

## Диагностика и лечение аутоиммунного гастрита

Методические рекомендации



## Диагностика и лечение аутоиммунного гастрита

### Методические рекомендации

Год утверждения (частота пересмотра): **2024 (пересмотр каждые 3 года)**

**Возрастная группа: взрослые**

**ID:**

**URL:**

Профессиональные ассоциации:

- **Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний**

Утверждены .....

« » 2024 г.

УДК  
ББК

**Авторы:**

**Кайбышева В.О., Драпкина О.М., Маев И.В., Бернс С.А., Кашин С.В., Крайнова Е.А., Тихонов С.В., Бакулина Н.В., Ливзан М.А., Шепель Р.Н.**

**Рецензенты:**

**Бордин Д.С.**, д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ имени А.С. Логинова, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва

**Пирогов С.С.**, д.м.н, заведующий отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена, филиала ФГБУ «НМИЦ Радиологии» МЗ РФ, член экспертного совета МЗ РФ по специальности «Гастроэнтерология», Москва

**Диагностика и лечение аутоиммунного гастрита / Кайбышева В.О., Драпкина О.М., Маев И.В., Бернс С.А., Кашин С.В., Крайнова Е.А., Тихонов С.В., Бакулина Н.В., Ливзан М.А., Шепель Р.Н. -Методические рекомендации – М.: РОПНИЗ, 2024 г., с.**

Методические рекомендации разработаны для врачей-эндоскопистов поликлиник и стационаров, врачей-гастроэнтерологов, врачей-терапевтов поликлиник и стационаров, осуществляющих оказание медицинской помощи в соответствии с профессиональным стандартом «врач-эндоскопист», «врач-гастроэнтеролог». Рекомендации составлены на основе согласительных документов, консенсусов экспертов, накопленного клинического и научного опыта. В помощь практическому врачу с современных позиций отражены данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе аутоиммунного гастрита. Подробным образом описывается клиническая картина заболевания, развивающиеся на фоне аутоиммунного гастрита железodefицитные и В12 – дефицитные состояния, анемии, неврологические нарушения. Большое внимание уделено диагностическим критериям аутоиммунного гастрита, включая эндоскопические, морфологические и серологические особенности заболевания. Даны практические рекомендации по лечению и наблюдению больных с аутоиммунным гастритом.

### Список сокращений

АИГ	Аутоиммунный гастрит
АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
НЭО	Нейроэндокринные опухоли
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
Ig	Иммуноглобулин

### Состав рабочей группы

1. **Кайбышева В.О.**, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии гастроэнтерологии ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ГКБ №31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗ г. Москвы, Москва, Россия.
2. **Драпкина О. М.**, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, Москва, Россия.
3. **Маев И.В.**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук (РАН), заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, первый проректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, быв. МГМСУ им. А.И. Евдокимова), г. Москва.
4. **Бернс С.А.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, Москва, Россия.
5. **Кашин С.В.**, к.м.н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры хирургии ИПДО ЯГМУ, главный специалист по эндоскопии Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, руководитель отделения эндоскопии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница»
6. **Крайнова Е.А.**, врач-патологоанатом ГБУ здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» Москва, Россия.
7. **Тихонов С.В.**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России), г. Санкт-Петербург.
8. **Бакулина Н.В.**, д.м.н., профессор, проректор по науке и инновационной деятельности, заведующая кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург.
9. **Ливзан М.А.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук (РАН), заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии Лечебного факультета, ректор Омского государственного медицинского университета (ОмГМУ), г. Омск. Главный терапевт Сибирского федерального округа
10. **Шепель Р.Н.**, к.м.н., заместитель директора по перспективному развитию медицинской деятельности ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической



медицины» Минздрава России, главный внештатный терапевт Центрального федерального округа Минздрава России, Москва, Россия.

**Аутоиммунный гастрит (АИГ)** – заболевание неизвестной этиологии при котором вследствие аутоиммунного процесса происходит разрушение кислотопродуцирующего эпителия, атрофия и метаплазия слизистой оболочки тела и дна желудка, приводящие к нарушению продукции соляной кислоты и внутреннего фактора Касла, повышению риска развития железодефицитной и В12-дефицитной анемии, неоплазий желудка (прежде всего нейроэндокринных опухолей 1 типа) [1,2,3].

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при АИГ неспецифичны или отсутствуют вовсе, а диагноз, как правило, устанавливается на запущенных стадиях заболевания, когда вследствие ахлоргидрии и отсутствия внутреннего фактора Касла развивается тяжелая, рефрактерная к лечению железодефицитная и/или В12- дефицитная анемия, а также другие проявления дефицита витамина В 12 (полинейропатия, депрессия и т.п.).

**Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:**

K29 Гастрит

K29.4 Хронический атрофический гастрит

### Эпидемиология

Ранее АИГ гастрит расценивался как крайне редкое заболевание, которое обычно диагностировалось при выяснении причины анемии, однако в последние годы наблюдается отчетливая тенденция к росту числа больных АИГ. Пока не ясно, связано ли это с истинным увеличением заболеваемости или с улучшением диагностики АИГ. Достоверных данных о частоте аутоиммунного гастрита в популяции, в том числе в Российской Федерации, нет. Доступные эпидемиологические данные крайне неоднородны в связи с разными методами диагностики АИГ и характеристиками исследуемых популяций [1].

По приблизительным оценкам распространенность аутоиммунного гастрита в общей популяции составляет около 0,5-4,5% [1,2,3]. Женщины страдают аутоиммунным гастритом в 3 раза чаще, пик заболеваемости приходится на перименопаузальный период (50-60 лет). Однако, в последние годы наблюдается отчетливая тенденция к «омоложению» заболевания [4,5].

Считается, что истинная распространенность АИГ недооценена вследствие невыраженной клинической картины, в случае же развития анемии на фоне АИГ лечение часто проводится без выяснения причины ее возникновения. Кроме того, аутоиммунный гастрит нередко протекает сочетано с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, что также снижает вероятность установления верного диагноза. В недавно проведенных исследованиях с использованием серологических методов диагностики распространенность АИГ достигала 7,8–19,5% [2].

Кроме того, существуют субпопуляции пациентов, среди которых распространенность АИГ крайне высока. Так, при аутоиммунных заболеваниях (например, аутоиммунный тиреоидит) частота обнаружения АИГ может достигать 10-40% [1,6]. У пациентов с рефрактерной анемией АИГ диагностируется в 15-27% случаев [3,7,8]. В связи с чем каждый пациент с неуточненной анемией или с аутоиммунным тиреоидитом должен быть обязательно обследован на предмет выявления АИГ.

По данным нового (2022 г.) российского исследования среди 1283 здоровых лиц в рамках профилактического осмотра. По результатам панельного серологического тестирования (пепсиноген-1, пепсиноген-2, гастрин-17, антитела IgG к *H. pylori*) и



эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки желудка у 2,6% обследованных был выявлен АИГ с выраженной атрофией тела желудка [9].

### Профилактика

Первичная профилактика аутоиммунного гастрита заключается в своевременной диагностике и эрадикации инфекции *H. pylori*, поскольку считается, что в части случаев триггером развития аутоиммунного процесса в слизистой оболочке желудка является *H. pylori*.

Вторичная профилактика направлена на предотвращение развития осложнений, таких как неоплазии желудка, а также предупреждение развития дефицитов витамина В12, железа, кальция и др. микронутриентов. Вторичная профилактика осуществляется путем регулярного эндоскопического наблюдения и назначения адекватной поддерживающей медикаментозной терапии препаратами витамина В12, железа.

### Классификация

В настоящее время отсутствует единая классификация аутоиммунного гастрита. С точки зрения клинической значимости стоит выделять аутоиммунный гастрит в неатрофической стадии и аутоиммунный гастрит с развитием атрофии тела желудка.

### Этиология и патогенез аутоиммунного гастрита

При аутоиммунном гастрите протонная помпа париетальных клеток желудка становятся мишенью для аутоагрессии со стороны CD4 + Т лимфоцитов. Кроме того, под влиянием Т- лимфоцитов происходит трансформация В-лимфоцитов в плазмоциты, которые активно синтезируют антитела против  $H^+/K^+$  АТФ азы париетальных клеток (рисунок 1,2). Цитотоксические Т- лимфоциты и антитела разрушают париетальные клетки, в дальнейшем гибнут и другие клетки, расположенные в железах тела и дна желудка [2].

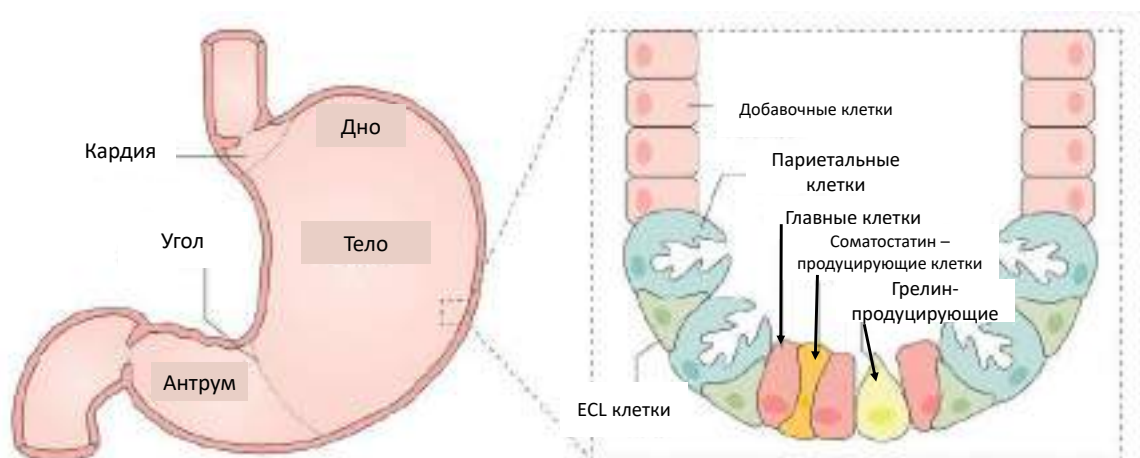


Рисунок 1. Морфология кислотопродуцирующего эпителия желудка [2]



Течение воспалительного процесса при АИГ условно подразделяется на 2 стадии. Ранняя стадия (неатрофическая) характеризуется воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки кислотопродуцирующего типа лимфоцитами, плазмócитами, мастоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами (эозинофилами). Поздняя (атрофическая) стадия возникает как следствие длительного хронического воспалительного процесса, который приводит к прогрессирующей утрате кислотопродуцирующих желудочных желез, их атрофии и замещению соединительной тканью (фиброз), развитию кишечной и псевдопилорической метаплазии [1,2].

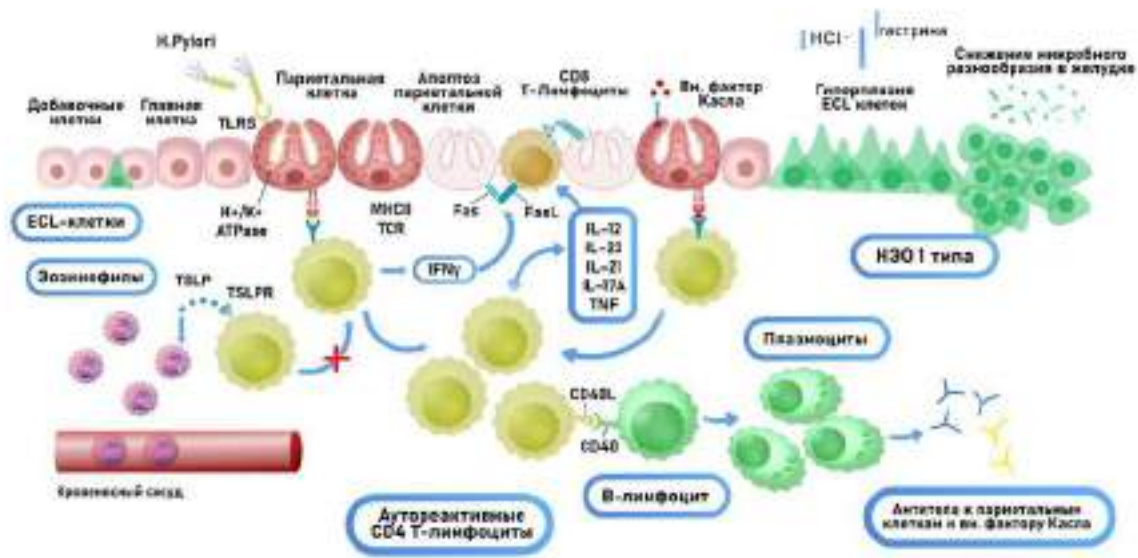


Рисунок 2. Патогенез аутоиммунного гастрита:  $H^+/K^+$  АТФаза париетальных клеток является главной мишенью антител к париетальным клеткам. Провоспалительные цитокины, продуцируемые Т-лимфоцитами, активируют иммунный ответ и апоптоз париетальных клеток. Гибель кислотопродуцирующего эпителия приводит к атрофии эпителия. *Helicobacter pylori* может усилить выраженность иммунного ответа (благодаря антигенной мимикрии) у части пациентов. Развитие ахлоргидрии (вследствие гибели париетальных клеток) приводит к повышению уровня гастрина 17, нарушению состава и разнообразия желудочной микробиоты, что способствует развитию неоплазий в желудке, особенно нейроэндокринных опухолей 1 типа.

