DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-142-147

Аутоиммунный гастрит в клинической практике

Белковец А. В.^{1,2}, Ожиганова Н. В.¹, Антипенко А. Г.¹, Курилович С. А.^{1,2}

¹ НИИТПМ — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук». 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.

² ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Autoimmune gastritis in clinical practice

A. V. Belkovets^{1,2}, N. V. Ozhiganova¹, A. G. Antipenko¹, S. A. Kurilovich^{1,2}

¹ IIPM — Branch of the Federal State Budget Scientific Institution "The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", 630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, 630091, Novosibirsk, Krasnyj prospect, 52

Для цитирования: Белковец А. В., Ожиганова Н. В., Антипенко А. Г., Курилович С. А. Аутоиммунный гастрит в клинической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10): 142–147. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-142-147

For citation: Belkovets A. V., Ozhiganova N. V., Antipenko A. G., Kurilovich S. A. Autoimmune gastritis in clinical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;182(10): 142–147. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-142-147

✉ *Corresponding author:*

**Белковец
Анна Владимировна**
Anna V. Belkovets
belkovets@gmx.de

Белковец Анна Владимировна, д.м.н., зав. клиникой, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии
Ожиганова Наталья Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии
Антипенко Антонина Геннадьевна, младший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии
Курилович Светлана Арсентьевна, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией гастроэнтерологии
Anna V. Belkovets, doctor of medical sciences, head of the clinic, senior researcher of laboratory of gastroenterology
Natalya V. Ozhiganova, junior researcher of laboratory of gastroenterology
Antonina G. Antipenko, researcher of laboratory of gastroenterology
Svetlana A. Kurilovich, doctor of medical sciences, professor, head of laboratory of gastroenterology

Резюме

В статье представлен клинический случай пациента 63 лет с анемией на фоне хронического атрофического гастрита и неэффективностью лечения препаратами железа. На примере данного наблюдения проанализированы ошибки, возникающие при диагностике и ведении пациентов с аутоиммунным (атрофическим фундальным) гастритом (АИГ). Параллельно обсуждаются вопросы патогенеза АИГ, связи с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) инфекцией. Актуализируется проблема своевременной диагностики АИГ и преимуществ неинвазивных методик оценки функционального состояния желудка.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, неинвазивная диагностика, пепсиногены, гастрин-17, *H. pylori*, витамин B₁₂

Summary

The article presents a clinical case of a 63-year-old patient with anemia with chronic atrophic gastritis and treatment failure with iron preparations. Using the example of this observation, the errors that occur during the diagnosis and management of patients with autoimmune (corpus atrophic) gastritis (AIG) are analyzed. At the same time, the pathogenesis of AIG and the relationship with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection are being discussed. The problem of timely diagnosis of AIG and the benefits of non-invasive methods for assessing the functional state of the stomach are becoming relevant.

Keywords: autoimmune gastritis, non-invasive diagnosis, pepsinogens, gastrin-17, *H. pylori*, vitamin B₁₂

Хронический атрофический гастрит является основным предраковым заболеванием желудка и может быть исходом *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) инфекции или результатом аутоиммунного повреждения париетального аппарата слизистой оболочки желудка [1, 2]. Антитела к париетальным клеткам (АПК) желудка направлены против H⁺/K⁺-аденозинтрифосфатазы, обеспечивающей функцию протонного насоса. Установлено, что уровень антител в крови коррелирует со степенью ингибирования данного фермента, играющего ключевую роль в развитии гипо- и ахлоргидрии при аутоиммунном гастрите (АИГ) [3]. Аутоиммунная реакция с CD4⁺ Т-клетками приводит к атрофии париетальных клеток, расположенных в теле и дне желудка, что отличает АИГ от других гастритов [4].

С клинической точки зрения, АИГ связан с риском развития не только дефицита витамина B₁₂ и пернициозной анемии, но также с риском развития двух злокачественных новообразований: нейроэндокринной опухоли желудка (карциноид) и аденокарциномы [5].

