BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-12-18

Ранняя диагностика аутоиммунного гастрита

Ожиганова Н. В.[1], Белковец А. В.[1, 2], Кручинина М. В.[1, 2]

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Б. Богаткова, д. 175/1, г. Новосибирск, 630089, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия)

Для цитирования: Ожиганова Н. В.1, Белковец А. В.1, 2, Кручинина М. В. Ранняя диагностика аутоиммунного гастрита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 12–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-12-18

✉ *Для переписки:*
Ожиганова Наталья Владимировна
natalya.safyanova@mail.ru

Ожиганова Наталья Владимировна, аспирант, м.н.с. лаборатории гастроэнтерологии
Белковец Анна Владимировна, д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии; проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней
Кручинина Маргарита Витальевна, д.м.н., доцент, зав. лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии; проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней

Резюме

Ранняя диагностика аутоиммунного гастрита (АИГ) довольно сложная задача в повседневной практике врача-интерниста. Так как заболевание длительно протекает бессимптомно, то зачастую, диагностируется уже при выраженной атрофии с потерей большого количества желез желудка и развитием тяжелой пернициозной анемии, а порой и на этапе формирования онкологических заболеваний. Морфологические и эндоскопические изменения появляются не сразу и на ранних стадиях не являются специфичными для АИГ. В связи с этим, ключевую роль играет неинвазивная диагностика. В большинстве случаев обследование на АИГ проводится у пациентов с дефицитами витамина B12 и железа. Однако до развития недостатка этих микроэлементов могут пройти десятки лет от начала заболевания. Использование неинвазивной методики с определением таких биомаркёров как пепсиноген I, II (ПГI, ПГ II), их соотношение, гастрин-17, а также инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), включая цитотоксический (CagA+) штамм, является эффективным для выявления доклинических стадий АИГ. Определение титра антител к париетальным клеткам желудка (АПК) и внутреннему фактору Касла позволяет подтвердить иммунную природу гастрита, но последние исследования показали, что эти маркеры могут быть отрицательными у части пациентов. Статья актуализирует проблему ранней диагностики АИГ и демонстрирует важность практического применения существующих на сегодняшний день неинвазивных методик диагностики заболеваний желудка.

EDN: CGYJMV

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, *Helicobacter pylori*, неинвазивная диагностика, анемия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-12-18

Early diagnosis of autoimmune gastritis

N. V. Ozhiganova[1], A. V. Belkovets[1, 2], M. V. Kruchinina[1, 2]

[1] Research Institute of Internal and Preventive Medicine– branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, (175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russia)

[2] Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia)

For citation: Ozhiganova N. V., Belkovets A. V., Kruchinina M. V. Early diagnosis of autoimmune gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 12–18. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-12-18

✉ *Corresponding author:*
Natalia V. Ozhiganova
natalya.safyanova@mail.ru

Natalia V. Ozhiganova, postgraduate student, Junior Researcher of laboratory of gastroenterology; *ORCID: 0000–0003–4516–6859*
Anna V. Belkovets, doctor of medical science, associate professor, Senior Researcher of laboratory of gastroenterology; professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases; *ORCID: 0000–0002–2610–1323*
Margarita V. Kruchinina, doctor of medical sciences, associate professor, the head of the laboratory of gastroenterology; professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases; *ORCID: 0000–0003–0077–3823*

Summary

Early diagnosis of autoimmune gastritis (AIG) is quite difficult in a physician's daily practice. Since the disease is asymptomatic for a long time, it is often diagnosed already with severe atrophy with the loss of a large number of gastric glands and potentially significant pernicious anemia, and sometimes with the onset of cancer. Morphological and endoscopic changes do not occur immediately and are not specific in patients with AIG. In this case, non-invasive diagnostics play a key role. The diagnostics of AIG are often done in patients with vitamin B12 and iron deficiency. However, the development of these deficiencies can take a long time. The non-invasive technique with the determination of such biomarkers as pepsinogen I, II (PGI, PG II), their ratio, gastrin-17, as well as *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, including a cytotoxic (CagA +) strain, is used to exclude preclinical stages of AIG. The titer determination of anti-parietal cell antibodies and the anti-intrinsic factor antibodies allows identifying the immune nature of gastritis. But recent studies show that these markers can be negative in some patients. This article actualizes the problem of early diagnosis of AIG and demonstrates the importance of practical application of currently existing non-invasive methods for the diagnosis of stomach diseases.

