

## Нейроэндокринные опухоли желудка у пациентов с аутоиммунным гастритом

А.С. Тертычный<sup>1</sup>, М.В. Мнихович<sup>2</sup>, Д.П. Нагорная<sup>1</sup>, П.В. Павлов<sup>3</sup>,  
А.П. Кирюхин<sup>3</sup>, А.А. Федоренко<sup>3</sup>, А.А. Саха<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт клинической морфологии и цифровой патологии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына  
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>3</sup> Отделение диагностической и лечебной эндоскопии университетской клинической больницы № 2,  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

**Резюме. Введение.** В настоящее время высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудка (карциноидные опухоли желудка) стали выявлять намного чаще, чем раньше, – с десятикратным увеличением за последние 30–35 лет, и их прогноз за это время значительно улучшился. К 1-му типу НЭО желудка относится от 70 до 80% его нейроэндокринных новообразований. Они связаны с хроническим атрофическим аутоиммунным гастритом (АИГ) и гиперплазией энтерохромаффиноподобных (enterochromaffin-like, ECL) клеток.

**Материалы и методы.** Всего за 5 лет наблюдения – с 2017 по 2022 год – по базе данных ЦПАО клинического центра Сеченовского университета АИГ диагностирован у 155 пациентов. В настоящее исследование включены 34 случая, в которых было доказано наличие АИГ и опухоли были отнесены к НЭО желудка 1-го типа. Возраст пациентов варьировал от 37 до 75 лет (в среднем 57 лет).

**Результаты.** По результатам проведенного нами исследования НЭО 1-го типа чаще наблюдаются у женщин в возрасте 50–60 лет и представлены в 77% случаев в виде многоочаговых полиповидных новообразований слизистой оболочки (<10 мм) в теле и/или дне желудка. Проллиферативная активность (Ki-67, индекс MIB1) была меньше 3%. НЭО 1-го типа характеризовались минимальной инвазивностью: 74% были ограничены слизистой оболочкой и 26% инвазировали подслизистую основу. Опухоли стали случайной находкой до постановки диагноза «аутоиммунный гастрит» в 25 случаях, и в девяти случаях НЭО были диагностированы при ранее уже подтвержденном диагнозе. Размеры их варьировали от 0,15 до 1,8 см и в среднем составили 0,8 мм. Распространенность НЭО желудка 1-го типа у пациентов с АИГ по данным нашего исследования равнялась 22% (34 из 155 пациентов с АИГ), если учитывать только новообразования, размеры которых превышают 0,5 см, и исключить случаи дисплазии, общее число случаев в нашем исследовании составило 15 (9,7%).

**Заключение.** У пациентов с АИГ в измененной атрофичной слизистой оболочке тела желудка следует стремиться выявлять гиперпластические и в особенности диспластические изменения ECL клеток, свидетельствующие о повышенном риске развития НЭО, требующие адекватного эндоскопического лечения и/или наблюдения за пациентами. Пациенты с НЭО желудка 1-го типа диаметром 1 см или меньше при отсутствии таких факторов риска как инфильтрация мышечной стенки, высокий индекс пролиферации (>3%) и/или ангиоинвазия могут быть оперированы малоинвазивными щадящими методами с помощью гибкого эндоскопа, и/или их ведут консервативно (при регулярном инструментально-лабораторном наблюдении).

**Ключевые слова:** нейроэндокринная опухоль, карциноид, желудок, дисплазия, аутоиммунный гастрит

**Для корреспонденции:** Александр Семенович Тертычный. E-mail: atertychnyy@gmail.com

**Для цитирования:** Тертычный А.С., Мнихович М.В., Нагорная Д.П., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А., Саха А.А. Нейроэндокринные опухоли желудка у пациентов с аутоиммунным гастритом. Клини. эксп. морфология. 2023;12(3):19–27. DOI: 10.31088/СЕМ2023.12.3.19-27.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Статья поступила** 01.08.2022. **Получена после рецензирования** 25.08.2022. **Принята в печать** 15.09.2022.

## Gastric neuroendocrine tumors in patients with autoimmune gastritis

A.S. Tertychnyy<sup>1</sup>, M.V. Mnikhovich<sup>2</sup>, D.P. Nagornaya<sup>1</sup>, P.V. Pavlov<sup>3</sup>,  
A.P. Kiryukhin<sup>3</sup>, A.A. Fedorenko<sup>3</sup>, A.A. Sakha<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Center of Surgery", Moscow, Russia

<sup>3</sup> Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

**Abstract. Introduction.** Today, well-differentiated gastric neuroendocrine tumors (GNETs)—previously known as carcinoids—have been detected 10 times more frequently in the last 30–35 years, and their prognosis has significantly improved over this time. Type 1 GNETs includes 70 to 80% of gastric neuroendocrine neoplasms and is associated with chronic atrophic autoimmune gastritis (AIH) and enterochromaffin-like (ECL) cell hyperplasia.

**Materials and methods.** During a 5-year follow-up period from 2017 to 2022, AIH was diagnosed in 155 patients according to the database of the Clinical Center of Sechenov University. This study included 34 cases in which the presence of AIH was proven and the tumors were classified as type 1 GNETs. The age of the patients ranged from 37 to 75 years, the median one being 57 years.