IFN -интерферон; МНС-главный комплекс гистосовместимости; MMPs-матричные металлопротеиназы; TSLPR- рецептор к тимическому стромальному лимфопоэтину [2]

Псевдопилорическая метаплазия развивается в теле желудка из клеток, напоминающих слизеобразующие клетки антрального отдела. Данный процесс носит название «антрализация». Кишечная метаплазия, как следует из названия, происходит в процессе замещения эпителия тела желудка клетками кишечного типа [10].

Постепенная гибель кислотопродуцирующего эпителия, атрофия и метаплазия слизистой оболочки тела желудка приводят к развитию ахлоргидрии. Отсутствие кислоты в желудке обуславливает гиперпродукцию гастрина-17 G -клетками антрального отдела желудка. Хроническая гипергастринемия стимулирует гиперплазию гистамин-продуцирующих энтерохромаффиноподобных клеток, что впоследствии может приводить к развитию нейроэндокринных опухолей 1 типа (НЭО) [1,2,3,11].

Кроме того, эпителий тела желудка, подвергшийся процессам атрофии, метаплазии, находящийся в условиях постоянной ахлоргидрии, гипергастринемии и измененного состава микробиоты является опасным плацдармом для роста различного рода эпителиальных новообразований [1,2,3,12].

Согласно данным последних исследований НЭО 1 типа выявляются при эндоскопическом наблюдении у 4–12% пациентов с АИГ, что обуславливает необходимость регулярного эндоскопического наблюдения [13-15]. Так, в проспективном исследовании (средняя длительность наблюдения 7,5 лет) с включением 200 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом АИГ, ежегодный риск развития рака желудка для конкретного пациента составил 0,25% в год (95% CI 0,07–0,6%), дисплазии - 0,43% (95% CI 0.2–0.9%), НЭО 1 типа – 0,68% в год (95% CI 0.3–1.2%)[16].

В то же время, в одном из недавних проспективных наблюдательных исследований (2023), посвященных течению АИГ у *H. pylori*-негативных пациентов оказалось, что за все время наблюдения (в среднем более 7 лет) ни у одного из исследуемых не развился рак желудка [17]. Данное наблюдение позволило сделать вывод о том, что рак желудка у больных АИГ развивается как следствие сочетанной или предшествующей развитию АИГ инфекции *H. pylori* [1].

Долгое время обсуждается вопрос о влиянии инфекции *H. pylori* на иницирование аутоиммунного механизма развития атрофического гастрита. С одной стороны, согласно данным эпидемиологических исследований, совершенно четко прослеживается закономерность, что в регионах с высокой инфицированностью населения *H. pylori* (например, в Южной Америке и Африке) заболеваемость АИГ значительно ниже, чем в странах с низкой инфицированностью [1,2, 18]. Некоторые исследования, проведенные в Германии и Японии, продемонстрировали обратную ассоциацию между инфицированностью *H. pylori* и обнаружением антител к париетальным клеткам [19,20]. В научной литературе существует теория, постулирующая защитную роль данной бактерии в отношении аутоиммунного процесса в желудке [1].

С другой стороны считается, что у части пациентов *H. pylori* может запускать аутоиммунный процесс («вторичный» АИГ). Эта гипотеза была подтверждена в крупном популяционном исследовании, показавшем, что одновременная или предшествующая инфекция *H. pylori* часто встречается у пациентов с АИГ и что антитела к париетальным клеткам могут быть выявлены у пациентов, инфицированных *H. pylori* [1,21,22]. Объясняется данный факт антигенной мимикрией микроорганизма, схожестью его структур с белками протонной помпы париетальных клеток, что может привести к перекрестной активации иммунной системы и аутоагрессии [23].

Интересно, что у многих пациентов с АИГ развитие атрофии, метаплазии и ахлоргидрии приводит к постепенной самоэлиминации бактерии из желудка, чем и объясняется низкая частота выявления *H. pylori* при АИГ, несмотря на выявление антител к *H. pylori* в крови. В то же время, нужно помнить, что на фоне ахлоргидрии в желудке пролиферирует другая бактериальная флора, продуцирующая уреазу, что может приводить к ложно-положительным результатам уреазных тестов [24]. В данном случае более информативно будет тестирование кала на *H.pylori* методом ИФА или патоморфологическое исследование биоптатов.

Несмотря на отсутствие четкого понимания роли *H.pylori* в патогенезе АИГ, на сегодняшний день постулируется, что сочетание аутоиммунного процесса и активной инфекции значительно увеличивает риск развития злокачественных опухолей в желудке. Поэтому все пациенты с АИГ должны быть обязательно протестированы на наличие *H pylori*. В случае инфицирования необходимо провести эрадикационную терапию с последующим обязательным контролем ее эффективности [1, 2, 3,22,25].

## Клиническая картина аутоиммунного гастрита

### Жалобы, анамнез, данные объективного обследования

Жалобы со стороны ЖКТ при АИГ крайне неспецифичны, обусловлены нарушением секреции соляной кислоты (гипо и ахлоргидрия), замедлением моторики, нарушением состава микробиоты желудка. Примерно у половины больных с АИГ могут наблюдаться диспептические симптомы (боль и тяжесть в эпигастрии, тошнота, отрыжка, снижение аппетита), вздутие живота, диарея и запор [1,2,3,26]. Кроме того, пациентов могут беспокоить изжога, жжение языка, чувство кислого во рту. Данные жалобы обычно расцениваются, как проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), однако терапия антисекреторными препаратами не приносит пациентам с АИГ облегчения, в связи с чем они годами проходят обследования в поисках причин орофарингеальных симптомов: меняют зубные пасты и протезы, применяют полоскание ротовой полости, используют местные анестетики, но причина, как правило, кроется в нейропатии чувствительных нервных волокон, развивающейся на фоне дефицита витамина В<sub>12</sub> [27,28].

Необходимо помнить, что жалобы со стороны ЖКТ наблюдаются далеко не у всех больных с АИГ, много лет заболевание может протекать бессимптомно, а диагноз устанавливается только при появлении жалоб, обусловленных железодефицитной и/или В<sub>12</sub> дефицитной анемией. При АИГ железодефицитная анемия диагностируется у 25–50% больных АИГ [2,3,29] и обычно предшествует развитию В<sub>12</sub> дефицитной анемии.

Дефицит железа развивается у больных с АИГ по вполне понятным причинам: для всасывания железа через мембрану энтероцитов двенадцатиперстной кишки необходима двухвалентная форма железа Fe<sup>2+</sup>. Превращение пищевого железа Fe<sup>3+</sup> в Fe<sup>2+</sup> происходит с участием соляной кислоты желудочного сока, синтез которой при АИГ снижен или полностью отсутствует [3,31,32].

Особенностью железодефицитной анемии при АИГ является рефрактерный характер течения, резистентность к терапии пероральными формами железа. Нередко пациенты годами или десятилетиями наблюдаются у врача, обследуются, принимают препараты железа, однако причина анемии остается невыясненной. Согласно современным данным в 15–27% случаев причиной «необъяснимой» и рефрактерной к лечению анемии является именно АИГ [3,7,8].

Дефицит витамина В<sub>12</sub> при АИГ развивается из-за гибели париетальных клеток желудка, синтезирующих соляную кислоту (без которой высвобождение витамина В<sub>12</sub> из связи с белками пищи затруднено) и внутренний фактор Касла (без которого всасывание витамина В<sub>12</sub> в подвздошной кишке практически невозможно). И хотя около 1% витамина В<sub>12</sub> абсорбируется тонкой кишке методом пассивной диффузии (без участия фактора Касла), компенсация дефицита витамина таким путем будет возможна только при крайне высоких концентрациях витамина В<sub>12</sub> в просвете кишки [30,33].

Интересно, что при АИГ железодефицитная анемия более свойственна молодым женщинам (до 50 лет), тогда как пернициозная В<sub>12</sub> дефицитная анемия чаще наблюдается у пожилых (старше 65 лет) мужчин и женщин. Связано это с тем, что в печени существует депо витамина В<sub>12</sub> (2-5 мг), запасы которого расходуются несколько лет и даже десятилетий. Поэтому клинически выраженная, тяжелая В<sub>12</sub> - дефицитная анемия свидетельствует о длительности аутоиммунного процесса и запоздалом установлении диагноза. В<sub>12</sub> дефицитная анемия выявляется у 15-25% больных АИГ [2,3,30]. Помимо анемии при дефиците витамина В<sub>12</sub> в анализе крови может наблюдаться тромбоцитопения и лейкопения [30,33].

Клиническими проявлениями анемии при АИГ являются бледность и желтушность (при мегалобластной анемии) кожных покровов, слабость, головокружение, мелькание мушек перед глазами, выпадение волос, ломкость ногтей, одышка (таблица 1).

Необходимо помнить, что кроме изменений в крови, дефицит витамина В 12 приводит к развитию тяжелых неврологических и психоэмоциональных нарушений (рисунок 3): онемение, парестезии, нарушение проприоцептивной и вибрационной чувствительности, концентрации внимания, памяти, астенические, депрессивные и другие аффективные расстройства, нарушение сна [30,33].



Рисунок 3. Состояния, ассоциированные с дефицитом витамина В 12

Таблица 1. Симптомы АИГ [3].

Симптомы, обусловленные дефицитом железа	Симптомы, обусловленные дефицитом витамина В12	Симптомы со стороны ЖКТ
Выпадение волос	Периферическая нейропатия, парестезия	Постпрандиальный дистресс синдром (тяжесть после еды, быстрое насыщение)
Ломкость ногтей	Миелопатия	Боль в эпигастрии
Хроническая усталость, слабость	Спинальная атаксия	Вздутие
Синдром беспокойных ног	Хроническая усталость, слабость	Нарушение моторики толстой кишки (запоры/диарея)



Нарушение сна	Депрессия, психоз	ГЭРБ-подобные симптомы (изжога, жжение языка, кислый вкус во рту)
Одышка	Глоссит	Снижение аппетита, тошнота, отрыжка

Важным подспорьем в установлении диагноза «аутоиммунный гастрит» может быть сбор анамнеза. Пациенты с АИГ более, чем в половине случаев (рисунок 4) страдают другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, витилиго, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани, целиакия, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, болезнь Аддисона и др.) [1,2,3,6].

В клинической практике особое внимание нужно уделять пациентам с аутоиммунным тиреоидитом, поскольку вероятность обнаружения аутоиммунного гастрита у них составляет не менее 30-40% [34]. И наоборот, если пациенту впервые установлен диагноз «аутоиммунный гастрит», рекомендуется провести скрининг (анализ крови на антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) для исключения аутоиммунного тиреоидита [1,2,3].