Так как процесс канцерогенеза в желудке длительный, у клиницистов есть возможность для раннего выявления предраковых изменений и своевременного вмешательства. Серологический скрининг с использованием таких биомаркеров, как пепсиногены (ПГ I, ПГ II, их соотношение) и гастрин-17, может служить надежным индикатором предопухолевой патологии и раннего РЖ [2, 6]. В рамках киотского консенсуса в 2014 г. экспертами из Азии и Европы была также дана высокая оценка серологическим тестам с использованием ПГ I, ПГ II и антител к *H. pylori* в качестве определения индивидуального риска развития рака желудка (РЖ) [7].

Однако в большом количестве случаев АИГ с мальабсорбцией витамина B₁₂ не диагностируется, и пациенты остаются без надлежащей заместительной терапии, в то время как вовремя назначенное лечение позволяет достаточно быстро нормализовать уровень гемоглобина у них, корректировать неврологические и метаболические последствия, связанные с дефицитом витамина B₁₂ [2]. Кроме

того, пациенты с АИГ попадают в группу риска развития РЖ и требуют динамического наблюдения.

Для неинвазивной диагностики функционального состояния слизистой оболочки желудка, в т.ч. атрофических изменений, широко используются наборы для иммуноферментного анализа (ИФА) пепсиногенов (ПГ I, ПГ II), гастрин-17 и IgG антител к *H. pylori* в одной пробе крови. Таким набором в России является «ГастроПанель» (Биохит, Финляндия). Наличие в данной технологии определения гастрин-17 позволяет выявлять аутоиммунный фенотип атрофического гастрита, причём на ранних стадиях и до развития дефицита витамина B₁₂ [2, 8].

Необходимость и важность неинвазивной диагностики в оценке атрофического гастрита в широкой клинической практике демонстрирует следующий клинический случай.

В связи с выполняемой научной тематикой по диагностике предраковых состояний на консультацию был приглашен пациент В., у которого по результатам «ГастроПанели» обнаружены признаки тяжелого фундального атрофического гастрита (табл. 1), при этом *H. pylori* инфекция серологически не выявлена.

Сочетание крайне низких значений ПГ I (1,3 мкг/л) и соотношения ПГ I/II (0,3) наряду с высоким уровнем гастрин-17 (50,2 пмоль/л) указывало на аутоиммунный фенотип атрофического гастрита, ограниченного телом желудка.

Пациент оказался мужчиной 63 лет, работающим пенсионером, которого беспокоили регулярное нарушение вкусовых ощущений, постоянное пощипывание, покраснение и жжение в языке, слабость и быстрая утомляемость. Из-за плохого самочувствия он был вынужден оставить работу.

Из анамнеза заболевания выяснено, что более 20 лет назад выставлялся диагноз хронического гастрита, проводилось симптоматическое лечение, подробности которого пациент не помнит. 10 лет назад при дуоденальном зондировании выявляли описторхии и было проведено лечение билтрицидом. Вышеописанные жалобы появились три года назад. В это же время в общем анализе крови (ОАК)

Показатель	Результат	Рекомендованные значения согласно ELISAKits "BiohitPlc"
<i>H. pylori</i> IgG	2,8	Отр.<34EIU, погр. 34–42EIU, пол.> 42EIU
Гастрин -17	50,2	>2,0 пмоль/л
Пепсиноген I	1,3	>30 мкг/л
Пепсиноген II	4,6	>3 мкг/л
ПГ I/ПГ II	0,3	ПГ I/ПГ II>3

Таблица 1.
Результаты «ГастроПанели»
пациента В.