**Results.** Type 1 GNETs was more often observed in women aged 50–60 years and in 77% of cases, presented multifocal polypoid neoplasms of the mucous membrane (<10 mm) in the gastric body and/or fundus. All tumors were well-differentiated and structured in solid and trabecular-tubular patterns. Proliferative activity (Ki-67, MIB-1 index) was below 3%. Seventy-four percent of type 1 GNETs were limited to the mucosa and 26% invaded the submucosa. Tumors were detected incidentally before AIH was diagnosed in 25 cases. GNETs diagnoses were made with previously confirmed AIH in 9 cases. The GNET sizes varied from 0.15 to 1.8 cm (average 0.8 mm). The prevalence of type 1 GNETs in patients with AIH was 22% (34 out of 155 patients having AIH). We considered only neoplasms larger than 0.5 cm and excluded cases of dysplasia. The total number of cases was 15 (9.7%).

**Conclusion.** In patients with AIH in the altered atrophic mucosa of the gastric body, one should strive to identify hyperplastic and especially dysplastic changes in ECL cells indicating an increased risk of developing GNETs that require adequate endoscopic treatment and/or follow-up. Patients with type 1 GNETs of 1 cm or less in diameter and no risk factors such as muscle wall infiltration, high proliferation index (>3%), and/or blood vessel invasion, can be operated on with minimally invasive sparing techniques and a flexible endoscope and/or conservatively in regular instrumental and laboratory monitoring.

**Keywords:** neuroendocrine tumor, carcinoid, stomach, dysplasia, autoimmune gastritis

**Corresponding author:** Alexander S. Tertychnyy. E-mail: atertychnyy@gmail.com

**For citation:** Tertychnyy A.S., Mnikhovich M.V., Nagornaya D.P., Pavlov P.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., Sakha A.A. Gastric neuroendocrine tumors in patients with autoimmune gastritis. Clin. exp. morphology. 2023;12(3):19–27 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.19-27.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received 01.08.2022. Received in revised form 25.08.2022. Accepted 15.09.2022.**

### Введение

В настоящее время высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудка (карциноидные опухоли желудка) стали диагностировать намного чаще, чем раньше, — с десятикратным увеличением за последние 30–35 лет, и их прогноз за это время значительно улучшился [1–4]. Сегодня большинство карциноидов желудка выявляют на ранней стадии. В соответствии с классификацией ВОЗ 5-го пересмотра было предложено выделять три типа желудочных НЭО, и распознавание каждого типа важно для определения диагностического подхода и лечения [5, 6].

Сейчас наиболее распространенные НЭО желудка 1-го типа обычно диагностируют при диаметре опу-

холи менее 2,0 см. Эти небольшие новообразования лишь изредка вызывают специфические симптомы; в большинстве случаев они обнаруживаются случайно во время видеогастроскопии, которую проводят по другой причине, например при анемии, симптомах рефлюкса или неспецифических абдоминальных симптомах [7].

К 1-му типу НЭО желудка относится от 70 до 80% его нейроэндокринных новообразований. Они связаны с хроническим атрофическим аутоиммунным гастритом (АИГ) и гиперплазией enterochromaffin-like (ECL) клеток [8]. Как иммуногистохимически, так и ультраструктурно в теле желудка могут быть идентифицированы ECL клетки и отдельные enterochromaffin (серотониновые)

или соматостатиновые клетки. Помимо синаптофизина и хромогранина А ECL клетки также экспрессируют везикулярный переносчик моноаминов 2 (VMAT2) и часто альфа-хорионический гонадотропин человека (альфа-ХГЧ) [9].

По данным отечественной и зарубежной литературы, клинический синдром гиперсекреции и проявлений карциноидного синдрома при НЭО желудка 1-го типа не описан и о случаях смерти от НЭО желудка 1-го типа не сообщалось. 5- и 10-летняя выживаемость пациентов не отличается от таковой в общей популяции [1, 7, 8].

Цель исследования – провести анализ морфологических особенностей нейроэндокринных поражений желудка 1-го типа, которые были диагностированы у пациентов с АИГ, на основании оценки морфологических изменений в слизистой оболочке биоптатов, взятых во время проведения эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта (видеогастроскопия) или полученных в результате эндоскопических резекций.

## Материалы и методы

Всего за 5-летний период наблюдения, с 2017 по 2022 год, по базе данных ЦПАО клинического центра Сеченовского университета АИГ был диагностирован у 155 пациентов. Возраст пациентов варьировал от 34 до 83 лет и в среднем составил 62,1 года. Соотношение мужчин и женщин было 1:4.

В настоящее исследование включено 34 случая, в которых было доказано наличие АИГ и опухоли отнесены к НЭО желудка 1-го типа.

Дополнительно проводился забор материала по модифицированному протоколу OLGА/сиднейскому протоколу, включавшему обязательное взятие двух биоптатов из антрального отдела и двух из тела по большой и малой кривизне желудка.

Материал биоптатов обрабатывали по общепринятой методике. Для диагностики НЭО использовали стандартную панель антител, включавшую антитела к хромогранину А (клон 5HT, RTU, Leica Microsystems, Германия), синаптофизину (клон 5A, RTU, Leica Microsystems, Германия) и Ki67 (клон MM1, RTU, Leica Microsystems, Германия). Иммуногистохимическое окрашивание препаратов выполнялось на автоматическом иммуноштейнере Bond-Max (Leica Microsystems, Германия).

Обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США) и описательной статистики в программе STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Результаты представляли в виде абсолютных чисел и процентов, медианы и квартилей.