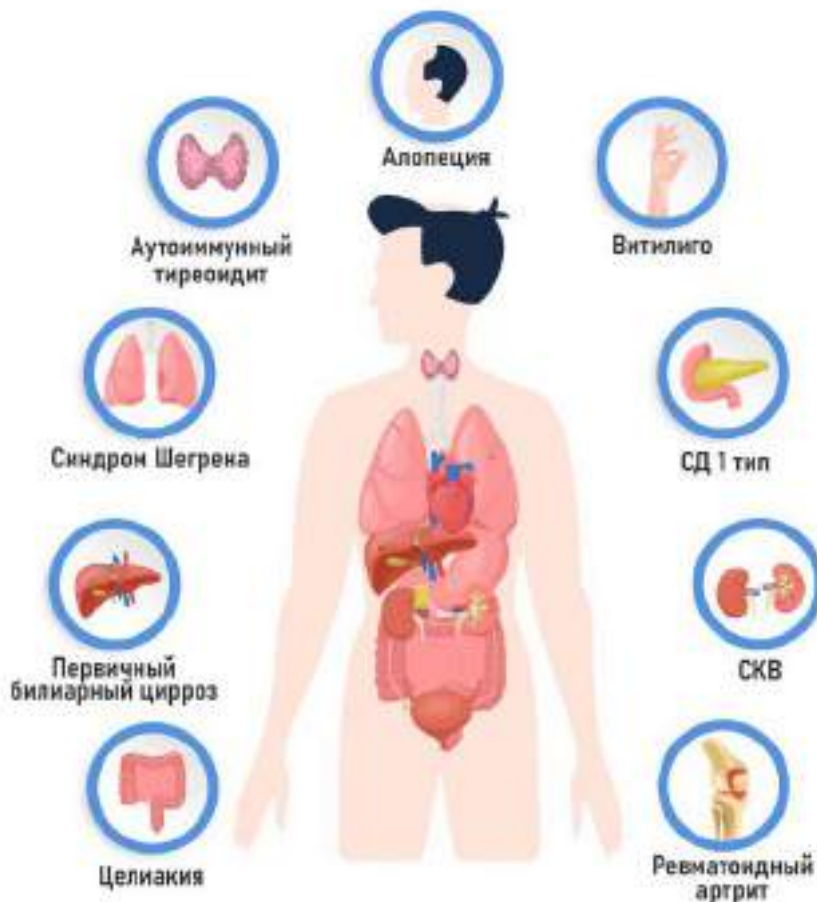


Рисунок 4. Аутоиммунные заболевания, часто сочетающиеся с АИГ

### Лабораторная и инструментальная диагностика АИГ

При наличии анамнестических или клинических признаков, позволяющих заподозрить АИГ, диагноз устанавливается (таблица 2) с помощью серологических исследований (аутоантитела к париетальным клеткам, внутреннему фактору Касла; пепсиноген I, как маркер атрофии; гастрин-17), ЭГДС и характерной патоморфологической картины [1,22].

### Эндоскопическая диагностика АИГ

Сложность эндоскопической диагностики АИГ обусловлена следующими причинами:

1. Изменения при аутоиммунном гастрите неспецифичны и не ярко выражены (особенно на начальной стадии заболевания), в связи с чем заметить их можно только при внимательном осмотре, обладая достаточным опытом и знаниями;
2. Основные патологические процессы при АИГ происходят в теле желудка, в то время как внимание эндоскопистов традиционно направлено в первую очередь на антральный отдел;
3. Слизистая оболочка тела желудка при АИГ часто покрыта густым, вязким, трудно-смываемым слоем слизи, а потому рассмотреть характерные изменения можно только после расправления складок слизистой оболочки путем инсуффляции воздуха/CO<sup>2</sup> и применения раствора муколитика и пеногасителя (рисунок 5 и 6).

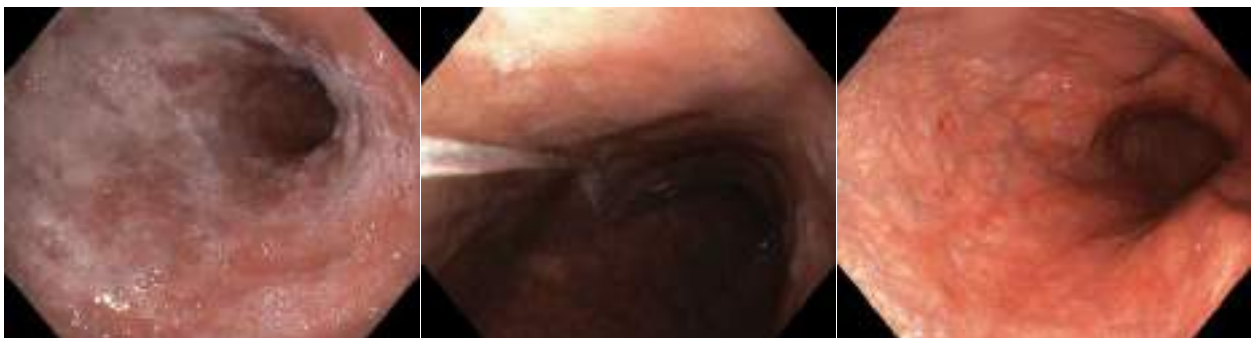


Рисунок 5. Подготовка к эндоскопическому осмотру: отмывание вязкого пристеночного секрета на поверхности слизистой оболочки тела желудка для детального осмотра с использованием ирригационной помпы и симетикона





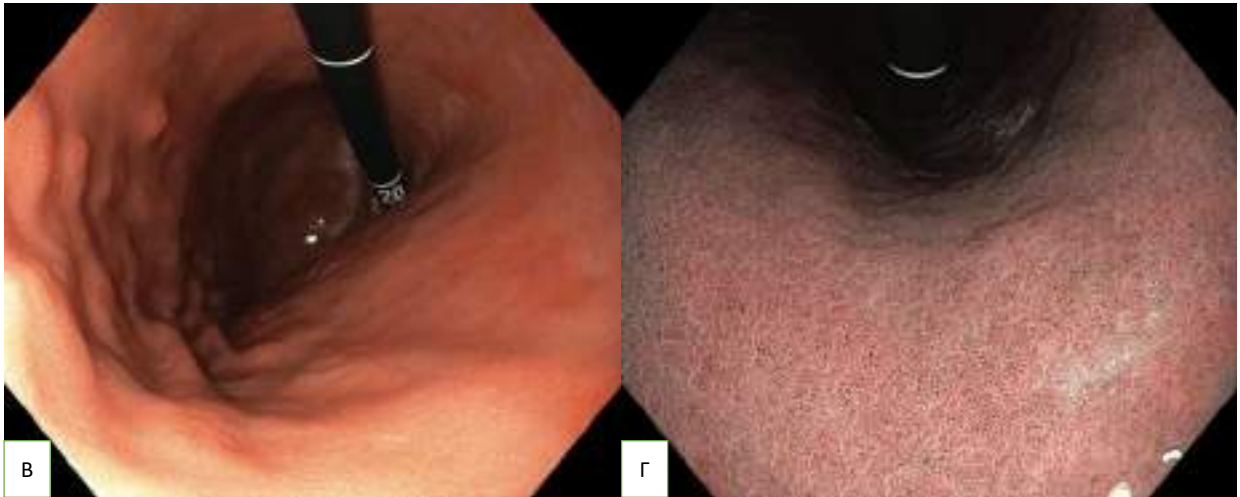


Рисунок 7. Эндоскопическая диагностика ранней стадии аутоиммунного гастрита: а) тело желудка, эндоскопия высокого разрешения в белом свете: складки слизистой оболочки частично сохранены, отсутствие признаков атрофии; б) антральный отдел желудка, эндоскопия высокого разрешения в белом свете: отсутствие признаков атрофии; в) тело желудка, эндоскопия высокого разрешения в белом свете: эритема и отек слизистой оболочки, отсутствие собирательных венул; г) тело желудка, узкоспектральный режим осмотра: отсутствие собирательных венул.

### *Эндоскопическая диагностика атрофической стадии АИГ*

Основными эндоскопическими признаками АИГ в атрофической стадии являются:

1. **Диффузная реверсивная атрофия слизистой оболочки тела желудка**, при которой атрофические изменения наиболее выражены в фундальном отделе и менее выражены или отсутствуют в антральном отделе (рис. 8).

Атрофические изменения проявляются бледностью слизистой оболочки, четкой визуализацией сосудов подслизистого слоя, исчезновением желудочных складок при минимальной инсуффляции воздуха или  $\text{CO}_2$  в просвет желудка («складки тают на глазах»). Важно, что в отличие от *H. pylori*-ассоциированного гастрита, при АИГ атрофические изменения наиболее выражены в теле желудка. В антральном отделе желудка при АИГ изменения слизистой оболочки могут отсутствовать (рис. 8б) или, в ряде случаев, выявляются различные патологические изменения (красные продольные полосы эритемы, очаги кишечной метаплазии, эрозии) как следствие сочетанной инфекции *H. pylori* или проявление гастропатий.

Атрофия в теле желудка не всегда является тотальной, примерно у трети пациентов при внимательном рассмотрении можно обнаружить выступающие над атрофичной слизистой оболочкой участки сохраненной кислотопродуцирующей слизистой оболочки в виде «островков» или псевдополипов (рис. 8 в). При осмотре с использованием дополнительных методик оптического контрастирования и увеличения, атрофичная слизистая оболочка тела желудка, как правило, имеет характерный вид «сброшенной кожи», при котором визуализируется капиллярная сеть без устьев желез в центральной части (рис. 9в) [19].

Одной из особенностей АИГ является наличие вязкого секрета (рис. 8 г), фиксированного на поверхности слизистой оболочки тела желудка у большинства пациентов, что затрудняет детальный эндоскопический осмотр. В таких случаях требуется тщательное отмывание секрета со слизистой оболочки с применением муколитических препаратов и ирригационной помпы для ее детального осмотра. Считается, что в этом секрете на фоне ахлоргидрии возможно развитие бактериальной флоры, продуцирующей уреазу (*Klebsiella pneumonia*, *α-streptococcus*), что может явиться причиной ложноположительных результатов уреазных тестов на *H.pylori*. В этой связи пациенты с АИГ нередко неправильно рассматриваются как пациенты, «рефрактерные» к эрадикационной терапии *H.pylori* [24].