Keywords: autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori*, non-invasive diagnostics, anemia

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Аутоиммунный гастрит (АИГ) или гастрит типа А – представляет собой воспаление слизистой оболочки желудка с аутоиммунным механизмом развития, приводящее к атрофии фундальных желез, гипо и ахлоргидрии. Точных популяционных данных по частоте встречаемости АИГ на сегодняшний день нет. По разным литературным источникам распространенность оценивается примерно в 2% [1–3]. Заболевание затрагивает все возрастные и расовые группы, однако чаще встречается у женщин (2:1) старших возрастных групп [4]. Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости, прогрессирование клеточной атрофии может привести к развитию тяжелой (пернициозной) анемии, нейроэндокринных опухолей (НЭО) желудка (карциноид I типа) и аденокарциномы [5].

Исследование одобрено комитетом биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (2.03.2021; протокол № 11).

Цель настоящей статьи – представить возможности применения неинвазивных методов в клинической практике, в частности для ранней диагностики аутоиммунного гастрита.

Для поиска соответствующей литературы мы использовали интернет-ресурсы – PubMed, Google Scholar, eLibrary за последние 5 лет, с использованием следующих поисковых запросов: аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, атрофический гастрит.

Этиология аутоиммунного гастрита, как и других аутоиммунных заболеваний, остается неизвестной. В основе аутоиммунитета лежит патологический процесс, связанный с нарушением толерантности и развитием иммунных реакций против компонентов собственных тканей (аутоантигенов) [6]. Изучение этиопатогенеза АИГ показало, что в слизистой оболочке желудка возрастает количество Т-лимфоцитов. Считается, что индукция иммунного воспаления опосредуется через CD4 Т-клетки (Т-хэлперы), которые распознают субъединицу желудочной Н+/К+-аденозинтрифосфатазы (Н+/К+-АТФазы). Запускается каскад иммунных реакций, приводящий к апоптозу париетальных клеток [7]. Париетальные клетки представляют собой эпителиальные клетки, расположенные в железах тела и дна желудка. Они продуцируют соляную кислоту и внутренний фактор Касла. Антитела к париетальным клеткам (АПК) желудка направлены против Н+/К+-АТФазы, обеспечивающей функцию протонного насоса. Основными мишенями АПК являются субъединицы протонного насоса: альфа и бета. Есть данные, что уровень антител в сыворотке крови коррелирует со степенью ингибирования фермента, и соответственно с тяжестью атрофии [8,9]. Определение АПК раньше считалось неотъемлемой частью верификации АИГ, однако некоторые исследования показали, что этот маркер не является надежным. Анализ имеет высокую чувствительность (85–90%), но низкую специфичность [10]. Описаны случаи повышения антител у некоторых пациентов с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, витилиго и целиакией, без сопутствующего АИГ, а также у лиц, инфицированных *H. pylori* [11]. Более того, обнаружено, что титр антител может снижаться с возрастом, и является менее информативным показателем для людей старше 50 лет [10]. Проспективное исследование 282 пациентов с АИГ показало, что наличие АПК и их титр не были связаны с гистологическим прогрессированием атрофии, а также с развитием дисплазии или неоплазии за 18 летний период наблюдения [12]. В связи с чем, их определение является целесообразным при постановке диагноза и не требует динамического контроля.

Внутренний фактор Касла (ВФ) представляет собой гликопротеин, который секретируется париетальными клетками желудка. Витамин B_{12} или цианокобаламин в составе продуктов поступает в желудок, где связывается с R-белком, затем попадая в двенадцатиперстную кишку, при помощи желчи и секрета поджелудочной железы, происходит отделение R-белка и соединение с ВФ. Таким образом, фактор Касла «доставляет» витамин B_{12} к рецепторам на поверхности энтероцитов, где и происходит его усвоение [13]. Стоит отметить, что уровень витамина B_{12} не коррелирует с титрами антител к ВФ. Антитела к ВФ высокоспецифичны (почти 100%), но их чувствительность составляет около 40–60% [11]. Есть данные, что чувствительность анализа увеличивается параллельно прогрессированию заболевания [14]. Положительный результат на аутоантитела может также предшествовать клиническим проявлениям АИГ, особенно у лиц с другими аутоиммунными заболеваниями [2].