## Результаты

Возраст пациентов варьировал от 37 до 75 лет. Медиана возраста составила 57 лет. Среди пациен-

тов было 40% мужчин и 60% женщин (соотношение 1:1,5). Полученные возрастные показатели были близки к показателям группы АИГ, что вполне предсказуемо, а по полу различия оказались существенными.

При первоначальном поступлении материала после проведения эндоскопического исследования диагноз «нейроэндокринная опухоль» был заподозрен в подавляющем числе наблюдений (30 из 34, или 88% случаев). В части случаев при эндоскопическом исследовании диагностировано поражение, обозначенное как «полип» или «гиперплазия».

Клинико-морфологические характеристики пациентов с НЭО желудка 1-го типа представлены в таблице.

Таблица | Table

Клинико-морфологические характеристики пациентов с нейроэндокринными опухолями желудка 1-го типа | Clinical and morphological features in patients with type 1 GNETs

Характеристика   Feature	Значение   Value
Возраст, лет, Me (Q1 : Q3)   Age, years, Me (Q1 : Q3)	57 (49,5; 60,5)
Соотношение по полу, %   Sex ratio, %	Мужчины: женщины/ 40:60   Male:female/ 40:60
<i>Локализация   Location</i>	
Тело и дно желудка   Gastric body and fundus	28 (82,35%)
Субкардиальный отдел   Subcardia	3 (8,82%)
Граница свода и тела   Fundus/body border	3 (8,82%)
<i>Число опухолей   Number of GNETs</i>	
Общее   Total	34 (100%)
• одиночные   single	5 (14,71%)
• множественные   multiple	29 (85,29%)
Степень дифференцировки   Grade	G1 Ki67<3%
<i>Стадия   Stage</i>	
T1a	23 (67,65%)
T1b	11 (32,35%)
<i>Размеры   Sizes</i>	
НЭО ≥1,0 см≤2,0 см   NET ≥1.0 cm≤2.0 cm	5 (14,71%)
НЭО ≥0,5 см≤1,0 см   NET ≥0.5 cm≤1.0 cm	10 (29,41%)
Дисплазия/микрокарциноид ≥0,3 см≤0,5 см   Dysplasia/microcarcinoid ≥0.3 cm≤0.5 cm	15 (44,12%)
Дисплазия/микрокарциноид ≥0,15 см≤0,3 см   Dysplasia/microcarcinoid ≥0.15 cm≤0.3 cm	4 (11,76%)

Новообразования локализовались преимущественно в теле и дне желудка ( $n=28$ ), в субкардиальном отделе желудка ( $n=3$ ), на границе свода и тела желудка ( $n=3$ ). Одиночные опухоли были диагностированы в пяти случаях, множественные в 29. Опухоли явились случайной находкой до постановки диагноза «аутоиммунный гастрит» в 25 случаях, в девяти случаях НЭО были диагностированы при ранее уже подтвержденном диагнозе. Размеры их варьировали от 0,15 до 1,8 см и в среднем составили 0,8 мм.

Опухоли были заподозрены и в связи с их миниатюрным размером (менее 0,3 см) полностью удалены во время взятия биоптата в 23 из 34 наблюдений (77%), в остальных случаях выполнены эндоскопическая резекция слизистой оболочки холодной петлей или резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое.

Рецидив НЭО отмечен в пяти случаях. Тактика динамического наблюдения показала свою эффективность в случаях повторного удаления НЭО, размеры первичной опухоли которых были менее 2 см, а диаметр рецидивирующих опухолей не превышал 1 см.

При динамическом наблюдении пациентов с множественными неоплазиями при ранее подтвержденном диагнозе «нейроэндокринная опухоль» были выполнены аргоно-плазменная коагуляция с биопсией отдельных образований для дополнительного подтверждения диагноза.

В семи случаях при контрольных эндоскопических исследованиях со взятием биопсии из подозрительных участков морфологические признаки рецидива новообразований выявлены не были, однако динамическое наблюдение за этими пациентами продолжается по настоящее время.

Признаки метастатического поражения лимфатических узлов и печени при проведении визуальных методов диагностики, а также признаки карциноидного синдрома по клиническим данным не отмечены ни в одном случае.

При морфологическом исследовании новообразования располагались в собственной пластинке слизистой оболочки в 25 случаях (74%), и в девяти случаях было отмечено проникновение неоплазии в подслизистый слой (26%).

Гистологически опухоли были высокодифференцированы, при этом не отмечалось доминирования строго определенного варианта морфологического строения, который варьировал от солидного до тубулярного. Наиболее вероятно это было связано со стадией прогрессирования диспластических поражений, которые чаще носили солидный характер, однако по мере увеличения размера появлялись трабекулярные, альвеолярные и тубулярные структуры (рис. 1, 2).

При проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования клетки НЭО демонстрировали позитивное окрашивание в реакциях с антителами к хромогра-

нину А и синаптофизину. В окружающей слизистой оболочке тела желудка изменения энтерохромаффиноподобных клеток (ECL) были ранжированы в соответствии с классификацией E. Solcia et al. [10]. Гиперпластические изменения были представлены диффузной, линейной, микронодулярной или аденоматозной гиперплазией и обнаруживались во всех исследованных случаях. Гиперплазированные нейроэндокринные клетки при линейной гиперплазии находились в тесной топографической связи с поврежденными нейроэндокринными клетками, узелки располагались отдельно в базальных отделах собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 3). Наблюдались многослойные железы с линейной гиперплазией