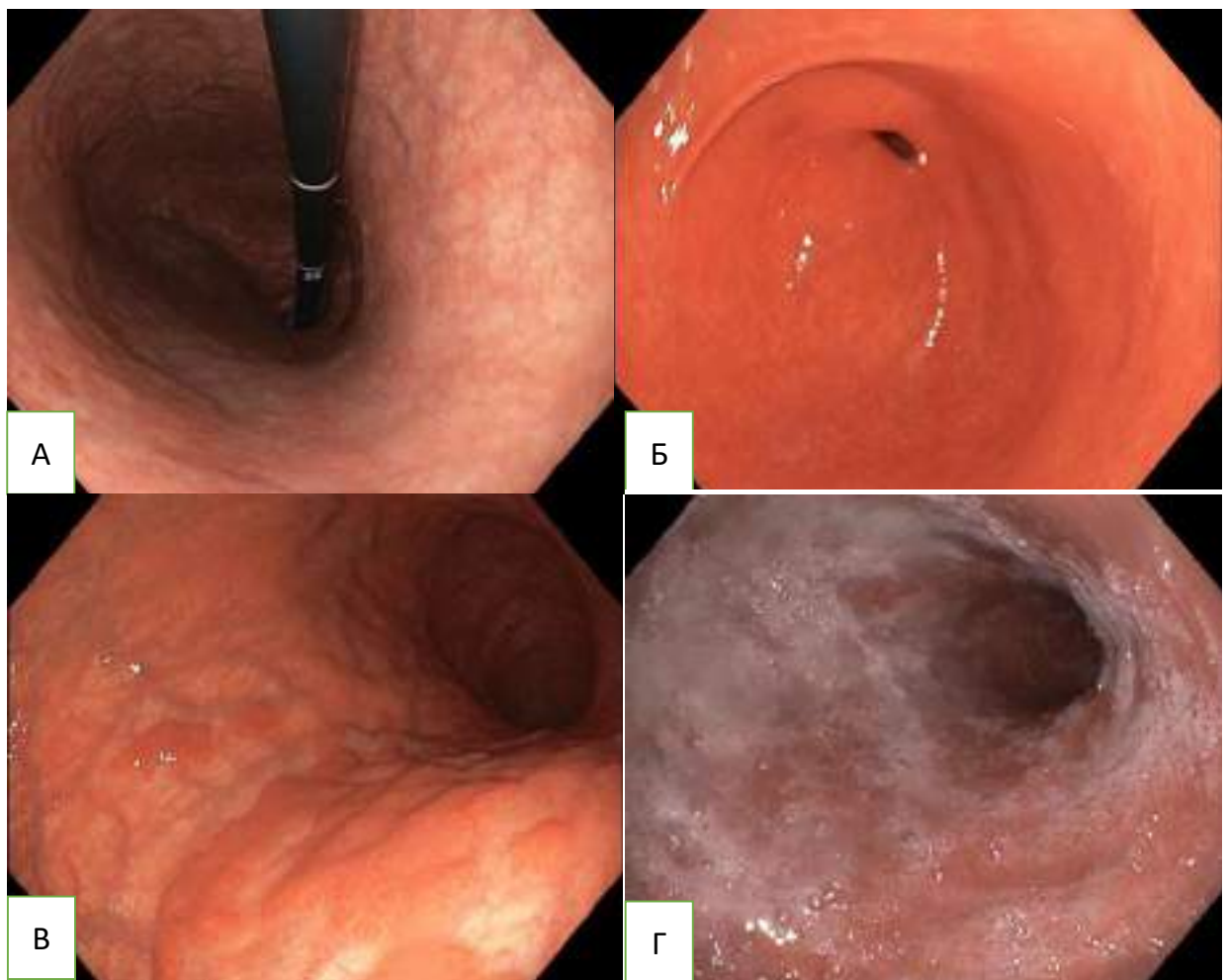


Рисунок 8. Эндоскопическая диагностика аутоиммунного атрофического гастрита, эндоскопия высокого разрешения в белом свете: а) тело желудка, бледность и отсутствие складок слизистой оболочки, детальная визуализация сосудов подслизистого слоя (характерные признаки атрофии); б) антральный отдел желудка, отсутствие атрофических изменений; в) тело желудка, островки оставшейся кислотопродуцирующей слизистой оболочки, которые могут быть ошибочно расценены, как псевдополипы г) вязкий секрет, фиксированный на поверхности слизистой оболочки тела желудка.

**2. Разнообразные очаговые изменения на фоне атрофичной слизистой оболочки:** очаги кишечной и псевдопилорической метаплазии (рис. 9 а,б), фовеолярной гиперплазии

(рис. 9в), «гломусоподобные» очаги и белые сферические очаги (рис. 9 г,д), гиперпластические полипы (рис. 9 е), нейроэндокринные опухоли 1-го типа.

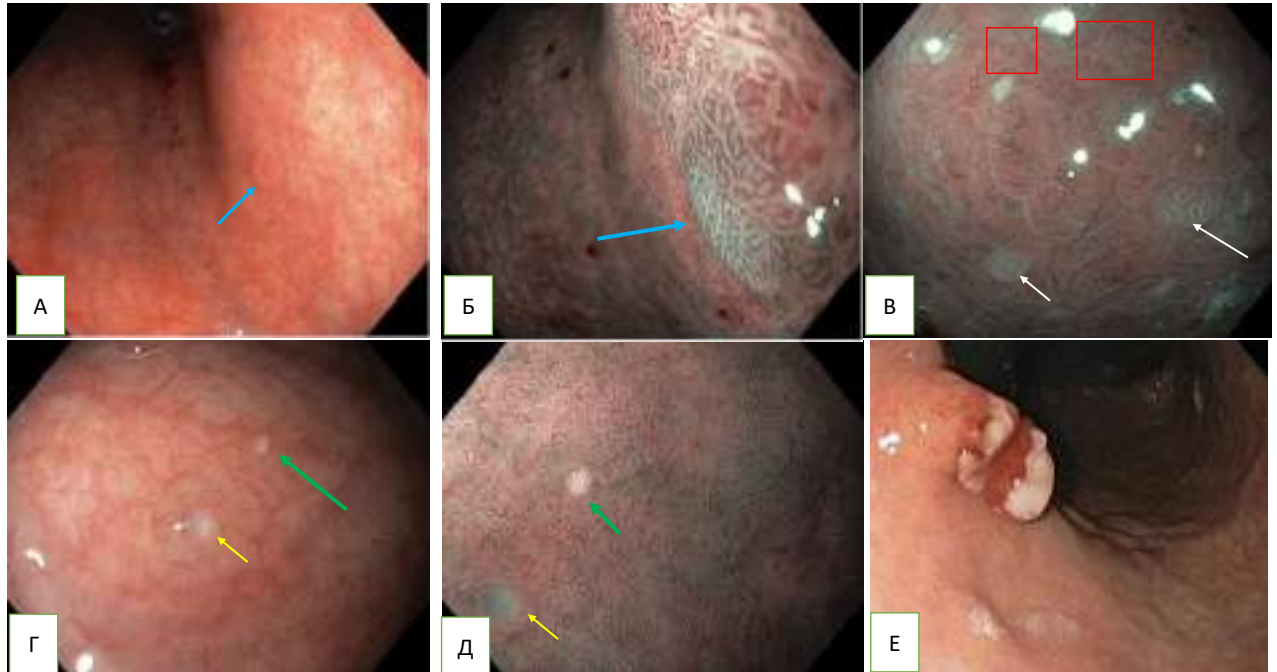


Рисунок 9. Эндоскопические изображения очаговых структурных изменений слизистой оболочки тела желудка при АИГ: а) видимый патологический участок в теле желудка, осмотр в стандартном белом световом режиме; б) обнаруженный участок имеет признаки, характерные для кишечной метаплазии (указано голубыми стрелками) при осмотре в узкоспектральном режиме NBI в комбинации с оптическим 70-ти кратным увеличением изображения; в) очаги фовеолярной гиперплазии (указаны белой стрелкой) и участки с измененными устьями фундальных желез -признак «сброшенной кожи» (указаны красной рамкой), осмотр в узкоспектральном режиме NBI с оптическим 70-ти кратным увеличением изображения; г) гломусоподобные очаги (указано желтой стрелкой) и белые сферические очаги (указано зеленой стрелкой), осмотр в белом световом режиме; д) гломусоподобные очаги и белые сферические очаги, осмотр в узкоспектральном световом режиме NBI с оптическим увеличением изображения; е) гиперпластический полип тела желудка, осмотр в белом световом режиме

Гиперпластические полипы при АИГ могут возникать в результате хронического воспаления слизистой оболочки желудка и формироваться как одиночные или множественные образования, чаще всего локализующиеся в теле органа [36].

Высокоспецифичными для АИГ являются два новых эндоскопических признака: белые сферические очаги (англ. - «white globe appearance», «scattered minute whitish protrusions», «white spots») и "гломусоподобные" очаги (англ. – glomus-like lesions, GLLs) [37,38].

Белые сферические очаги – это мелкие выступающие очаги белого цвета полусферической формы (рис.9 г,д), которые формируются в результате скопления продуктов некротического распада в локально расширенной железе желудка, вероятно, на фоне гипергастринемии [38]. Расположены эти очаги непосредственно под эпителием слизистой оболочки желудка (внутрислизистая киста).

«Гломусоподобные» очаги представляют собой мелкие округлые бледные (не белые) множественные структуры с наличием капиллярных клубочков (рис.3 г,д). Считается, что

глумусоподобные очаги также являются кистозными структурами и достоверно ассоциированы с развитием гиперплазии ECL-клеток [37,39].

**3. Нейроэндокринные опухоли 1 типа:** атрофия и метаплазия слизистой оболочки тела желудка в условиях гипергастринемии являются опасным фоном для развития злокачественных опухолей, поэтому поиск эндоскописта должен быть направлен на раннее выявление аденокарциномы желудка и НЭО 1 типа, частота развития которых при АИГ возрастает в несколько раз [40,41].

При эндоскопическом исследовании НЭО 1 типа выглядят как полиповидные образования, незначительно возвышающиеся над поверхностью окружающей слизистой оболочки, с гиперемированной поверхностью и извитыми расширенными микрососудами. НЭО чаще всего имеют небольшие размеры от 3 до 10 мм, что затрудняет их диагностику и требует детализированного осмотра после отмыывания секрета с поверхности слизистой оболочки тела желудка (рис. 10).

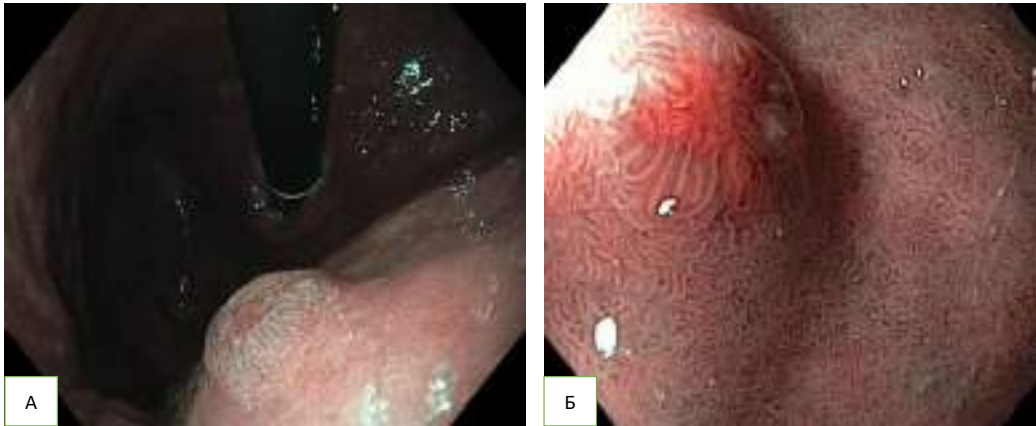


Рисунок 10.

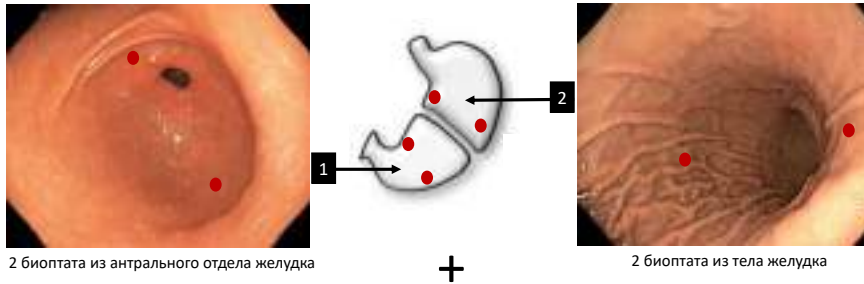
Нейроэндокринная опухоль 1 типа при АИГ: а), б) Полиповидное образование, размером около 6-8 мм с усиленным сосудистым рисунком на верхушке (при осмотре в узкоспектральном режиме NBI)

Любое эндоскопическое исследование должно заканчиваться проведением биопсии слизистой оболочки желудка. Согласно современным консенсусным документам биопсия должна быть проведена как минимум из двух отделов желудка (в два разных контейнера): два биоптата из антрального отдела по малой и большой кривизне и два биоптата из тела желудка по малой и большой кривизне (рис. 11). В случае выявления видимых патологических образований (полипов, опухолей, очагов подозрительных на дисплазию и т.п.) биопсия выполняется отдельно из каждого видимого патологического участка [12,42,43].



Биопсия слизистой оболочки из двух отделов желудка  
(в два разных контейнера):

1. Два биоптата из антрального отдела по малой и большой кривизне
2. Два биоптата из тела желудка по малой и большой кривизне



Биопсия должна быть выполнена отдельно из каждого видимого патологического участка слизистой оболочки желудка

Рисунок 11. Схема проведения биопсии из желудка при подозрении на АИГ [12,43]

Пациентам с видимым при эндоскопии патологическим участком, имеющим признаки нейроэндокринной опухоли, показано стадирование неопластического процесса путем эндоскопического удаления патологического очага с последующим патоморфологическим исследованием удаленного материала (рисунок 12).