Особый интерес представляет инфекция *H pylori*, роль которой обсуждается, как возможного этиологического фактора АИГ. На сегодняшний день не вызывает сомнения вклад бактерии в развитие воспаления и атрофии в желудке [15]. Взаимосвязь *H. pylori* с АИГ, является предметом дискуссий [16]. Предполагается, что бактерия служит неким триггером, пусковым механизмом для развития аутоиммунного воспаления в желудке. В литературе широко обсуждается молекулярная мимикрия и иммунная перекрестная реактивность между Н+/К+-АТФазой протонного насоса и антигенами *H. pylori* [17]. Исследования показывают высокую гомологию между β-субъединицей уреазы *H. pylori* и субъединицей β желудочного протонного насоса. Исследование E. Miceli et al показало, что лица с определенными полиморфизмами толл подобных (toll-like) рецепторов могут иметь большую предрасположенность к развитию АИГ после инфицирования *H. pylori* [12]. Более того, ученые обнаружили, что молекулярная мимикрия встречается между бактерией *H. pylori* и ферментом щитовидной железы – тиропероксидазой (ТПО). Штаммы Cag A имеют общие нуклеотидные последовательности с ТПО [18]. Известно, что аутоиммунный тиреоидит (диагностика которого основана на наличии антител к ТПО) и АИГ часто протекают одновременно. Возможно, дальнейшее изучение этих связей приведет к новым выводам относительно роли этой бактерии.

Не смотря на внедрение в практику новых диагностических возможностей, АИГ диагностируется на стадии выраженной атрофии [19]. Зачастую первыми клиническими проявлениями АИГ являются признаки дефицита цианокобаламина и/или железа. Гематологические синдромы могут проявляться общей слабостью, усталостью, одышкой, головокружением, тахикардией. При этом в клиническом анализе крови можно обнаружить снижение гемоглобина, изменение эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC, RDW), тельца Хауэлла-Жолли, кольца Кебота. В некоторых случаях может наблюдаться лейкопения, тромбоцитопения и даже панцитопения [20]. Однако типичная картина мегалобластной анемии может быть стерта наличием сопутствующего дефицита железа [21]. По мере прогрессирования B_{12} -дефицитной анемии появляется неврологическая симптоматика – снижение когнитивных и физических функций, периферическая невропатия, парестезии, жжение в языке, реже встречается фуникулярный миелоз. Дефицит цианокобаламина может приводить к выкидышам и бесплодию у женщин [4]. Нарушение фертильности среди пациентов с АИГ может также быть проявлением гипотиреоза или других аутоиммунных заболеваний, сопутствующих АИГ. Появление клинических симптомов пернициозной анемии процесс длительный. Это связано с наличием депо витамина в печени, который некоторое время (5–10 лет) компенсирует его дефицит [4]. Наиболее ранним и частым проявлением АИГ является железодефицитная анемия (ЖДА). Превращение трехвалетного железа (Fe3+) в биодоступную форму (Fe2+) происходит в желудке благодаря воздействию соляной кислоты, этот

процесс нарушается в условиях гипохлоргидрии, развивающейся в следствии иммунного поражения секреторного аппарата желудка [22]. Еще одним механизмом развития ЖДА при АИГ считается снижение абсорбции железа из-за недостатка аскорбиновой кислоты, которая разрушается при повышении pH желудочного сока [23]. Стоит обратить внимание, что у данной категории пациентов при обследовании не выявляются другие причины ЖДА, а также они зачастую «не отвечают» на пероральные формы препаратов железа [13,24]. Исследование S. Kulnigg-Dabsch, посвященное поиску причин ЖДА, показало высокую частоту встречаемости АИГ в том числе у молодых пациентов. Из 409 испытуемых повышенные уровни АПК наблюдались у 72 пациентов (17,6%) [21]. Помимо дефицита железа и витамина B_{12}, у пациентов с АИГ может быть недостаток других микронутриентов. Например, витамина D, C и кальция. Вероятными механизмами таких нарушений является снижение всасывания и увеличение разрушения витаминов из-за гипохлоргидрии и избыточного бактериального роста в желудке [22].