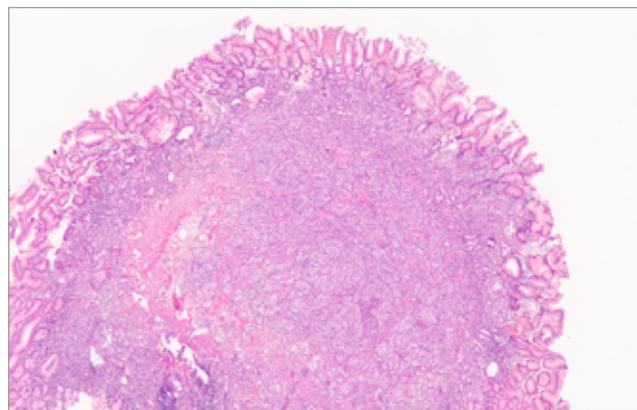


Рис. 1. Нейроэндокринная опухоль желудка 1-го типа. Материал эндоскопической резекции. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Fig. 1. Type 1 GNET. Endoscopic resection material. H&E stain,  $\times 100$

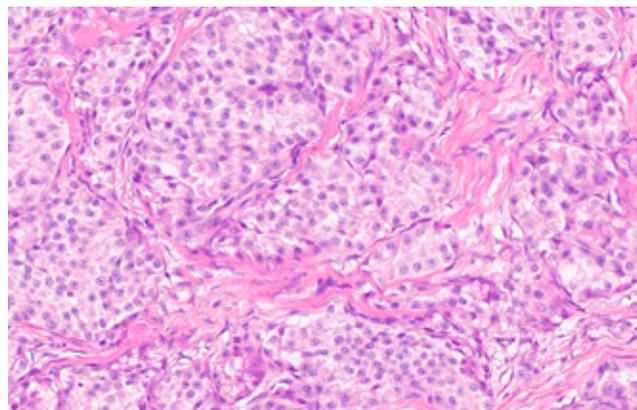
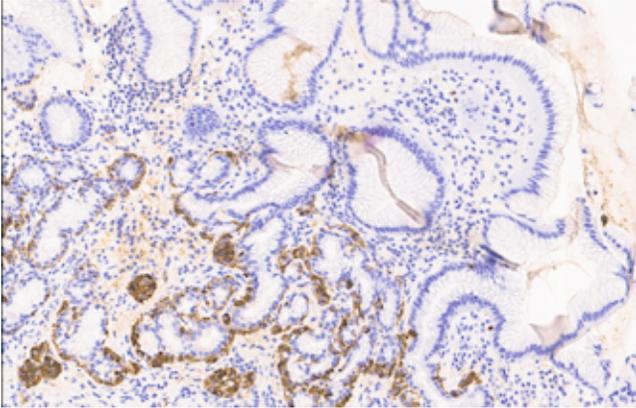


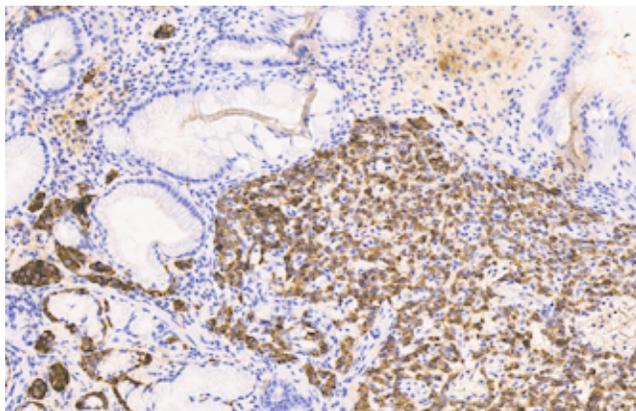
Рис. 2. Нейроэндокринная опухоль желудка 1-го типа. Тот же случай при большем увеличении, демонстрирующий гнезда мonomорфных опухолевых клеток без признаков атипии и митотической активности. Материал эндоскопической резекции. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Fig. 2. Type 1 GNET. The same case at higher magnification showing nests of monomorphic tumor cells with no evidence of atypia or mitotic activity. Endoscopic resection material. H&E stain,  $\times 400$



*Рис. 3.* Линейная и узелковая гиперплазия нейроэндокринных клеток. ИГХ реакция с антителами к хромогранину А,  $\times 200$

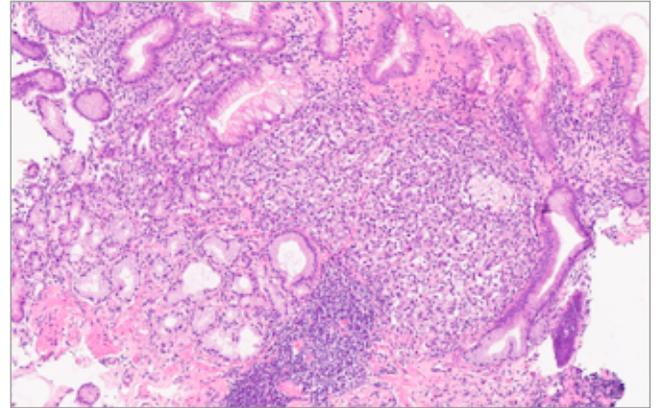
*Fig. 3.* Linear and nodular hyperplasia of neuroendocrine cells. IHC assay with chromogranin A,  $\times 200$



*Рис. 5.* Очаг дисплазии нейроэндокринных клеток твердого строения. В окружающей слизистой оболочке обнаруживается линейная и узелковая гиперплазия нейроэндокринных клеток. ИГХ реакция с антителами к хромогранину А,  $\times 200$