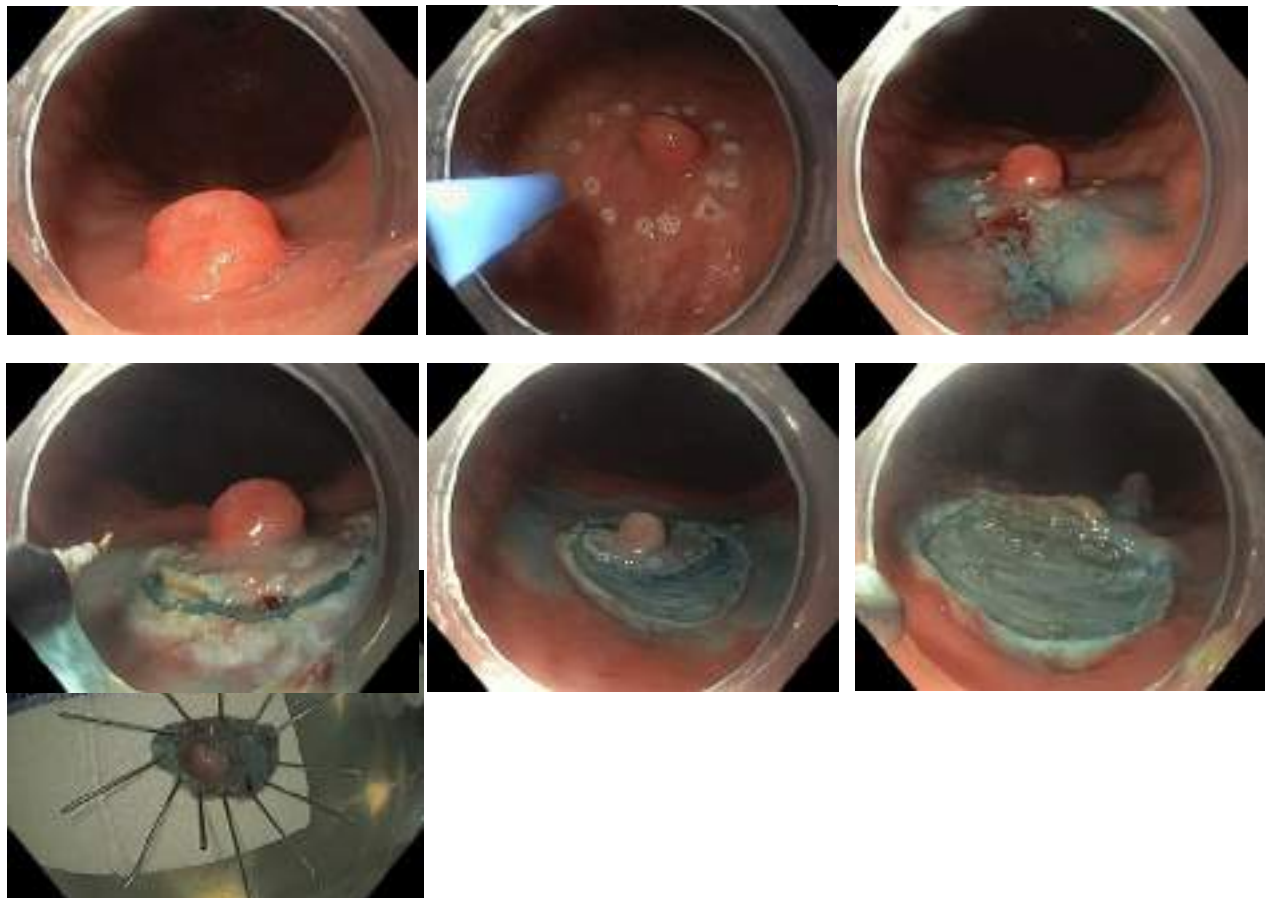


Рисунок 12. Этапы эндоскопической внутрипросветной малоинвазивной операции по удалению нейроэндокринной опухоли 1 типа у пациентки с АИГ методикой диссекции по подслизистому слою: **1 этап:** Маркировка границ патологического участка с помощью аргоноплазменной коагуляции; **2 этап:** Инъекция раствора гиалуроновой кислоты с индигокармином и адреналином в подслизистый слой; **3 этап:**

Иницирующий разрез слизистой оболочки и подслизистого слоя с помощью hook-ножа; **4 этап:** Поэтапная диссекция патологического образования по подслизистому слою в пределах здоровых тканей единым блоком; **5 этап:** Фиксация на специальной плате удаленного фрагмента слизистой оболочки с опухолью для последующего патоморфологического исследования.

### Патоморфологическая диагностика

Морфологические изменения являются достаточно специфичными, чтобы в комплексе с клиническими и эндоскопическими данными можно было верифицировать диагноз АИГ.

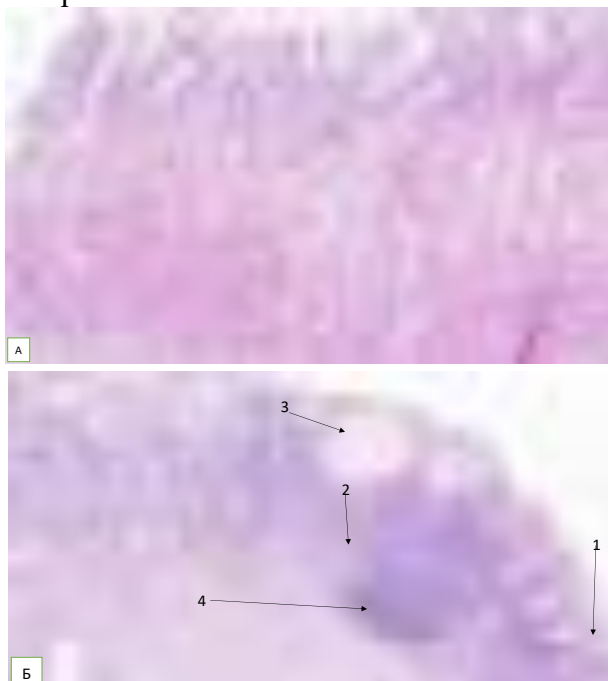
Патологоанатомическое исследование биоптатов из тела желудка при АИГ выявляет следующие изменения: лимфоплазмоцитарная инфильтрация с формированием базальных лимфоидных агрегатов, атрофия эпителия кислотопродуцирующего типа, псевдопилорическая, кишечная, панкреатическая метаплазия, гиперплазия нейроэндокринных клеток. Выраженность и распространенность данных изменений зависит от стадии процесса [44,45,46].

На ранней (неатрофической) стадии в биоптатах из тела желудка выявляются признаки хронического воспаления, лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки. Париетальные клетки могут быть фокально сохранены, атрофия кислотопродуцирующего эпителия выражена минимально.

По мере прогрессирования заболевания наблюдается более выраженная лимфоцитарная инфильтрация, атрофия фундальных желез, появляются метапластические изменения (рис. 13).

В запущенной стадии АИГ обнаруживается тяжелая атрофия с полной потерей париетальных клеток, выраженное воспаление, узелковая (микронодулярная) гиперплазия ECL-клеток, распространенные метапластические изменения, что является фоновым процессом для развития диспластических изменений и злокачественных опухолей [44].

В биоптатах из антрального отдела при отсутствии *H. pylori* обнаруживаются реактивные изменения фовеолярного эпителия, без признаков атрофии или хронического гастрита.



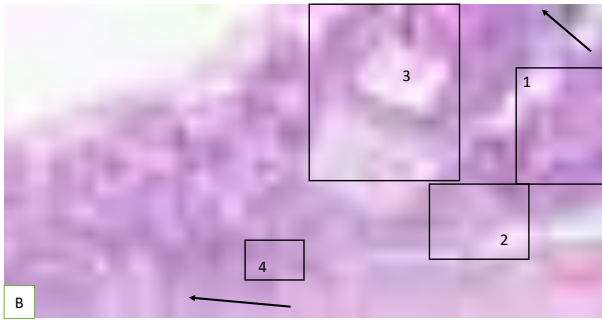


Рисунок 13. Патоморфологическое исследование биоптатов из тела желудка, окраска гематоксилином-эозином, x200

- а) Фрагмент слизистой оболочки желудка кислотопродуцирующего типа без атрофии. В строме слабовыраженная инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами; в биоптате отсутствуют признаки аутоиммунного гастрита.
- б) Фрагмент слизистой оболочки желудка кислотопродуцирующего типа с выраженной атрофией желез у пациента с АИГ: 1. кишечная метаплазия, 2. псевдопилорическая метаплазия, 3. фовеолярная гиперплазия с ретенционными кистами, 4. хроническое воспаление с формированием лимфоидных фолликулов;
- в) Фрагмент слизистой оболочки желудка кислотопродуцирующего типа с выраженной атрофией желез у пациента с АИГ: 1. кишечная метаплазия, 2. псевдопилорическая метаплазия, 3. фовеолярная гиперплазия с ретенционными кистами, 4. эндокринно-клеточная гиперплазия, 5. хроническое воспаление в строме (стрелки).

Отдельного обсуждения заслуживает роль системы OLGA/OLGIM в прогнозировании эпителиальных неопластических поражений желудка. Поскольку при первичном АИГ антральный отдел желудка не подвергается атрофии, то стадия OLGA у таких пациентов не будет превышать II (что соответствует низкому риску развития рака и может ошибочно навести на мысль о том, что необходимость в эндоскопическом наблюдении отсутствует). Стадии III–IV у больных с АИГ возможны только при сочетанных атрофических поражениях антрума (чаще всего, как следствие инфекции *H. pylori*) [1,22].

При подозрении на АИГ (клиническая картина, данные анамнеза) и отсутствии достоверных патоморфологических признаков атрофического аутоиммунного гастрита возможно проведение иммуногистохимического исследования биоптатов, при котором можно выявить гиперплазию энтерохромаффиноподобных клеток, активно экспрессирующих хромогранин А.

### Серологическая диагностика

Основными задачами серологической диагностики при аутоиммунном гастрите являются определение специфических аутоантител, оценка морфо-функционального состояния слизистой оболочки желудка, выявление дефицита микронутриентов, диагностика сочетанных аутоиммунных заболеваний.

#### *Определение специфических аутоантител в сыворотке крови*

Одним из наиболее чувствительных и ранних маркеров АИГ являются антитела к париетальным клеткам желудка (чувствительность - более 90 %), обнаруживаемые в сыворотке крови даже на начальных стадиях заболевания, при отсутствии эндоскопических изменений [1,2,3,48]. Титр антител к париетальным клеткам не коррелирует с тяжестью атрофии [49,50,51], наоборот, на более поздних стадиях заболевания, по мере прогрессирования атрофии, антитела к париетальным клеткам могут не обнаруживаться [49,50,51,52].

Специфичность антител к париетальным клеткам не велика, поскольку их титр может быть повышен при инфицировании *H. pylori* (вследствие антигенной мимикрии



липополисахаридов бактерии и протонной помпы париетальных клеток), при других аутоиммунных заболеваниях и даже у здоровых лиц. В связи с чем данный тест целесообразно использовать в комбинации с гистологическим исследованием слизистой оболочки желудка или т.н. «серологической биопсией» [9,51,52].

Антитела к внутреннему фактору Касла обладают низкой чувствительностью (не более 60%), но почти 100% специфичностью. На ранней стадии АИГ (до развития атрофии) антитела к внутреннему фактору Касла могут не определяться (рис. 14). Выявление антител к внутреннему фактору Касла обычно свидетельствует о длительном анамнезе заболевания и коррелирует с уровнем атрофии [49].

[Redacted]			
Дата взятия образца:	02.09.2020 09:15		
Дата поступления образца:	02.09.2020 18:25		
Врач:	05.09.2020 17:01		
Дата печати результата:	05.09.2020 18:15		
Исследование	Результат	Единицы	Референсные значения
АТ к париетальным клеткам желудка, IgG+А+И	<b>1:2560</b>	титр	<1:40

[Redacted]			
Дата поступления образца:	02.09.2020 18:25		
Врач:	07.09.2020 21:45		
Дата печати результата:	08.09.2020 07:51		
СЕРОДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА И ПЕРНИЦИОЗНОЙ АНЕМИИ			
Исследование	Результат	Единицы	Референсные значения
АТ к внутр. фактору Касла, IgG	<b>2.44</b>	отн.ед./мл	<5

Рисунок 14. Пример серологической диагностики АИГ: повышение титра антител к париетальным клеткам желудка, нормальный уровень антител к внутреннему фактору Касла

### *Серологические маркеры атрофии тела желудка и сниженной желудочной секреции*

«Серологическая биопсия» включает в себя определение сывороточного гастрин-17, пепсиногена I и II, соотношения пепсиноген I/пепсиноген II. Данный подход позволяет оценить функциональную активность кислотопродуцирующего эпителия и выявить атрофические изменения в теле и антральном отделе желудка.