Затрудняет своевременную диагностику АИГ и отсутствие специфических клинических проявлений со стороны органов пищеварения. Пациентов может беспокоить отрыжка, тяжесть в эпигатрии, чувство переполнения в желудке во время или вскоре после приема пищи, в связи с чем, может ухудшаться аппетит и снижаться вес [25]. Однако в большинстве случаев симптомы отсутствуют. Недавнее исследование F. Weise и M. Vieth по изучению рака желудка (РЖ), ассоциированного с АИГ, проведенное в Германии, подтверждает обсуждаемый факт. Пациенты с РЖ при АИГ достоверно реже имели симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (18%) и пернициозная анемия была ведущим клиническим признаком. В то время как, эпигастральная боль, диспептические и тревожные симптомы чаще возникали у больных с РЖ без АИГ (43%), $p = 0{,}023$ [26]. Вопросы раннего выявления АИГ не перестают волновать мировое научное сообщество. Исследователи из разных стран разрабатывают рискометры, опросники, алгоритмы диагностики. Ученые из Италии сформировали опросник «красные флаги» для диагностики АИГ. Анкета включает в себя 25 вопросов о неврологических, гастроэнтерологических, гематологических нарушениях, наличии семейного анамнеза и других аутоиммунных заболеваний [27]. Применение подобных диагностических инструментов может сократить время на поиск АИГ, а также избежать лишних расходов на исследования.

Предполагается, что определенный вклад в развитие АИГ могут вносить генетические факторы. В литературе описаны семейные случаи пернициозной анемии, в том числе и среди близнецов [28]. Большое количество исследований направлено на изучение генов главного комплекса гистосовместимости HLA. В 1977 г. B. Ungar et al обнаружили ассоциации HLA-B7 и B12 с пернициозной анемией [29]. Продолжив исследование, ученые получили положительные данные и в отношении HLA DR4, DR2 и DR5, но более поздние публикации не подтвердили эти данные [30].

Многонациональное исследование пациентов с диабетом 1типа и положительными АПК, показало повышенную частоту встречаемости генетических вариантов HLA-DRB1 * 0404-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302, HLA-DPB1 * 0201 PTPN22, R620W (rs2476601-T). Наследственный риск составил 4–5% из общего числа обследуемых [31].

Финское исследование показало, что пациенты с АИГ значительно чаще являлись носителями аллелей HLA-DRB1*04 (58%) и DQB1*03 (83%), чем население Финляндии в целом (28% и 51% соответственно; $p = 0{,}045$ и 0,034). Частоты полиморфизмов в генах IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFNγ, TGFβ и TNFα достоверно не отличались от таковых в популяции [32].

В большинстве исследований присутствует гетерогенность данных, зачастую пациенты имели другие аутоиммунные заболевания, в связи с чем, изолированная оценка генетического вклада в развитие АИГ не может быть достоверна оценена.

Как уже сообщалось ранее, АИГ может наблюдаться у лиц с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как: аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, витилиго, целиакия, болезнь Аддисона, воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, миастения, периоральные кожные аутоиммунные заболевания [33,34]. Самым частым сочетанием является хронический аутоиммунный гастрит и тиреоидит Хашимото (40%), болезнь Аддисона и АИГ встречается примерно у 30%, около 20% пациентов с сахарным диабетом 1 типа имеют повышенные АПК [34,35]. Одновременное развитие двух или более аутоиммунных заболеваний, вызывающих нарушения функции нескольких эндокринных органов, называется аутоиммунным полигландулярным синдромом [36].

Трудности в постановке диагноза возникают также по причине отсутствия достоверных диагностических тестов. Только совокупность серологических маркеров, инструментальных и морфологических данных позволяет правильно верифицировать патологию.