отмечено снижение гемоглобина до 105 г/л, выявлен макроцитоз, а при проведении ФГС обнаружены визуальные признаки хронического атрофического гастрита, дуоденита, дуодено-гастрального рефлюкса. Биопсия, как и диагностика *H. pylori* не выполнялась. Лечение препаратами железа было малоэффективным, все симптомы сохранялись. Два года назад при повторном обследовании анемия сохраняется (Hb 113 г/л, эритроциты – $2,74 \times 10^{12}/л$), отмечены анизоцитоз, макроцитоз, анизохромия. Другие показатели общего анализа крови в пределах нормы (сведений о цветовом показателе нет), как и рутинные биохимические показатели. Маркеры вирусных гепатитов В и С не выявлены. УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения поджелудочной железы.

Из анамнеза жизни: аллергический анамнез не отягощен. Вредных привычек нет (не курит, алкоголем не злоупотребляет). Профессиональных вредностей нет. По поводу аденомы предстательной железы наблюдается у уролога. Наследственность: дедушка по отцовской линии умер в 60 лет от рака легкого (курильщик), бабушка по отцовской линии умерла в 30 лет (причина неизвестна). Родители живы: мать 84 года (базалиома на лице), отец 92 года (страдает запорами). Женат, имеет двух сыновей 35-ти и 32-х лет, у младшего обнаружен полип в желудке.

При осмотре: язык обложен бело-жёлтым налётом по боковым поверхностям, сосочки гипертрофированы. Пальпация живота безболезненна, патологических образований не определяется.

Таким образом, жалобы пациента и наличие анемии, не уступающей препаратам железа, не противоречат предположению об аутоиммунном генезе атрофического гастрита с B_{12} дефицитной анемией, высказанному на основании результатов «ГастроПанели». Наличие тяжелого атрофического фундального гастрита при отсутствии антител

к *H. pylori* позволяет отнести пациента к группе высокого риска по раку желудка (группа D по Miki)

[9] и ему показано эндоскопическое исследование с мультифокальной биопсией для уточнения стадии гастрита, оценки наличия/отсутствия метаплазии и дополнительной (визуальной) диагностики *H. pylori*.

Необходимо отметить, что эндоскопические заключения атрофического гастрита без морфологического подтверждения зачастую носят малоинформативный характер и являются субъективной, визуальной оценкой эндоскопистом слизистой оболочки желудка. Поэтому, биопсия остаётся обязательной процедурой, дающей информацию о гистоморфологической структуре слизистой желудка. Так как предраковые изменения в слизистой распространяются в желудке неравномерно, необходимо проведение биопсии как из антрума, так и из тела желудка [10]. Именно множественная биопсия продемонстрировала высокую диагностическую эффективность выявления предраковых изменений слизистой желудка [11]. С целью стратификации риска развития РЖ в настоящее время рекомендовано использовать морфологические оценочные системы OLGA (для оценки степени и стадии атрофических изменений) и OLIGM (intestinal metaplasia для оценки типа кишечной метаплазии) [12].

Дополнительно было рекомендовано проверить уровни витамина B_{12} и железа в сыворотке крови, а также наличие антител к париетальным клеткам для подтверждения аутоиммунного характера гастрита.

Многочисленные исследования продемонстрировали ассоциации АИГ с другими аутоиммунными заболеваниями, наиболее частым из которых является аутоиммунный тиреоидит [13]. Поэтому оценка состояния щитовидной железы является необходимой у пациентов с АИГ.

Данные фиброгастродуоденоскопии (ФГДС):

Пищевод свободно проходим, без патологических изменений. Розетка кардии смыкается неполностью. Определяется заброс желудочного содержимого в пищевод.

В желудке натошак большое количество пенистой слизи. Слизистая оболочка желудка с выраженным сосудистым рисунком, диффузно умеренно истончена. Складки слизистой оболочки желудка расправляются при введении воздуха, сглажены. Тонус желудка нормальный. Перистальтика

желудка нормальная, прослеживается на всем протяжении. Привратник округлый, проходим.