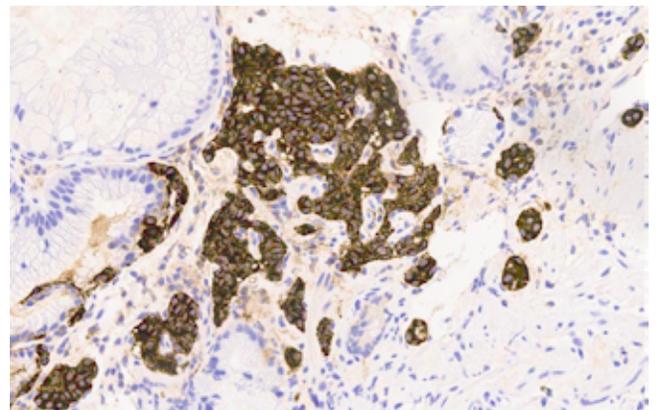
*Fig. 5.* Focal dysplasia of neuroendocrine cells of a solid structure. Linear and nodular hyperplasia of neuroendocrine cells is found in the surrounding mucosa. IHC assay with chromogranin A,  $\times 200$

хромогранин А-положительных нейроэндокринных клеток, покрывающих всю базальную мембрану, и содержащие нейроэндокринные клетки, образующие их центральный просветный слой (рис. 4). Диспластические поражения были обнаружены в 19 из 34 случаев (56%) и представлены в основном увеличенными или сливными микроузелками размерами более 150 мкм с признаками микроинвазии и узелками с новообразованной стромой (рис. 5, 6). Микроинвазивные поражения чаще локализовались в проекции регенераторной зоны на уровне незрелых гиперплазированных клеток шейки желез и характеризовались тяжами и скоплениями ECL клеток, которые демонстрировали микроинфильтрацию окружающей собственной пластинки слизистой оболочки (рис. 7).



*Рис. 4.* Очаг дисплазии нейроэндокринных клеток твердого строения. Удален во время биопсии. В окружающей слизистой оболочке обнаруживаются признаки аутоиммунного гастрита в виде распространенной псевдопилорической метаплазии, гиперплазии эпителия ямок и формирования лимфоидного скопления. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

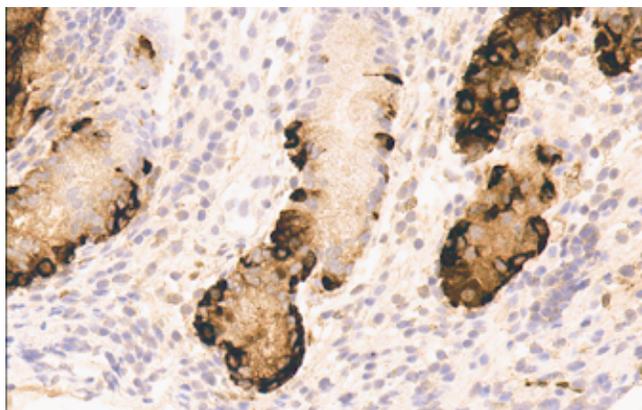
*Fig. 4.* Focal dysplasia of neuroendocrine cells of a solid structure that was removed during biopsy. In the surrounding mucosa, signs of AIH are found in the form of widespread pseudopyloric metaplasia, hyperplasia of the epithelium of the pits, and the formation of lymphoid aggregate. H&E stain,  $\times 200$



*Рис. 6.* Микроинвазивное нейроэндокринное поражение, расположенное в проекции регенераторной зоны на уровне шейки желез, в виде сливающихся скоплений и тяжей ECL клеток, которые демонстрируют микроинфильтрацию окружающей собственной пластинки слизистой оболочки. ИГХ реакция с антителами к хромогранину А,  $\times 250$

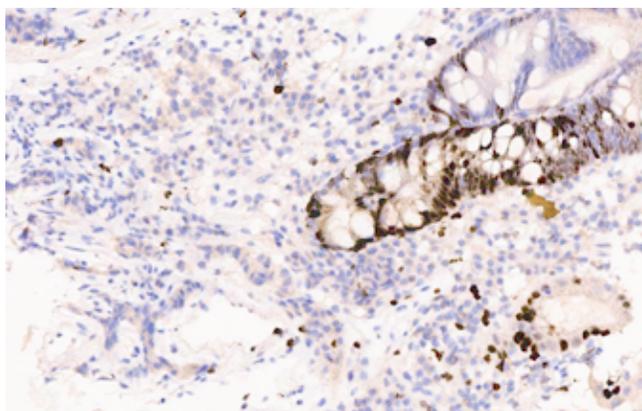
*Fig. 6.* Microinvasive neuroendocrine lesion located in the regenerative zone at the neck of the glands, forming confluent clusters and strands of ECL cells, which demonstrate microinfiltration of the surrounding lamina propria. IHC assay with chromogranin A,  $\times 250$

Окрашивание антителами к Ki-67 выявило стабильно низкую пролиферативную активность опухолевых клеток (рис. 8). Среди диспластических ECL клеток также наблюдали лишь единичные пролиферирующие клетки с окрашенными ядрами.