Серологическая диагностика или «серологическая биопсия» – это комплекс неинвазивных методик, позволяющих на ранних этапах заподозрить АИГ [37]. «ГастроПанель» – метод определения в сыворотке крови уровня гастрина-17, пепсиногена I (ПГ I), пепсиногена II (ПГ II) и антител IgG к *H. pylori*. Как известно, ПГ I продуцируется главными клетками желез дна и тела желудка, ПГ-II – клетками шеечного эпителия в разных отделах желудка и в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, гастрин-17 вырабатывается G-клетками антрального отдела. В присутствии атрофии в теле и дне по принципу отрицательной обратной связи регуляции кислотопродукции содержание гастрина увеличивается (> 2 пмоль/л), а уровень ПГ-I (<25 мкг/л) и отношение его к ПГ II, напротив, снижается. [38]. Валидность тест системы для диагностики атрофического гастрита, в том числе аутоиммунного, подтверждена рядом исследований. При этом чувствительность метода составляет 74,5%, а специфичность достигает 100% [3,39]. R. Magris et al оценили показатели ПГI/

ПГII и гастрин-17, у пациентов с АИГ и НЭО. Их исследование показало, что для диагностики АИГ наиболее оптимальным является комбинация этих показателей, с пороговыми значениями для ПГI/ПГII <2,3 и гастрина-17 >29,6 пмоль/л [40].

Эндоскопия с обязательной морфологической оценкой 5 биоптатов, в соответствии с Сиднейским протоколом и классификацией по OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) – является золотым стандартом диагностики АИГ. Стадии III / IV ассоциированы с повышенным риском рака желудка. Современные эндоскопические методы (увеличенная эндоскопия, автофлуоресценция и узкополосная визуализация) повышают точность диагностики, поскольку они предоставляют информацию о минимальных предраковых изменениях [41]. При эндоскопии у лиц с АИГ могут определяться псевдополипы (гипертрофия обкладочных и G-клеток, в ответ на снижение секреции соляной кислоты), полипы (гиперпластические или аденоматозные), сглаженные складки, видимые подслизистые сосуды, обеднение субэпителиальной капиллярной сети [12]. Ученые из Японии описали два интересных клинических случая. В рамках ежегодного скрининга пациентам А (мужчина 48 лет) и В (женщина 70 лет) была проведена эзофагогастродуоденоскопия, во время которой были обнаружены изменения характерные для атрофического гастрита в области тела желудка без вовлечения антрального отдела. В теле желудка испытуемых при эндоскопии визуализировались множественные красноватые «узелки» или по-другому псевдополипы. Исследование биоптата выявило легкую инфильтрацию лимфоцитов и эозинофилов в собственной пластинке и псевдогипертрофию париетальных клеток. Оба пациента были *H pylori*- негативными и не принимали ингибиторы протонной помпы. При контрольном скрининге в обоих случаях узелковые поражения уменьшались, атрофия слизистой оболочки желудка, напротив прогрессировала. Авторы пришли к выводу, что подобная эндоскопическая картина является проявлением активного воспаления и указывает на раннюю стадию АИГ [42].

Четких рекомендаций по срокам скрининга пациентов с АИГ на сегодняшний день нет, эксперты Европейского общества патологов и Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии рекомендуют проводить исследование при постановке диагноза и в последующем контрольную эндоскопию с интервалом от 3 до 5 лет. Сроки контроля определяются индивидуально лечащим врачом с учетом онкологических рисков [43].

Гистологически на ранних стадиях в слизистой оболочке тела желудка наблюдается фокальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Железы могут быть разрушены частично, а париетальные клетки подвергаются псевдогипертрофическим изменениям. Иногда встречаются эозинофилы и нейтрофилы, мононуклеарные клетки, тесно связанные с железистыми эпителиальными клетками (внутриэпителиальный мононуклеарный инфильтрат) [44]. По мере прогрессирования гастрита появляется диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки желудка с участками атрофии желез, участки кишечной метаплазии, железы замещаются фиброзной тканью. Конечная стадия заболевания характеризуется уменьшением или полной потерей желез тела желудка, воспалительная инфильтрация снижается [2].

Заключение

Таким образом, аутоиммунный гастрит – это серьезное прогрессирующее заболевание, приводящее к развитию дефицитов и онкологических процессов. К сожалению, по причине медленного течения и неспецифичных клинических проявлений, пациенты длительно не обращаются за медицинской помощью. Инвазивные исследования в России проводятся чаще, но оказываются неинформативными по причине субъективности эндоскопической оценки и, во многих случаях, отсутствия морфологической верификации. В связи с этим, использование неинвазивных методик и их совокупная оценка представляются наиболее оптимальными для ранней диагностики АИГ.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», Рег. № 122031700094–5.