Слизистая оболочка луковицы и постбульбарного отдела 12-п.к. бледно-розового цвета с множественными лимфангиэктазиями. Полость луковицы 12-перстной кишки не деформирована.

Взята биопсия: 5 фрагментов.

Заключение: Недостаточность кардии. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Диффузный атрофический гастрит, умеренно выраженный. Косвенные признаки панкреатобилиарной патологии.

Патогистологическое исследование:

Биоптат № 1 (слизистая антрального отдела желудка, малая кривизна) – слабая инфильтрация, состоящая из лимфоцитов, нейтрофилов. Железы в собственной слизистой округлые, многочисленные, с поверхности немного уплощенные. Слабый отек межучной ткани. Выраженное разрастание соединительной ткани. Отек эндотелия в сосудах. *H. pylori* (+).

Заключение: хронический гастрит в слабой степени воспаления, слабой стадии атрофии.

Биоптат № 2 (слизистая антрального отдела желудка, большая кривизна) – слабая инфильтрация собственной пластинки слизистой лимфоцитами, нейтрофилами. Железы округлые, малочисленные, с поверхности уплощенные. Умеренный отек межучной ткани. Нитевидное разрастание соединительной ткани. *H. pylori* (+).

Заключение: хронический гастрит в слабой степени воспаления, слабой стадии атрофии.

Стадия атрофии слизистой оболочки желудка		Тело желудка			
		Нет атрофии (0 баллов)	Слабо выраженная атрофия (1 балл)	Умеренно выраженная атрофия (2 балла)	Значительно выраженная атрофия (3 балла)
Антральный отдел	Нет атрофии (0 баллов)	Стадия 0	Стадия I	Стадия II	Стадия II
	Слабо выраженная атрофия (1 балл)	Стадия I	Стадия II	Стадия II	Стадия III
	Умеренно выраженная атрофия (2 балла)	Стадия II	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
	Значительно выраженная атрофия (3 балла)	Стадия III	Стадия III	Стадия IV	Стадия IV

Таблица 2.
Морфологическая классификация OLGA с установлением и стадии хронического гастрита

Биоптат № 3 (слизистая угла желудка). В материале железы, уплощенные с поверхности, в глубоких слоях малочисленные, умеренный отек собственной пластинки слизистой. Нитевидное разрастание соединительной ткани. Отек эндотелия в сосудах.

Заключение: хронический гастрит в слабой степени воспаления, слабой стадии атрофии.

Биоптат № 4 (слизистая тела желудка, малая кривизна) – в материале железы с поверхности уплощенные, в глубоких слоях малочисленные, умеренный отек собственной пластинки слизистой, слабая лимфоцитарно – нейтрофильная, плазматическая инфильтрация собственной пластинки слизистой. Нитевидное разрастание соединительной ткани. Отек эндотелия в сосудах.

Заключение: хронический гастрит в слабой степени воспаления, слабой стадии атрофии.

Биоптат № 5 (слизистая тела желудка, большая кривизна) – в материале железы с поверхности извитые, в глубоких слоях в части перестройка по кишечному типу, умеренный отек собственной пластинки, слабая лимфоцитарно – нейтрофильная, плазматическая инфильтрация собственной пластинки слизистой. Нитевидное разрастание соединительной ткани. Отек эндотелия в сосудах.

Заключение: хронический гастрит в слабой степени воспаления, тяжелой стадии атрофии (кишечная метаплазия).

Таким образом, в соответствии с интегральной оценочной системой OLGA и OLGIM у пациента на данном этапе имеется первая степень и III стадия атрофического гастрита с кишечной метаплазией (табл. 2), что подтверждает отнесение его к группе высокого риска РЖ.