Уменьшение количества главных клеток желудочных желез, локализованных преимущественно в теле, приводит к прогрессирующему снижению секреции пепсиногена I и, в меньшей степени, пепсиногена II, который также вырабатывается клетками слизистой оболочки антрального отдела желудка и в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки. Такое непропорциональное снижение уровня этих двух маркеров ведет к уменьшению соотношения пепсиноген I/пепсиноген II — еще одному признаку атрофического гастрита в теле желудка. Подобное снижение уровня пепсиногена I и соотношения пепсиноген I/пепсиноген II прогрессирует и тесно коррелирует с тяжестью атрофии тела желудка.

Еще одним маркером атрофии кислотопродуцирующего эпителия желудка служит гастрин 17, продуцируемый G клетками антрального отдела. В атрофической стадии АИГ (при атрофии тела желудка, но сохраненном эпителии антрального отдела желудка) в сыворотке крови наблюдается значительное повышение уровня базального гастрин-17.

Данные изменения отражают гиперплазию антральных G клеток в условиях угнетения продукции соляной кислоты. В случае, если антральный отдел также подвержен глубокой атрофии, то необходимо оценивать уровень стимулированного гастрин-17. Чувствительность метода «серологической биопсии» в диагностике атрофии слизистой оболочки желудка составляет 74,5%, а специфичность может достигать 100% [52,53].

В клинической практике у пациентов с АИГ нередко выявляется повышение сывороточного хромогранина А в 2-2,5 раза. Хромогранин А секретируется нейроэндокринными клетками ЖКТ, при этом его концентрация в сыворотке крови в норме не должна превышать 100 мкг/л. Повышение хромогранина А при аутоиммунном атрофическом гастрите возникает вследствие гиперплазии нейроэндокринных клеток желудка и не свидетельствует о возникновении НЭО. Хромогранин А в настоящее время не рассматривается в качестве маркера развития НЭО у пациентов с АИГ. Рутинное определение сывороточных концентраций хромогранина А у пациентов с АИГ в клинической практике не является целесообразным [54].

#### *Диагностика сочетанных аутоиммунных заболеваний*

В случае, если диагноз АИГ установлен впервые, рекомендовано направить пациента для лабораторной диагностики аутоиммунного поражения щитовидной железы, поскольку примерно у трети пациентов с АИГ выявляется сопутствующий аутоиммунный тиреоидит. С этой целью используется анализ крови на антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе.

#### **рН-метрия и рН- импедансометрия пищевода и желудка**

рН-метрия и импедансометрия пищевода и желудка имеет ограниченное значение в диагностике АИГ. С помощью данного метода можно оценить степень угнетения секреторной функции кислотопродуцирующего эпителия. В случае развития гипохлоргидрии данные суточной рН-метрии демонстрируют повышение рН в желудке более 2 единиц, при ахлоргидрии - 6 единиц (рис. 15). В рутинной клинической практике проведение рН-метрии желудка всем больным с АИГ не рекомендовано.

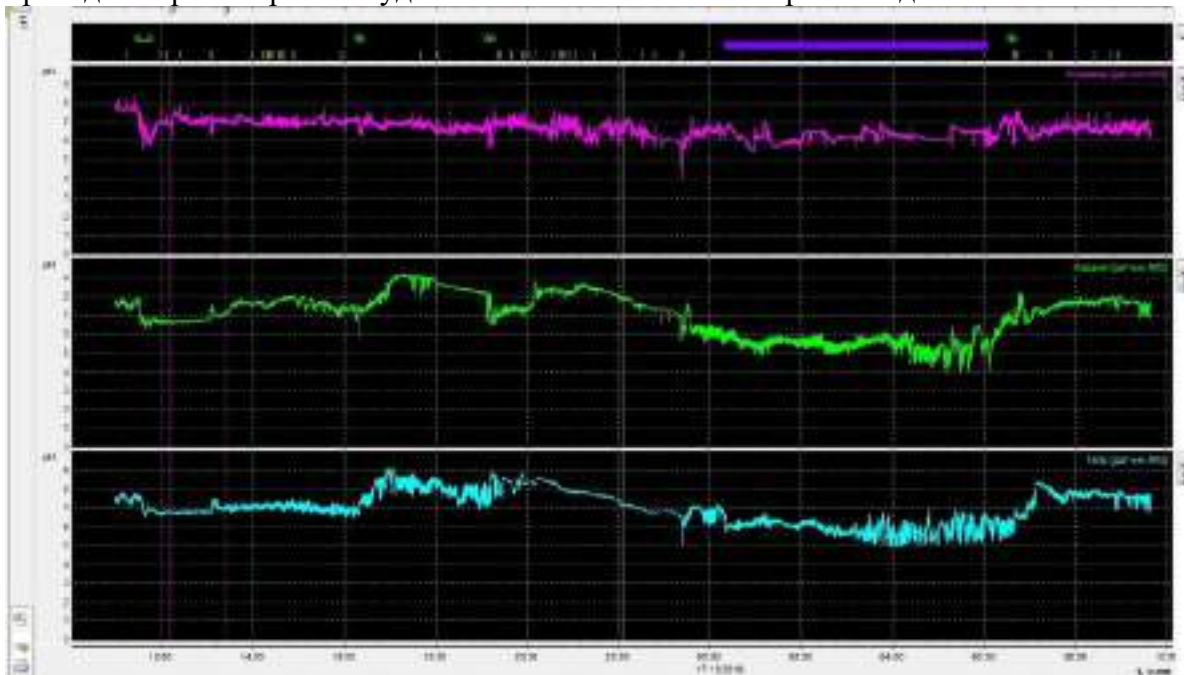


Рисунок 15. График суточной рН-метрии пациента с АИГ (рН датчики расположены в теле, кардиальном отделе желудка и дистальном отделе пищевода): среднесуточные значения рН в желудке- 6,3 ед.

pН-импедансометрия пищевода показана пациентам с АИГ и симптомами ГЭРБ (изжога, жжение, кислый или горький вкус во рту) с целью выявления патологических рефлюксов в пищевод и определения характера рефлюктата (кислый, щелочной или слабокислый). Согласно данным литературы у пациентов с АИГ изжога и другие симптомы ГЭРБ в большинстве случаев обусловлены не патологическими рефлюксами, а гиперчувствительностью пищевода или функциональной изжогой [27,55].

*Лабораторная диагностика дефицита витамина В12, железодефицитной и пернициозной анемии*

При установлении диагноза «аутоиммунный гастрит» пациентам необходимо проведение общего анализа крови, определение уровня ферритина, витамина В12 в сыворотке крови для исключения анемии, дефицита железа и витамина В12.

Наиболее надежным показателем, свидетельствующем о потребности в лекарственной терапии препаратами железа, является снижение ферритина ниже 30–45 мг/дл [56]. Исследование уровня сывороточного железа для диагностики железодефицитных состояний не рекомендовано, поскольку его концентрация в сыворотке крови может значительно колебаться в зависимости от принимаемых медикаментов и характера питания.

Для выявления дефицита витамина В12 используют четыре сывороточных показателя: общий витамин В12, голотранскобаламин, также известный как «активный витамин В12», гомоцистеин и метилмалоновая кислота [86].

Диагностическим критерием дефицита витамина В12 принято считать его уровень в сыворотке крови <200 пг/мл (<148 пмоль/л), однако формирование функционального дефицита витамина В12, обуславливающего возникновение симптомов, возможно уже при уровне кобаламина <450 пг/мл [33]. До 45% пациентов с дефицитом витамина В12 могут остаться нераспознанными, если им проводится только исследование сывороточного витамина В12, без учета других показателей обмена витамина В12 [84]. Поскольку витамин В12 в сыворотке крови не может находиться в свободной форме и после всасывания в кровь мгновенно связывается с белками-транспортерами, то уровень сывороточного витамина В12 включает в себя 2 показателя: витамин В12, связанный с белком-транспортером гаптокоррином и витамин В12, связанный с транскобаламином.

Большая часть (до 90%) витамина В12 в крови связана с гаптокоррином, однако такая форма витамина В12 не может использоваться клетками для участия в ферментативных реакциях. Примерно 10% от общего количества сывороточного В12 связано с белком транскобаламином в виде голотранскобаламина, который отвечает за транспорт В12 в клетки и является биологически активной фракцией. Только голотранскобаламин поглощается клетками для удовлетворения их метаболических потребностей.

Таким образом, если по какой то причине всасывание витамина В12 из ЖКТ прекращается (как, например, это происходит при дефиците внутреннего фактора Касла при АИГ), то в первую очередь снижается образование голотранскобаламина. В данном случае, несмотря на то, что уровень общего витамина В12 в сыворотке крови еще какое то время будет оставаться нормальным, однако использование клетками витамина В12 становится невозможным. Именно поэтому низкий уровень голотранскобаламина считается самым ранним маркером дефицита витамина В12 [85, 86].

Уровень голотранскобаламина в сыворотке крови менее 25 пмоль/л указывает на дефицит витамина В12, а уровень от 25 до 70 пмоль/л - на пограничный субоптимальный запас (таблица 3) [33, 91, 93].

Таблица 3. Интерпретация результатов анализов на общий и активный В12

Уровень общего витамина В12	Уровень активного витамина В12	Вероятность дефицита витамина В12
менее 200 пг/мл	менее 25 пмоль/л	Подтвержденный дефицит витамина В12
от 200 до 450 пг/мл	от 25 до 70 пмоль/л	Возможен дефицит витамина В12
более 450 пг/мл	более 70 пмоль/л	Дефицит витамина В12 маловероятен

Дефицит витамина В12 является причиной дезактивации двух ключевых ферментов его метаболизма. В первой реакции метилкобаламин необходим метионинсинтазе для реметилирования метионина из гомоцистеина. Поэтому повышение уровня сывороточного гомоцистеина >20 мкмоль/л может указывать на дефицит витамина В 12.

Во второй реакции, зависящей от витамина В12, аденозилкобаламин необходим для преобразования метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. При дефиците витамина В 12 избыток метилмалонил-КоА гидролизуется до метилмалоновой кислоты. Концентрация метилмалоновой кислоты в сыворотке >280 нмоль/л может указывать на субоптимальный статус витамина В 12. [86].

Использование метаболических маркеров дефицита витамина В12 у людей с пограничными уровнями общего сывороточного витамина В12, т. е. между 200 и 450 пмоль/л, имеет свои преимущества и недостатки. Уровень гомоцистеина может быть повышен при дефиците фолиевой кислоты, витамина В6, витамина В2, почечной недостаточности, гипотиреозе и приеме некоторых лекарств [87]. Ложно «нормальный» уровень метилмалоновой кислоты может наблюдаться при определенных генетических полиморфизмах, почечной недостаточности [89, 90].

Кроме того, у пациентов с симптомами, связанными с дефицитом кобаламина, показатель витамина В12 может быть нормальным, что обусловлено приемом поливитаминных или биологически активных добавок, повышающих его уровень в сыворотке крови, но часто недостаточных для восполнения дефицита витамина В12 в тканях и клетках-потребителях.

Таким образом, при наличии клинических симптомов, указывающих на возможный дефицит витамина В12, рекомендуют исследовать в крови уровень гомоцистеина (уровень которого будет повышен) и голотранскобаламина сыворотки (активный витамин В12), содержание которого в случае В12-дефицита снижено [33].

Больным с установленным диагнозом «аутоиммунный гастрит» рекомендуется определять уровень витамина В 12 и ферритина в сыворотке крови даже при отсутствии признаков анемии.