*Рис. 7.* Железы с линейной гиперплазией хромогранин А-положительных нейроэндокринных клеток, покрывающих всю базальную мембрану, и содержащие ненейроэндокринные клетки, образующие их центральный просветный слой. ИГХ реакция с антителами к хромогранину А, ×400

*Fig. 7.* Glands with linear hyperplasia of chromogranin A-positive neuroendocrine cells covering the entire basement membrane and containing non-neuroendocrine cells forming their central luminal layer. IHC assay with chromogranin A, ×400



*Рис. 8.* Низкая пролиферативная активность опухолевых клеток по сравнению с позитивным окрашиванием клеток эпителия в очагах кишечной метаплазии и в шеечном отделе желез. ИГХ реакция с антителами к Ki67, ×250

*Fig. 8.* Low proliferative activity of tumor cells compared to positive staining of epithelial cells in the intestinal metaplasia foci and in the hilum of glands. IHC assay with Ki67, ×250

## Обсуждение

Распространенность НЭО желудка 1-го типа у пациентов с АИГ по результатам крупных, в том числе международных, исследований составляет от 1% до 12,5% [11–13]. При сравнении данный показатель, полученный в ходе нашего анализа, 22% (34 из 155 пациентов с АИГ), несколько превосходит результаты, приведенные в зарубежной литературе, однако, если

учитывать только новообразования, размеры которых превышают 0,5 см, и исключить случаи дисплазии, общее число случаев в нашем исследовании – 15, что составляет 9,7%. Более высокий показатель заболеваемости в проведенном нами исследовании, с нашей точки зрения, ассоциирован со строгими критериями включения, исключения и невключения пациентов, используемыми другими авторами [11–13], особенно с учетом общего или субтотального уровня атрофии главных желез, комбинированного линейного и микронодулярного паттерна гиперплазии ECL клеток и более высокой распространенности дисплазии среди наших пациентов – 19/155 (12,3%) по сравнению с 7/214 (3,3%) по данным литературы [12].

Широкий диапазон показателей распространенности НЭО желудка 1-го типа может быть также объяснен разными условиями, в которых были отобраны пациенты, такими как профиль лечебного учреждения или симптомы/признаки проявления АИГ. Следует отметить, что АИГ может иметь широкий спектр клинических проявлений, таких как диспепсия, железодефицитная анемия или пернициозная анемия [14]. В частности, в обсервационном сравнительном исследовании, в котором оценивали заболеваемость и распространенность НЭО желудка 1-го типа, пернициозная анемия наблюдалась почти у 50% пациентов, в то время как предыдущие исследования включали исключительно пациентов с этим состоянием [13].

Долгосрочные наблюдательные исследования, оценивающие частоту НЭО желудка 1-го типа у пациентов с АИГ, немногочисленны [11, 13]. Так, по данным клинического исследования, в которое были включены пациенты с АИГ в течение 1463 человеко-лет, показатель годового уровня заболеваемости (человеко-год) для НЭО желудка 1-го типа составляет 0,4% [12]. В исследовании, проведенном в 1998 году, группа авторов сообщила о ежегодной заболеваемости в 2%, наблюдая только восемь новых случаев НЭО желудка 1-го типа на 416 пациенто-лет [13]. Финские исследователи [14] провели изучение 196 пациентов с пернициозной анемией, и после 1397 пациенто-лет в больничных регистрах было зарегистрировано всего два новых случая НЭО желудка 1-го типа. Принимая во внимание, что такое количество формально должно было соответствовать ежегодному показателю заболеваемости 0,1%, следует отметить, что в ходе данного исследования эзофагогастроуденоскопия была проведена всего у 70 пациентов (35,7%), в связи с чем представление об уровне заболеваемости можно получить лишь косвенным путем. Кроме того, несмотря на небольшие колебания зарегистрированных показателей заболеваемости, только у небольшой группы пациентов с АИГ развивается НЭО желудка 1-го типа, что свидетельствует о том, что для прогрессирования ECL клеток в НЭО желудка 1-го типа необходимы дополнительные факторы.

В нескольких исследованиях предпринимались попытки определить факторы риска, связанные

с развитием НЭО желудка 1-го типа. Обнаружены более высокие исходные уровни гастринина и хромогранина А у пациентов с НЭО желудка 1-го типа на фоне АИГ по сравнению с пациентами, у которых не было выявлено данное новообразование. Однако следует учесть, что у всех пациентов с АИГ высоки базовые значения хромогранина А и гастринина в плазме крови, поэтому эти маркеры имеют лишь ограниченное клиническое применение из-за низкой специфичности [15].

Принятым фактором риска НЭО желудка 1-го типа является наличие дисплазии ECL, которая часто связана с НЭО желудка 1-го типа. Это поражение считается истинным предшественником карциноида желудка и может представлять собой признак сопутствующего карциноидного поражения. В ходе своего исследования мы смогли проследить стадии трансформации, которые были представлены в виде последовательности нарастания гиперплазии: от простой до аденоматозной с последующим переходом в дисплазию, а затем и неоплазию.

Известно, что определяющим и ключевым критерием для обозначения данных новообразований, а также для выбора лечебной тактики является размер этих поражений.

По заключению, согласованному группой экспертов, разработавших первоначальную классификацию нейроэндокринных поражений желудка, любое эндокринное поражение более 500 мкм, которое может привести к эндоскопически обнаруживаемым изменениям слизистой оболочки, может рассматриваться как НЭО [16].

Исходя из этого постулата, нас заинтересовал вопрос, как называть неоплазии, которые имеют размеры менее 500 мкм (0,5 см). Если для НЭО легких применяется термин «опухольки» (tumoretts), то в желудке неоплазии менее 500 мкм получили обозначение «дисплазия» [16].