Литература | References

1. Notsu T, Adachi K, Mishiro T, et al. Prevalence of Autoimmune Gastritis in Individuals Undergoing Medical Checkups in *Japan*. *Intern Med*. 2019;58(13):1817–1823. doi: 10.2169/internalmedicine.2292–18.
2. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.
3. Bakulina N, Tikhonov S, Malkov V, et al. Non-invasive Screening of Autoimmune Atrophic Gastritis in Asymptomatic Subjects by Serological Biomarker Test (GastroPanel®). *Anticancer Res*. 2022;42(3):1517–1526. doi: 10.21873/anticanres.15624.
4. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14. doi:10.1177/17562848211038771.

5. Mahmud N, Stashek K, Katona BW, et al. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a renewed call for surveillance. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):67–72. doi:10.20524/aog.2018.0325
6. Li Y, Xia R, Zhang B, Li C. Chronic Atrophic Gastritis: A Review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2018;37(3): 241–259. doi: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018026839.
7. Alderuccio F, Toh BH. Immunopathology of autoimmune gastritis: lessons from mouse models. *Histol Histopathol*. 2000;15(3): 869–79. doi: 10.14670/HH-15.869.
8. Hall SN, Appelman HD. Autoimmune Gastritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143: 1327–1331. doi:10.5858/arpa.2019–0345-RA.
9. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):363–71. doi: 10.1210/jc.2007–2134.
10. Conti L., Lenti M. V., Di Sabatino A. et al. Seronegative autoimmune atrophic gastritis is more common in elderly patients. *Dig Liver Dis*. 2020;52(11): 1310–1314. doi: 10.1016/j.dld.2020.04.015.
11. Oo TH. Diagnostic difficulties in pernicious anemia. *Discov Med*. 2019;28(155): 247–253. PMID: 32053765.
12. Miceli E., Vanoli A., Lenti M. V. et al. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(11–12):1172–1180. doi: 10.1111/apt.15540.
13. Losik Y. A., Ivashkin V. T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1): 37–43. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–1–37–43.