В12 дефицитная анемия развивается у больных с АИГ в запущенных стадиях заболевания, поскольку первые годы болезни организм еще расходует запасы витамина В12 в депо печени. В клиническом анализе крови при В 12 дефицитной анемии можно обнаружить следующие изменения: гиперхромия (ЦП более 1), макроцитоз эритроцитов (диаметр более 10–12 мкм, объем более 95 мкм<sup>3</sup>), анизоцитоз (разная величина эритроцитов, наряду с макроцитами имеются эритроциты нормальных размеров), во многих макроцитах находят остатки ядра (тельца Хауэлла–Жолли, кольца Кебота),



снижение уровня ретикулоцитов (гипорегенерация), признаки гемолиза (повышение непрямого билирубина), лейкопению, тромбоцитопению.

### *Выявление дефицита других микронутриентов.*

Гипоацидное состояние при АИГ приводит к нарушению всасывания и/или разрушению не только железа и витамина В12, но и других микронутриентов и, безусловно, требует своевременной диагностики и коррекции. Так при АИГ может развиваться дефицит фолиевой кислоты, витамина В6, витамина В2, что усиливает гематологические и неврологические расстройства. Недостаток витамина D и кальция способствует развитию раннего остеопороза, вторичного гиперпаратиреоза, ухудшению течения аутоиммунного тиреоидита [92].

### Алгоритм диагностики аутоиммунного гастрита

Установление диагноза АИГ включает выявление совокупности клинических, анамнестических, лабораторных, физикальных и инструментальных (при их наличии) данных, позволяющих заподозрить заболевание и провести прицельный диагностический поиск, включающий серологическое исследование, ЭГДС с биопсией (рис. 16, таблица 4)

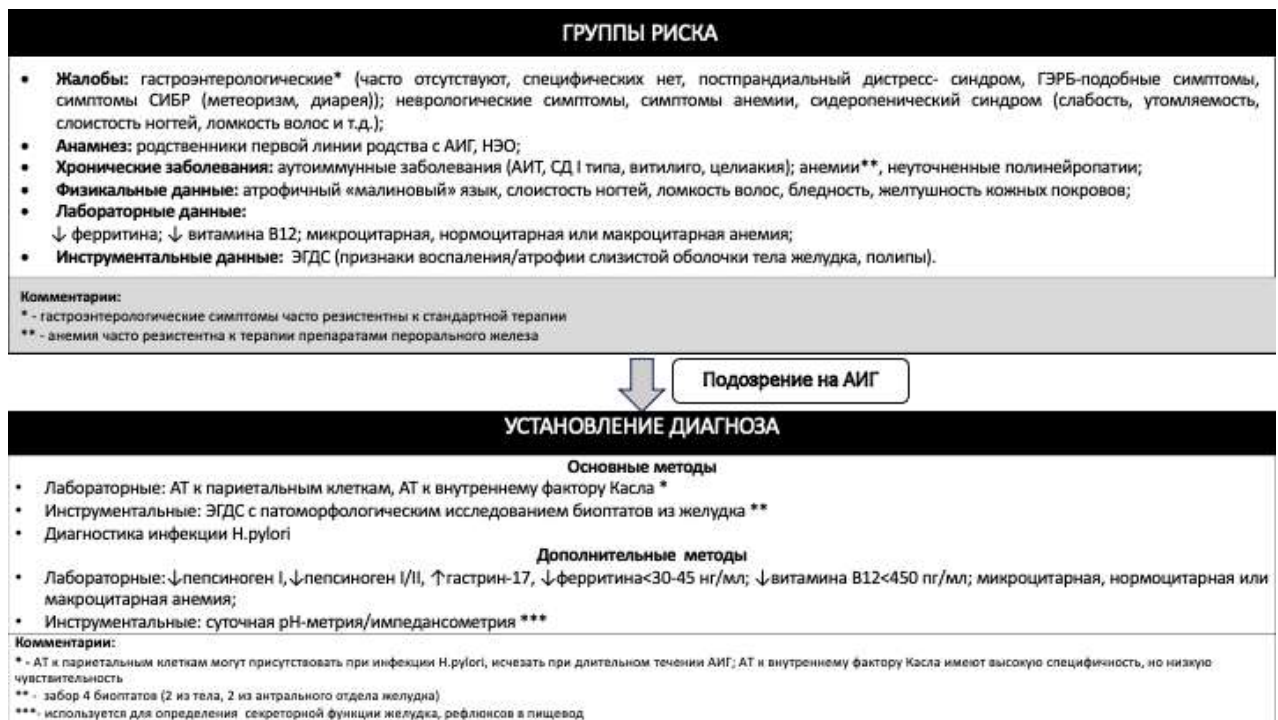


Рисунок 16. Алгоритм диагностики АИГ

**Таблица 4.** Особенности клиничко-лабораторной и инструментальной диагностики АИГ

Анамнез	Жалобы	Лабораторные методы	Инструментальное обследование
Родственники с раком желудка, АИГ, НЭО 1 типа	Постпрандиальный дистресс- синдром, ГЭРБ-подобные симптомы, симптомы СИБР (метеоризм, диарея)	АТ к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла (повышение титра)	ЭГДС с биопсией из тела и антрума - атрофия в теле желудка

<p>Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, СД 1 типа, витилиго и др.)</p>	<p>Симптомы анемии: слабость, утомляемость, одышка, сердцебиение, головокружение</p>	<p>Маркеры атрофии: (пепсиноген I снижен, снижение соотношения пепсиноген I/пепсиноген II, повышение гастрин 17)</p>	<p>pH-метрия/импедансометрия (по показаниям, при ГЭРБ подобных симптомах)-гипо/ахлоргидрия</p>
	<p>Симптомы дефицита железа и витамина В 12: выпадение волос, ломкость ногтей, парестезии, нейропатии, депрессия и др.</p>	<p>Антитела к <i>H. pylori</i> или антиген <i>H. pylori</i> в анализе кала – могут выявляться при сочетанном течении АИГ и <i>H. pylori</i>-ассоциированного гастрита</p> <p>Уреазные тесты на <i>H. pylori</i> могут быть ложно-положительны при АИГ вследствие развития уреазо-продуцирующих бактерий в желудке в условиях ахлоргидрии</p>	
		<p>Анализ крови на витамин В 12 (снижение менее 450 пг/мл) Анализ крови на голотранскобаламин (снижение менее 70 пмоль/л)</p>	
		<p>Анализ крови на ферритин (снижение менее 30-45 нг/мл)</p>	
		<p>Клинический анализ крови (макро, микро или нормоцитарная анемия)</p>	

### Лечение аутоиммунного гастрита

Этиотропной терапии АИГ в настоящее время не существует. Стратегии лечения АИГ включают проведение эрадикационной терапии в случае обнаружения инфицирования *H.*

pylori, профилактику и своевременную коррекцию дефицитов витамина В12 и железа, других микронутриентов (кальция, витамина D, фолиевой кислоты), купирование симптомов диспепсии и синдрома избыточного бактериального роста (рис. 17) [3,57].

Вопреки расхожему мнению диета не играет значимой роли в лечении АИГ, так же, как и применение кислых продуктов и экстрактивных веществ, направленных на повышение кислотности желудочного сока. Считается целесообразным обогащать рацион свежими овощами и фруктами, цельными злаками, употреблять пищу небольшими порциями, избегать переедания высокобелковыми продуктами [2,3].

Эрадикационная терапия должна проводиться пациентам с АИГ согласно современным схемам. Дискутабельным является вопрос о необходимости применения ИПП в составе схем эрадикации (есть ли необходимость в угнетении продукции соляной кислоты в условиях гипо- и ахлоргидрии?). Однозначного ответа на этот вопрос нет, поскольку секреция соляной кислоты в уцелевших очагах кислотопродуцирующего эпителия при АИГ некоторое время может сохраняться. Однако, даже в условиях тотальной ахлоргидрии, применение антисекреторных препаратов в течение 14 дней не принесет сколько-нибудь значимых побочных эффектов, в связи с чем целесообразно придерживаться стандартных схем эрадикации с включением ИПП.

Профилактику развития В 12 дефицитных состояний при АИГ нужно начинать с момента установления диагноза «аутоиммунный гастрит», не дожидаясь развития анемии или неврологических проявлений. Критерием для начала терапии препаратами витамина В 12 служит снижение уровня кобаламина в крови <450 пг/мл или наличие клинических симптомов дефицита витамина В 12 независимо от его сывороточной концентрации. Профилактика и коррекция дефицита витамина В 12 может проводиться парентеральными или высокодозными пероральными препаратами [30,33,58,59,60,61].

Для лечения клинически выраженного дефицита витамина В 12 (уровень витамина В12 <200 пг/мл, анемия, неврологические нарушения) обычно используют парентеральные формы витамина В12 в дозе 500 мкг/сут внутримышечно в первую неделю ежедневно (или 3 раза в неделю), далее – 1 раз в неделю до коррекции анемии и уменьшения/регресса клинических проявлений. В последующем витамин В 12 вводят внутримышечно по 500 мкг 1 раз в месяц длительно с профилактической целью [3,30,33]. Однако, парентеральный режим введения неудобен для пациентов, сопряжен с рисками осложнений. В связи с чем возможно применение пероральных форм витамина В 12 в высоких дозах, позволяющих обеспечить пассивное всасывание витамина из просвета кишки.

На сегодняшний день показано, что высокодозный пероральный цианкобаламин в дозе 1000 мкг является сопоставимым по эффективности с инъекционными формами для терапии дефицита витамина В12, но более безопасным препаратом. Кроме того, пероральный прием существенно повышает комплаентность пациентов и позволяет широко использовать данный вариант терапии в клинической практике [33,59-61].

Витамин В12 признан безопасным биологическим соединением, его избыток выводится с мочой, поэтому не установлены верхняя граница потребления, как и верхний предел переносимости. Для этого витамина неизвестны симптомы передозировки [60].

Особые тревоги вызывают у пациентов назначение витамина В12 в высоких дозах в отношении стимуляции роста злокачественных опухолей. Исследования, посвященные данной проблеме, опровергают повышение риска развития рака любых локализаций, как следствие приема витамина В12 [62-66]. Более того, согласно современным рекомендациям, пациентам с онкологическими заболеваниями при наличии показаний рекомендовано применение витамина В12 (цианкобаламин и его аналоги) [33].

Продолжительность терапии препаратами витамина В 12 определяется врачом. Минимальный курс терапии пероральным лекарственным средством в дозе 1000 мкг составляет 8 недель, а повторные курсы лечения должны осуществляться не реже 1 раза в



6 месяцев. При АИГ рекомендуется проведение постоянной профилактической терапии пероральным цианокобаламином в дозе 1000 мкг/сутки пожизненно [33,61].

Восполнение дефицита железа при АИГ является сложной задачей, поскольку пероральное железо в условиях ахлоргидрии плохо всасывается из тонкой кишки. Приоритетным считается парентеральное введение препаратов железа, назначаемых однократно или многократно в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению анемий [67].

Обсуждается возможность назначения пероральных препаратов, содержащих аскорбиновую кислоту и двухвалентное железо, уже готовое для всасывания в кишке и не требующее присутствия соляной кислоты желудочного сока. К сожалению, препараты железа (особенно его двухвалентная форма) могут вызвать у пациентов боли в животе, диарею и другие жалобы со стороны ЖКТ, препятствующие длительному их применению. Для улучшенной переносимости разработаны формы препаратов  $Fe^{2+}$  с модифицированным высвобождением, что обеспечивает минимизацию влияния препарата на слизистую оболочку ЖКТ и снижение выраженности диспепсических симптомов.

На российском рынке доступны препараты с модифицированным высвобождением действующих веществ, в состав которых входит железа сульфат (двухвалентное железо), фолиевая кислота 0,8 мг и витамин С (как вспомогательное вещество, препятствующее переходу железа из 2-х валентной в 3-х валентную форму).

Поскольку АИГ является хроническим заболеванием, необходимо регулярно (один раз в 6 месяцев) контролировать показатели обмена железа для раннего выявления недостаточности. Уровень ферритина должен быть не ниже 30 нг/мл [56].

Лечение дефицита витамина D, кальция и других микронутриентов проводится при их выявлении в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Коррекция диспептических жалоб (тошнота, тяжесть в эпигастрии, отрыжка) осуществляется прокинетическими препаратами и нейромодуляторами [43,55,68].