Чрезвычайно важным является вопрос о канцерогенном потенциале аутоиммунного атрофического гастрита. По мере прогрессирования атрофии наблюдается закономерная последовательность морфологических изменений. На ранних этапах АИГ в препаратах определяется лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тела желудка, фрагментарное разрушение желез лимфоцитами, псевдогипертрофия париетальных клеток, однако эти признаки не являются специфичными. Наличие нейтрофильной инфильтрации в биоптатах говорит об активности воспалительного процесса, который поддерживается наличием *H. pylori*. Кишечная

метаплазия развивается самостоятельно в нативных железах или вслед за псевдопилорической трансформацией [14, 15]. Важным моментом в оценке проканцерогенного потенциала метаплазии является её типирование (полная, неполная, псевдопилорическая метаплазия). Понятия полная и неполная метаплазия характеризуют полноту воспроизведения кишечного фенотипа клеток, а термины тонко- и толстокишечная – отражают специализацию. При неполной метаплазии выявляются процессы, говорящие о нарушении созревания и aberrантной дифференциации и тем самым показывающие сходство неполной метаплазии с дисплазией. О предраковом характере неполной кишечной метаплазии свидетельствует и наличие в ней лактоферрина, который играет важную роль в обмене железа и необходим для синтеза ДНК, включая опухолевые клетки. Полная кишечная метаплазия не имеет морфологического сходства с дисплазией, отчасти, поэтому данный тип не связан с риском развития РЖ. Кроме того, тонкокишечный эпителий, образующий участки метаплазии, вообще мало склонен к малигнизации. Поэтому важнейшими факторами, способствующими развитию рака у больных с наличием кишечной метаплазии, являются неполный её тип и большая площадь замещения желудочного эпителия. У обсуждаемого пациента выявлена *H. pylori* инфекция, которая (особенно CagA позитивные штаммы) является независимым фактором риска развития РЖ. Вклад *H. pylori* в развитие АИГ остается спорным. В регионах с высокой распространённостью *H. pylori*, куда относится и Новосибирск, половина пациентов с АИГ оказались инфицированными [16]. Предполагается, что инфекция может быть триггером АИГ и в литературе широко обсуждается молекулярная мимикрия и иммунная перекрестная реактивность между *H. pylori* и АТФазой протонного насоса и антигенами *H. pylori*. Исследования показывают высокую гомологию между β -субъединицей уреазы *H. pylori* и субъединицей β желудочного протонного насоса, что является предварительным условием для перекрестной реактивности против париетальных клеток [17, 18]. Кроме того, *H. pylori* инфекция, поддерживающая хроническое воспаление с мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрацией, является триггером трансформации псевдопилорической метаплазии (SPEM) в кишечную с высокой пролиферативной активностью, что повышает риски РЖ при АИГ [19].

Витамин В₁₂ и железо сыворотки крови пациента В

Уровень витамина В₁₂ оказался очень низким – менее 60,0 пг/мл (референсные значения: 208–963,5 пг/мл). Уровень железа сыворотки крови также был понижен – 9,7 мкмоль/л (референсные значения: 11–28 мкмоль/л).

Антитела к париетальным клеткам (АПК) у пациента обнаружены в титре 320 (референсные значения <10). Анализ крови на АПК имеют высокую чувствительность (около 80%), но меньшую специфичность [20]. Антитела к внутреннему фактору обладают очень хорошей специфичностью (почти 100%), но их чувствительность составляет 40–60%. Чувствительность анализа увеличивается параллельно

но прогрессированию заболевания [20]. В некоторых работах показано, что антитела к внутреннему фактору определяются в 31–76% пациентов с пернициозной анемией, а АПК чаще связаны с атрофическим гастритом тела желудка при отсутствии пернициозной анемии [21]. Поэтому, для верификации диагноза АИГ целесообразно проводить анализ как на наличие АПК, так и антител к внутреннему фактору.

ТТГ и гормоны щитовидной железы у пациента оказались в пределах референтных значений: ТТГ – 5,39 мкМЕ/мл; свободный Т4 14,9 пмоль/л. Замечено, что аутоиммунный тиреоидит сочетается с АИГ чаще у женщин [13].