    Лосик Е. А., Ивашкин В. Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):37–43. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–1–37–43.
14. Antico A., Tampoia M., Villalta D. et al. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:520970. doi: 10.1155/2012/520970.
15. Correa P. *Helicobacter pylori* as a pathogen and carcinogen. *J Physiol Pharmacol*. 1997;48(4):19–24. PMID: 9440052
16. Youssefi M., Tafaghodi M., Farsiani H., et al. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune diseases; Is there an association with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune atrophy gastritis and autoimmune pancreatitis? A systematic review and meta-analysis study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(3):359–369. doi: 10.1016/j.jmii.2020.08.011.
17. D'Elios M.M., Appelmelk B. J., Amedei A., et al. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med*. 2004;10(7):316–23. doi: 10.1016/j.molmed.2004.06.001.
18. Choi Y. M., Kim T. Y., Kim E. Y. et al. Association between thyroid autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection. *Korean J Intern Med*. 2017;32(2): 309–313. doi: 10.3904/kjim.2014.369.
19. Lenti M. V., Rugge M., Lahner E. et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):56. doi: 10.1038/s41572–020–0187–8.
20. Miceli E., Lenti M. V., Padula D. et al. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):812. doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.018.
21. Kulnigg-Dabsch S., et al. Autoimmune gastritis is common in patients with iron deficiency – Non-invasive evaluation of iron deficiency aside guideline recommendations. *Gastroenterology*. 2015;148(4):1. doi: 10.1055/s-0035–1551717.
22. Cavalcoli F., Zilli A., Conte D., Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(4): 563–572. doi: 10.3748/wjg.v23.i4.563.
23. Cook J. D., Brown G. M., Valberg L. S. The Effect of Achylia Gastrica on Iron Absorption. *J Clin Invest*. 1964; 43(6):1185–91. doi: 10.1172/JCI105002.
24. Lenti M. V., Lahner E., Bergamaschi G., et al. Cell Blood Count Alterations and Patterns of Anaemia in Autoimmune Atrophic Gastritis at Diagnosis: A Multicentre Study. *J Clin Med*. 2019;8(11): 1992. doi:10.3390/jcm8111992.
25. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Noto A., et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):88–92. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7921.
26. Weise F., Vieth M., Reinhold D., et al. Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(2): 175–184. doi:10.1177/2050640619891580.
27. Lenti M. V., Cococcia S., Miceli E. et al. Red flags for the diagnosis of autoimmune gastritis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022 Jan;46(1): 101780. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101780.
28. Reimer E. E., Stoiber T. Perniziöse Anämie bei Zwillingen [Pernicious anemia in twins]. *Wien Z Inn Med*. 1966;47(5):192–5. PMID: 6005163.
29. Ungar B., Mathews J. D., Tait B. D., Cowling D. C. HLA patterns in pernicious anaemia. *Br Med J*. 1977 Mar 26;1(6064):798–800. doi: 10.1136/bmj.1.6064.798.
30. Ungar B., Mathews J. D., Tait B. D., Cowling D. C. HLA-DR patterns in pernicious anaemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6266): 768–770. doi:10.1136/bmj.282.6266.768.
31. Wenzlau J. M., Fain P. R., Gardner T. J. et al. ATPase4A Autoreactivity and Its Association With Autoimmune Phenotypes in the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Study. *Diabetes Care*. 2015;38(2): 29–36. doi:10.2337/dcs15–2006.
32. Oksanen A. M., Haimila K. E., Rautelin H. I., Partanen J. A. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(3): 354–358. doi:10.3748/wjg.v16.i3.354.
33. Gonzalez A., Latorre G., Paredes L. et al. Mucocutaneous Manifestations in Autoimmune Gastritis: A Prospective Case-Control Study. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(12):2374–2384. doi: 10.14309/ajg.0000000000001501.
34. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C. et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S): 100–103. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7919.
35. Derevyanko O. S., Ibragimova L. I., Rahimov M. R., Nikonova T. V. Autoimmune gastritis as a comorbid pathology in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):404–408. (In Russ.) doi: 10.14341/DM9465.

    Деревянко О. С., Ибрагимова Л. И., Рагимов М. Р., Никонова Т. В. Аутоиммунный гастрит как коморбидная патология при сахарном диабете 1 типа. Сахарный диабет. 2018;21(5):404–408. doi: 10.14341/DM9465.

36. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, et al. Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:92. doi: 10.3389/fendo.2017.00092.

37. Syrjänen K. A Panel of Serum Biomarkers (GastroPanel®) in Non-invasive Diagnosis of Atrophic Gastritis. Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016 Oct;36(10):5133–5144. doi: 10.21873/anticanres.11083.

38. Belkovets A. V., Kurilovich S. A., Ragino Yu.I., et al. Biomarkers of gastric atrophy at stomach cancer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(2):24–32. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–2–24–32.

Белковец А. В., Курилович С. А., Рагино Ю. И., и соавт. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(2): 24–32. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–2–24–32.

39. McNicholl A.G., Forné M., Barrio J. et al. *Helicobacter pylori* Study Group of Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(9):941–8. doi: 10.1097/MEG.0000000000000132.

40. Magris R., De Re V., Maiero S. et al. Low Pepsinogen I/II Ratio and High Gastrin-17 Levels Typify Chronic Atrophic Autoimmune Gastritis Patients With Gastric Neuroendocrine Tumors. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(9): e00238. doi: 10.14309/ctg.0000000000000238.

41. Buxbaum J. L., Hormozdi D., Dinis-Ribeiro M. et al. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest Endosc*. 2017 Nov;86(5): 857–865. doi: 10.1016/j.gie.2017.03.1528.

42. Kotera T., Oe K., Kushima R., Haruma K. Multiple Pseudopolyps Presenting as Reddish Nodules are a Characteristic Endoscopic Finding in Patients with Early-stage Autoimmune Gastritis: A Report of Two Cases. *Intern Med*. 2020;4. doi: 10.2169/internalmedicine.4637–20.

43. Pimentel-Nunes P., Libânio 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 (4):365–388. doi: 10.1055/a-0859–1883.

44. Coati I., Fassan M., Farinati F. et al. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12179–89. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.12179.