Анализируя семантические значения данных терминов, мы столкнулись с рядом, по нашему мнению, серьезных несоответствий. Приведенный ранее термин «дисплазия» не относится к дисплазии эпителия, но может быть ошибочно отождествлен с дисплазией эпителиальных клеток, которая, как известно, ассоциирована с развитием рака желудка кишечного типа и включена в каскад Корреа стадийного течения патологического процесса из метаплазии через дисплазию в карциному. Возможно, по этой причине данный термин не нашел широкого применения в повседневной практике морфологов.

Дополнительным важным критерием, с нашей точки зрения, является возможность визуализировать поражение при проведении эндоскопического исследования. Следует подчеркнуть, что в связи с высоким уровнем разрешения эндоскопической аппаратуры в нашем исследовании врачи-эндоскописты смогли диагностировать неоплазии, размеры которых не превышали 0,2 см, поэтому в своих морфологических заключениях

при наличии эндоскопически визуализируемых поражений желудка, диаметр которых не превышал 0,5 см, мы считали допустимым использовать термин «микрокарциноид желудка 1-го типа». Дополнительно для этих образований мы также хотели предложить рассмотреть возможность использования альтернативного термина «нейроэндокринное поражение», который в последнее время распространен применительно к патологии желудочно-кишечного тракта (в частности, для обозначения сидячего зубчатого полипа/аденомы, получившего название «сидячее зубчатое поражение») [17].

Следует отметить, что прецизионная оценка гиперпластических линейных и микронодулярных изменений в ECL клетках показала значительно более высокие значения у пациентов с дисплазией или неоплазией. Так, отчетливое увеличение риска дисплазии и НЭО наблюдалось у пациентов с шестью и более гиперпластическими линейными очагами на миллиметр слизистой оболочки. Таким образом, как дисплазия (наличие/отсутствие), так и тяжесть гиперплазии, с нашей точки зрения, должны быть добавлены в качестве факторов риска развития НЭО и учитываться при выборе пациентов для эндоскопического и гистологического наблюдения. Тем не менее следует отметить, что линейная гиперплазия по результатам проведенного нами исследования обнаруживалась во всех случаях АИГ, в которых было проведено ИГХ исследование, что не позволяет отнести только ее наличие к факторам риска развития НЭО по сравнению с результатами, полученными другими авторами [18], которые на примере с НЭО 1-го типа показали, что тяжелая линейная гиперплазия сама по себе, обнаруженная даже в одном биоптате, имела высокую корреляцию относительно развития неоплазии с 92% чувствительностью и 89% специфичностью.

Дополнительным важным результатом нашего исследования стало выявление тесной связи между ростом гиперпластических и диспластических ECL клеток с регенераторной зоной эпителия желез. Особенности строения слизистой оболочки тела желудка в подобных случаях заключалась в полном отсутствии париетальных клеток и зрелых главных клеток, что свидетельствовало о нарушении созревания и дифференцировки клеток, а не о разрушении зрелых клеток. С другой стороны, ECL клетки, по-видимому, не подвержены аутоиммунной агрессии, тогда как известно, что гипергастринемия вызывает избирательную гипертрофию и гиперплазию гастринзависимых ECL клеток. Таким образом, гистогенез вызванных гипергастринемией НЭО из ECL клеток при АИГ, по-видимому, тесно связан с нарушением развития эпителиальных клеток желудка в зоне обновления слизистой оболочки.

С целью исключения сопутствующего поражения НЭО желудка 1-го типа, а также выявления вновь возникших локальных поражений слизистой оболочки желудка пациентам с АИГ и выявленными признаками дисплазии ECL клеток, с нашей точки зрения, может

быть рекомендовано контрольное эндоскопическое исследование через 6 месяцев – 1 год.

В соответствии с рекомендациями ENETS от 2022 года всем пациентам с НЭО желудка 1-го типа, несмотря на отсутствие выявленных четких факторов риска, контрольное эндоскопическое исследование предлагается выполнять каждые 6–12 месяцев после постановки диагноза [19]. Этот интервал позволяет выявлять рецидивирующие поражения или возникшие вновь на ранней стадии, когда они могут быть легко удалены щадящими малоинвазивными методами с помощью гибкого эндоскопа. Данный подход представляется нам наиболее безопасным и эффективным в ситуации с НЭО желудка 1-го типа с позиций накопленного нами опыта ведения пациентов с подобной патологией.

### Заключение

По результатам проведенного нами исследования нейроэндокринные опухоли 1-го типа чаще наблюдаются у женщин в возрасте 50–60 лет и представлены в 77% случаев в виде многоочаговых полиповидных новообразований слизистой оболочки (<10 мм) в теле и/или дне желудка. Гистологически все опухоли были высокодифференцированы и имели строение от солидного до трабекулярно-губулярного. Проллиферативная активность (Ki-67, индекс MIB1) была меньше 3%. Нейроэндокринные опухоли 1-го типа характеризовались минимальной инвазивностью: 74% были ограничены слизистой оболочкой и 26% инвазировали подслизистую основу.

Таким образом, на основании результатов проведенного нами исследования у пациентов с аутоиммунным гастритом в измененной атрофичной слизистой оболочке тела желудка следует стремиться выявлять гиперпластические и в особенности диспластические изменения, свидетельствующие о повышенном риске развития нейроэндокринных опухолей, требующие адекватного эндоскопического лечения и/или наблюдения за пациентами. Мы хотим предложить рассмотреть возможность использования альтернативного термина «нейроэндокринное поражение» применительно к тем новообразованиям, размеры которых составляют более 150 мкм, но не превышают 0,5 см, с целью отказа от использования термина «дисплазия», который может привести к некорректной трактовке результатов гистологического исследования со стороны клиницистов.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.С. Тертычный, П.В. Павлов.