Заключительный диагноз

Аутоиммунный гастрит, ассоциированный с *H. pylori* инфекцией, степень I, стадия III с кишечной метаплазией (по OLGI). В12- и железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Доказано, что эрадикация *H. pylori* сдерживает прогрессию поражения слизистой, однако максимум пользы от лечения для пациента можно извлечь, если она проведена до появления предраковых изменений слизистой – атрофии и кишечной метаплазии [7]. Поэтому данному пациенту была назначена эрадикационная терапия (классическая тройная схема с добавлением висмута трикалия дицитрата) с последующим контролем через 2 месяца после лечения (уреазный дыхательный тест с C¹³ меченым углеродом). Однако выраженность атрофии при АИГ требует дальнейшего динамического наблюдения и морфологического контроля.

Заместительная терапия витамином В₁₂ и препаратами железа является необходимым компонентом лечения пациентов с АИГ. Атрофический гастрит, включая аутоиммунный его вариант, долгое время протекает асимптомно или малосимптомно [16]. Зачастую первыми клиническими проявлениями АИГ являются признаки дефицита кобаламина и/или железа. Появление клинических симптомов пернициозной анемии процесс длительный, это объясняется наличием депо кобаламина в печени, то есть существует «запас» витамина, что длительное время (5–10 лет) компенсирует его дефицит. До момента установления диагноза может пройти от 10 до 30 лет после начала заболевания. Наиболее ранним и частым проявлением АИГ является железодефицитная анемия (ЖДА). Более того, «типичная» картина мегалобластной анемии может быть стерта наличием сопутствующего дефицита железа. Превращение трехвалентного железа (Fe³⁺) в биодоступную форму (Fe²⁺) происходит в желудке благодаря воздействию соляной кислоты, дефицит которой велик при АИГ. Другой причиной ЖДА при АИГ является снижение абсорбции железа из-за недостатка аскорбиновой кислоты. Стоит обратить внимание, что у данной категории пациентов при обследовании не выявляются другие причины ЖДА, а также они не «отвечают» на пероральные формы препаратов железа [17, 22].

Заместительная терапия витамином В₁₂ (парентерально) и препаратами железа привела

к восстановлению показателей красной крови, исчезновению беспокоивших пациента в течение 3-х лет симптомов и суммарному улучшению состояния и качества жизни. Пациент вернулся к активному образу жизни (работе, активному отдыху, путешествиям).

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует целый ряд типичных для амбулаторной практики ошибок: принят на веру эндоскопический диагноз хронического гастрита без дополнительных уточнений; при повторной эндоскопии поставлен диагноз атрофического гастрита и вновь без морфологического исследования и диагностики *H. pylori* инфекции; не расшифрован генез анемии, не связанной с кровопотерей, резистентной к заместительной терапии препаратами железа (хотя в первом же анализе был макроцитоз!), что за три года привело к значительному ухудшению качества жизни пациента, усугублению имевших место дефицитов и, возможно, способствовало прогрессии атрофии и кишечной метаплазии. В то же время неинвазивная оценка функционального состояния желудка еще до непосредственного контакта с пациентом позволила предположить диагноз, который полностью подтвердился при дополнительном обследовании.

Использование неинвазивных методов оценки функционального состояния желудка («ГастроПанель») позволяют установить фенотип атрофического гастрита, в т.ч. аутоиммунного и принять правильное решение о лечении и дальнейшем обследовании и ведении пациента. Использование пепсиногенового теста в отечественном варианте (как более доступного) позволяет выявить фундальный атрофический гастрит, а при уровне пепсиногена I <10 мкг/л предположить наличие аутоиммунного гастрита.

Неинвазивная диагностика фенотипа гастрита показана женщинам с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом, поскольку они часто сочетаются, а отсутствие коррекции дефицита витамина В₁₂ значимо ухудшает состояние пациенток и затрудняет подбор дозировки тироксина.

