложението на кортикостероиди (ерозивно-пептичен ефект!) и имunosупресивна терапия, която подтиска възпалителния процес, но липсват системни проучвания. [Mycophenolate mofetil](#) (MMF) инхибира Т- и В-лимфоцитната пролиферация, което води до подобрене в клиничната картина, ендоскопската и хистологичната активност. Описан е пациент с такова лечение за повече от 2 години и половина без странични явления и добър ефект. Необходими са широки проучвания, за да се приеме подобно лечение.

Прогноза

АИГ е често безсимптомна болест, която може да причини незабелязано атрофия на стомашната лигавица и приблизително в 10% от случаи-

те да прогресира до стомашен карциноид или много рядко до стомашен аденокарцином. Прогнозата на пациентите с АИГ варира и е свързана с повишения риск за развитие на пернициозна анемия, стомашни полипи, стомашен карциноид или стомашен аденокарцином. Установените рискови фактори за развитие на стомашен аденокарцином при пациентите с АИГ са: наличие на пернициозна анемия, тежестта на атрофията, интестиналната метаплазия, продължителността на болестта и възрастта над 50 години. Ранната диагноза, адекватното лечение и щателното проследяване могат да редуцират силно смъртността от това патологично състояние.

Проследяване

Ендоскопското проследяване се извършва през 3 до 5 години с вземане на биопсии и внимание насочено към наличие на епителна дисплазия, карциноидни тумори и стомашен аденокарцином. Тези препоръки са подобни на тези при проследяване на пациентите с атрофичен гастрит и интестинална метаплазия. Ако лезиите са по-изразени и по-обширни, интервалът на ендоскопски контрол се скъсява. Ако е налице изразена атрофия и/или интестинална метаплазия, гастроскопският контрол се извършва на всеки 2-3 години. Ако има установена хистологично дисплазия, ендоскопското проследяване става ежегодно. Ако в хода на проследяването се установи инфекция с *Helicobacter pylori*, пристъпва се към ерадикация.

Библиография

1. Hershko C, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood*. 2006;107(4):1673-9.
2. Toh BH, SENTRY JW, Alderuccio F. The causative H⁺/K⁺ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today*. 2000;21(7):348-54.
3. Hershko C, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005;90(5):585-95.
4. Shayeghi M, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*. 2005;122(5):789-801.
5. Lombard M, Chua E, O'Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut*. 1997;40(4):435-9.
6. Zhang Y, et al. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):821-6.
7. Cook JD, Brown GM, Valberg LS. The effect of achylia gastrica on iron absorption. *J Clin Invest*. 1964;43:1185-91.
8. Tursi A, et al. Noninvasive prediction of chronic atrophic gastritis in autoimmune thyroid disease in primary care. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(11):1394-6.
9. Perros P, et al. Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med*. 2000;17(10):749-51.
10. Vannella L, et al. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375-82.
11. Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci*. 2012;57(10):2504-15.
12. Lash R, Lauwers G, Odze R, Genta R. Inflammatory disorders of the stomach. In: Odze R, Goldblum J, eds. *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders

- Elsevier; 2009: 293–295.
13. El-Zimaity H, Riddell R. Stomach and proximal duodenum: inflammatory and miscellaneous disorders. In: Riddell R, Jain D, eds. *Lewin, Weinstein, and Riddell's Gastrointestinal Pathology and its Clinical Implications*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2014:635–643.
 14. Bergman MP, Faller G, D'Elis MM, et al. Gastric autoimmunity. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, eds. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington, DC: ASM Press; 2001:429–440.
 15. Lauwers GY. Autoimmune gastritis. In: Greenson JK, ed. *Diagnostic Pathology Gastrointestinal*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:136–139.
 16. Appelmek BJ, Faller G, Claeys D, et al. Bugs on trial: the case of *Helicobacter pylori* and autoimmunity. *Immunol Today*. 1998;19(7):296–299.
 6. Minalyan A, Benahmmou J, Artashesyan A, et al. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:19–27.
 7. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis pathogenesis, pathology, and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):529–541.
 17. Kovacheva-Slavova M, T. Angelov, H. Valkov, H. Iliev and B. Vladimirov. Current view on autoimmune gastritis. 2019. Intech. 29. DOI: 10.5772/intechopen.87006.
 18. Faulx A, Kothari S, Acosta R, et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastroint Endosc*. 2017;85(6):1117–1132.
 19. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of ^ epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365–388
 20. Solcia E, Arnold R, Capella C, et al. Neuroendocrine neoplasms of the stomach. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2010:64–68.
 21. Annibale B, Lahner E, Fave GD. Diagnosis and management of pernicious anemia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(6):518–24.
 22. Goddard AF, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60 (10):1309–16.
 23. Sugiu K, et al. Evaluation of an ELISA for detection of anti-parietal cell antibody. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(67):11–4.
 24. Toh BH, et al. Parietal cell antibody identified by ELISA is superior to immunofluorescence, rises with age and is associated with intrinsic factor antibody. *Autoimmunity*. 2012;45(7):527–32. 41.
 25. Lahner E, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2071–9.
 26. Antico Antonio et al. Clinical Usefulness of the Serological Gastric Biopsy for the Diagnosis of Chronic Autoimmune Gastritis. *Journal of Immunology Research*, vol. 2012, Article ID 520970, 5 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/520970>
 27. Tozzoli R. The diagnostic role of autoantibodies in the prediction of organ-specific autoimmune diseases. *Clin ChemLabMed*. 2008;46(5):577–87.
 28. Harb AH et al. Autoimmune Gastritis Treated With Mycophenolate Mofetil. [ACG Case Rep J](#). 2020 Dec; 7(12)