Сбор и обработка материала – Д.П. Нагорная, А.А. Саха, А.П. Кирюхин, А.А. Федоренко, П.В. Павлов, М.В. Мнихович, А.С. Тертычный.

Написание текста – Д.П. Нагорная, А.П. Кирюхин, М.В. Мнихович, А.С. Тертычный.

Редактирование – А.С. Тертычный, М.В. Мнихович, П.В. Павлов.

### Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.S. Tertychnyy, P.V. Pavlov.

Collected the data and performed the analysis – D.P. Nagornaya, A.A. Sakha, A.P. Kiryukhin, A.A. Fedorenko, P.V. Pavlov, M.V. Mnikhovich, A.S. Tertychnyy.

Wrote the paper – D.P. Nagornaya, A.P. Kiryukhin, M.V. Mnikhovich, A.S. Tertychnyy.

Edited the manuscript – A.S. Tertychnyy, M.V. Mnikhovich, P.V. Pavlov.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. *Alekberzade A.B., Krylov H.H., Lipnitskiy E.M., Shakhbazov P.O., Azari F.* Нейроэндокринные опухоли желудка. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019;12:111–120. DOI: 10.17116/hirurgia2019121111.
2. *Alekberzade AV, Krylov NN, Lipnitskiy EM, Shakhbazov RO, Azari F.* Gastric neuroendocrine tumors. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2019;12:111–120 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia2019121111.
3. *Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S.* Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer.* 2015;121(4):589–97. DOI: 10.1002/cncr.29099.
4. *Xu Z, Wang L, Dai S, Chen M, Li F, Sun J et al.* Epidemiologic trends of and factors associated with overall survival for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Netw Open.* 2021;4(9):e2124750. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.24750.
5. *Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844–60. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.304.
6. *Canakis A, Lee LS.* Current updates and future directions in diagnosis and management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Endosc.* 2022;14(5):267–90. DOI: 10.4253/wjge.v14.i5.267.
7. *Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimeilius L.* Gastric carcinoids: Biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg.* 2005;242(1):64–73. DOI: 10.1097/01.sla.0000167862.52309.7d.
8. *Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G.* Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: Small tumors, small problems? *Endoscopy.* 2010;42(8):664–71. DOI: 10.1055/s-0030-1255564.
9. *Gluckman CR, Metz DC.* Gastric neuroendocrine tumors (carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(4):13. DOI: 10.1007/s11894-019-0684-7.
10. *Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P.* Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch.* 2007;451 Suppl 1:S9–27. DOI: 10.1007/s00428-007-0461-0.
11. *Solcia E, Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Capella C.* Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell prolifera-

- tions of the gastric mucosa. Classification and histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1995;19 Suppl 1:S1-7. PMID: 7762735.
11. Annibale B, Azzone C, Corleto VD, di Giulio E, Caruana P, D'Ambra G et al. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(12):1449–56. DOI: 10.1097/00042737-200112000-00008.
  12. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, Bordi C, Pilozi E, Corleto VD et al. Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1361–9. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04659.x.
  13. Sjöblom SM, Sipponen P, Järvinen H. Gastroscopic follow up of pernicious anaemia patients. *Gut.* 1993;34(1):28–32. DOI: 10.1136/gut.34.1.28.
  14. Kokkola A, Sjöblom SM, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakainen P, Järvinen H. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(1):88–92. DOI: 10.1080/00365529850166266.
  15. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):443–8. DOI: 10.1530/eje.1.01862.
  16. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770–86. DOI: 10.1038/s41379-018-0110-y.
  17. Nagtegaal ID, Snover DC. Head to head: Should we adopt the term ‘sessile serrated lesion’? *Histopathology.* 2022;80(7):1019–25. DOI: 10.1111/his.14618.
  18. Berna MJ, Annibale B, Marignani M, Luong TV, Corleto V, Pace A et al. A prospective study of gastric carcinoids and enterochromaffin-like cell changes in multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger–Ellison syndrome: Identification of risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1582–91. DOI: 10.1210/jc.2007-2279.
  19. Borbath I, Pape UF, Deprez PH, Bartsch DK, Caplin M, Falconi M et al. ENETS standardized (synoptic) reporting for endoscopy in neuroendocrine tumors. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(3):e13105. DOI: 10.1111/jne.13105.

### Информация об авторах

Александр Семенович Тертычный – доктор медицинских наук, профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Максим Валерьевич Мнихович – кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Дарина Павловна Нагорная – аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Павел Владимирович Павлов – кандидат медицинских наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Андрей Павлович Кирюхин – врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии университетской клинической больницы Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Александр Алексеевич Федоренко – врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии университетской клинической больницы № 2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Алан Апурбович Саха – студент 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

### Author information

Alexander S. Tertychnyy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
<https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Maxim V. Mnikhovich – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Central Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>

Darina P. Nagornaya – Post-graduate Student, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
<https://orcid.org/0000-0002-5907-6195>

Pavel V. Pavlov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
<https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Andrey P. Kiryukhin – Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
<https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Alexandr A. Fedorenko – Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
<https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

Alan A. Sakha – 5<sup>th</sup>-year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
<https://orcid.org/0000-0002-9341-1479>