Заместительная терапия витамином В₁₂ улучшает качество жизни пациентов с АИГ, но тяжелая атрофия необратима, и пациент остается в группе риска по раку желудка и требует динамического морфологического контроля.

Литература | References

1. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*, 1992, 52(24), pp. 6735–40.
2. Agréus L., Kuipers E. J., Kupcinskas L., Malfertheiner P., et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol*, 2012, vol. 47(2), pp. 136–147.
3. Hall S.N., Appelman H. D. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, vol. 143(11), pp. 1327–1331.
4. Li Y., Xia R., Zhang B., Li C. Chronic Atrophic Gastritis: A Review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2018, vol. 37(3), pp. 241–259.
5. Vannella L., Lahner E., Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J Gastroenterol*, 2012, vol.18, pp. 1279–1285.
6. Маев И.В., Мельникова Е.В., Кашин С.В. и др. Серологический скрининг предопухоловой патологии и раннего рака желудка. *Клиническая медицина*, 2008, 86 (11), 43–48.
Maev I. V., Melnikova E. V., Kashin S. V. et al. Serological screening of precancerous pathology and early gastric cancer. *Clinical Medicine*, 2008, 86 (11), 43–48.
7. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 2015, vol. 64(9), pp.1353–1367.
8. Sipponen P., Ranta P., Helske T., et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand. J. Gastroenterol*, 2002, vol. 37, pp. 785–791.
9. Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels – “ABC method”, *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2011, vol. 87, pp. 405–414.
10. Lim J.H., Kim N., Lee H. S., et al. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia. *Gut Liver*, 2013, vol. 7, pp. 41–50.
11. de Vries, A.C., Haringsma J., de Vries R. A., et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter*, 2010, vol. 15, pp. 259–64.
12. Ruge M., Fassan M., Pizzi M., et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol*, 2011, vol. 17, pp. 4596–601.
13. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C., et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed*, 2018, vol. 89(8-S), pp. 100–103.
14. Coati I., Fassan M., Farinati F., et al. Autoimmune gastritis: Pathologist’s viewpoint. *World J Gastroenterol*, 2015, vol. 21(42), pp. 12179–12189.
15. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr*. 2016, vol. 166(13–14), pp. 424–430.
16. Белковец А.В., Курилович С.А., Решетников О.В., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В. Распространённость и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori* инфекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016, 9(133), 8–13.
Belkovets A. V., Kurilovich S. A., Reshetnikov O. V., Ragino Yu.I., Scherbakova L. V. Prevalence and peculiarity of corpus atrophic gastritis in population with high level of *helicobacter pylori* infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(9):8–13. (In Russ.)
17. Dimitrova Kovacheva-Slavova M., Asenov Angelov T., Yankov Valkov H., et al. Current View on Autoimmune Gastritis. *IntechOpen*, 2019, 264.
18. Valdes-Socin H., Leclercq P., Polus M., et al. Chronic autoimmune gastritis: a multidisciplinary management. *Rev Med Liege*, 2019, vol. 74(11), pp. 598–605.
19. Venerito M., Varbanova M., F-Röhl, Reinhold D. et al. Oxyntic Gastric Atrophy in *Helicobacter Pylori* Gastritis Is Distinct from Autoimmune Gastritis. *J Clin Pathol*. 2016; vol. 69(8), pp.677–685.
20. Oo T. H. Diagnostic difficulties in pernicious anemia. *Discov Med.*, 2019, vol. 28(155), pp. 247–253.
21. Ayes M.H., Jadalal K., Al Awadi E. et al. Association between vitamin B12 level and anti-parietal cells and anti-intrinsic factor antibodies among adult Jordanian patients with *Helicobacter pylori* infection. *Braz J Infect Dis*, 2013, vol. 17, pp. 629–632.
22. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016, 26(1), 37–43.
Losik E. A., Ivashkin V. T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016, 26 (1), 37–43.