Прокинетические препараты назначаются курсами, длительностью несколько недель. Среди прокинетиков, разрешенных для длительного применения, представленных на российском рынке можно выделить итоприд и акотиамид. Акотиамид - новый прокинетический препарат, являющийся единственным существующим антагонистом пресинаптических мускариновых M1 и M2 рецепторов, а также обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы. Акотиамид выполняет прокинетическую функцию за счет усиления высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний, а также препятствует его расщеплению ацетилхолинэстеразой. Препарат не вызывает удлинения интервала QT и не связан с риском развития нарушений ритма сердца. Кроме того, его сродство к дофаминовым рецепторам является слабым, и об экстрапирамидных побочных эффектах не сообщалось [69-72]. Эффективность акотиамида в сравнении с плацебо в купировании симптомов диспепсии была подтверждена метаанализом 6 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 2429 пациентов [73]. Акотиамид не влияет на результаты дыхательного теста с  $^{13}C$ -мочевинной у пациентов с наличием *Helicobacter pylori* [74]. Акотиамид назначается в дозе 100 мг 3 раза в день, максимальная продолжительность приема составляет 28 недель.

В случае, если пациента беспокоит изжога или боли в эпигастрии применение ИПП при АИГ считается нецелесообразным, поскольку в условиях ахлоргидрии применение ИПП может усугублять гиперплазию ECL-клеток [27,55]. Купирование синдрома избыточного бактериального роста возможно курсовым применением кишечных антибиотиков [75]. Применение ферментных препаратов при АИГ не показано [3].

Дискутабелен вопрос о применении «донаторов» соляной кислоты пациентами с ахлоргидрией с целью купирования диспептических жалоб, коррекции состава микробиоты

желудка, улучшения усвоения микронутриентов. Существуют публикации, показывающие улучшение клинической симптоматики, а также гематологических показателей, снижение уровня гастрина в сыворотке крови на фоне приема бетаина гидрохлорида [76-79]. Требуются дальнейшие исследования, изучающие эффективность и безопасность донаторов соляной кислоты у пациентов с АИГ.

Иммуносупрессивные препараты, стероидные гормоны и биологическая терапия не используются для лечения АИГ. Связано это с большим количеством побочных эффектов данных препаратов, а также с отсутствием достаточного количества клинических исследований. Так, в одном из исследований (в 1973 г) по применению преднизолона у пациентов с АИГ и пернициозной анемией в течение 2 месяцев эффекта от терапии получено не было [3,68]. В другом исследовании (также, проведенном в 1973 г) азатиоприн показал умеренный эффект на восстановление слизистой оболочки при гастрите [80], однако данных пока недостаточно. Следует признать, что исследований, посвященных патогенетической терапии АИГ недостаточно, а работы, изучающие эффективность моноклональных антител, отсутствуют.

Последние годы появились публикации и исследования, свидетельствующие о многообещающих результатах применения L-цистеина (300 мг ежедневно в течение года) в лечении АИГ [55,81]. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения полученных данных.

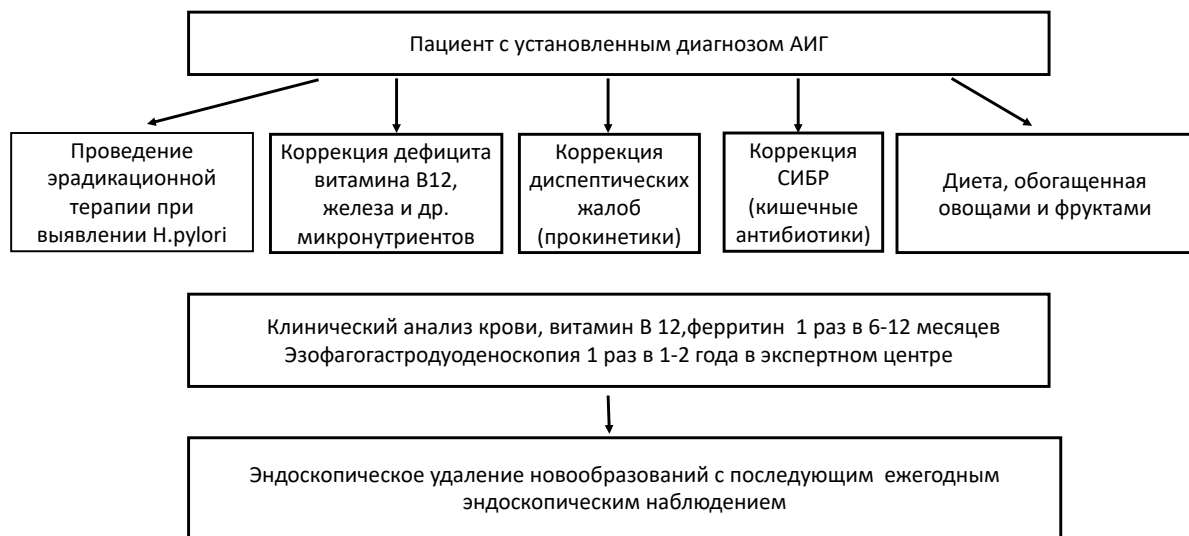


Рисунок 17. Алгоритм лечения и наблюдения АИГ

### Профилактика прогрессирования атрофических изменений при АИГ

Одним из ключевых вопросов, волнующих пациентов при установлении диагноза АИГ, является возможность предотвращения прогрессии атрофических изменений. К сожалению, по сей день отсутствуют медикаментозные препараты, способные остановить или замедлить процесс атрофии эпителия.

Согласно данным крупного исследования, посвященного естественному течению АИГ, с момента установления диагноза до развития атрофии тяжелой степени проходит в среднем около 3 лет [82]. Обратное развитие атрофических изменений при АИГ невозможно. Таким образом, единственной стратегией, позволяющей предотвратить развитие злокачественных новообразований в желудке на фоне АИГ является регулярное

(ежегодное) эндоскопическое наблюдение и своевременное выявление участков дисплазии и НЭО с последующей их эндоскопической резекцией.

Согласно российским рекомендациям по ведению пациентов с гастритом ЭГДС при аутоиммунном гастрите следует проводить с частотой 1 раз в 1-2 года [12,43].

ЭГДС при аутоиммунном гастрите должна сопровождаться тщательным осмотром слизистой оболочки желудка на предмет выявления нейроэндокринных опухолей 1 типа. Небольшие НЭО могут быть удалены эндоскопически. В последующем такие пациенты должны подвергаться эндоскопическому наблюдению с частотой не менее одного раза в год.

Необходимо отметить, что в международном консенсусном документе MAPS II (посвященном ведению пациентов с предраковыми заболеваниями желудка) выделена группа препаратов (ребамипид, растительный препарат молудан), показавших в клинических исследованиях определенную эффективность в отношении профилактики прогрессирования атрофии и кишечной метаплазии и даже в некоторой степени обратного развития данных изменений. Однако, данных по использованию ребамипида у пациентов с аутоиммунным гастритом пока недостаточно [83].

**Практические шаги в диагностике и ведении пациентов с аутоиммунным гастритом и его осложнений [12,42,43].**

1. Пациентам с рефрактерной анемией неуточненной этиологии, родственникам больных с АИГ первой линии родства, пациентам с аутоиммунными заболеваниями (например, аутоиммунный тиреоидит) с целью своевременной диагностики АИГ рекомендовано проведение ЭГДС с биопсией из желудка, серологического исследования для выявления антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Касла, определения уровня гастрина 17, пепсиногена I, пепсиногена II и их соотношения.
2. Пациентам, у которых при проведении ЭГДС, заподозрен АИГ (выявлены признаки атрофии в теле желудка) для подтверждения диагноза рекомендовано проведение биопсии из тела и антрального отдела желудка, а также серологического тестирования для выявления антител к париетальным клеткам желудка и к внутреннему фактору Касла.
3. При установлении диагноза «аутоиммунный гастрит» пациентам необходимо проведение общего анализа крови, определение уровня ферритина, витамина В12 в сыворотке крови для исключения анемии, дефицита железа и витамина В 12.
4. Все пациенты с аутоиммунным гастритом должны быть обязательно протестированы на наличие инфекции *H. pylori*. В случае инфицирования необходимо провести эрадикационную терапию с последующим обязательным контролем ее эффективности (для контроля за эффективностью эрадикации могут использоваться любые тесты, за исключением серологического).
5. Пациенты с АИГ должны быть обследованы для выявления сопутствующих аутоиммунных заболеваний, особенно аутоиммунного тиреоидита.
6. Пациенты с аутоиммунным гастритом должны находиться под эндоскопическим наблюдением: согласно российским рекомендациям по ведению пациентов с

гастритом ЭГДС при аутоиммунном гастрите следует проводить с частотой 1 раз в 1-2 года.

7. ЭГДС при аутоиммунном гастрите должна сопровождаться тщательным осмотром слизистой оболочки желудка на предмет выявления нейроэндокринных опухолей 1 типа. Небольшие НЭО могут быть удалены эндоскопически. В последующем такие пациенты должны подвергаться эндоскопическому наблюдению с частотой не менее одного раза в год.

### Прогноз

При проведении своевременной эрадикации (в случае наличия сопутствующей инфекции *H.pylori*) и регулярном эндоскопическом наблюдении АИГ характеризуется благоприятным прогнозом [1,2,3,22].

### КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Проведена ЭГДС высокого разрешения	(да/нет)
2	Взята биопсия по показаниям при проведении диагностической ЭГДС (по 2 биоптата из тела и антрума)	(да/нет)
3	Проведено тестирование на инфекцию <i>H.pylori</i>	(да/нет)
4	Проведено серологическое тестирование на антитела к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Касла	(да/нет)
5	Проведены общий анализ крови, анализ крови на ферритин, витамин В12	
6	Проведена эрадикационная терапия при положительном результате тестирования на инфекцию <i>H. pylori</i> в качестве этиологического лечения	(да/нет)
7	Проведена терапия препаратами витамина В12	(да/нет)
8	Проведена эндоскопическая резекция единым блоком при обнаружении видимых патологических участков, НЭО	(да/нет)
9	Проведено эндоскопическое наблюдение 1 раз в 1-2 года пациентам с диагностированным АИГ	(да/нет)

## ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с АИГ, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с АИГ в амбулаторных условиях обычно занимается врач-терапевт или гастроэнтеролог с участием других врачей (гематолога, невролога) при необходимости.

Показаниями к плановой госпитализации при АИГ служат выраженная анемия, необходимость проведения эрадикационной терапии *H.pylori* под врачебным контролем, необходимость выполнения эндоскопической резекции НЭО или раннего рака желудка.

## Литература:

1. Rugge M, Genta RM, Malfertheiner P, Dinis-Ribeiro M, El-Serag H, Graham DY, Kuipers EJ, Leung WK, Park JY, Rokkas T, Schulz C, El-Omar EM; RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates. *Gut*. 2024 Feb 23;73(3):407-441. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331164>
2. Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM, De Block C, Hershko C, Di Sabatino A. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jul 9;6(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>
3. Orgler E., Dabsch S., Malfertheiner P., Schulz C. Autoimmune Gastritis: Update and New Perspectives in Therapeutic Management. *Curr. Treat. Options Gastroenterol*. 2023;21:64–77. <https://doi.org/10.1007/s11938-023-00406-4>
4. Song H, Held M, Sandin S, Rautelin H, Eliasson M, Söderberg S, et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.04.001>
5. Massironi S, Zilli A, Elvevi A, Invernizzi P. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective. *Autoimmun Rev*. 2019 Mar;18(3):215-222. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.08.011>
6. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(8-S):100-103. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7919>
7. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, DelleFave G. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001 Oct 15;111(6):439-45. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00883-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00883-x)
8. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, Lahad A. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005 May;90(5):585-95.
9. Bakulina N, Tikhonov S, Malkov V, Vorobyev S, Belyakov I, Peshkova N, Belko E, Syrjänen K. Non-invasive Screening of Autoimmune Atrophic Gastritis in Asymptomatic Subjects by Serological Biomarker Test (GastroPanel®). *Anticancer Res*. 2022 Mar;42(3):1517-1526. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.15624>
10. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 Feb 7;10:19-27. <https://doi.org/10.2147/CEG.S109123>



11. Rugge M, Capelle LG, Cappellesso R, Nitti D, Kuipers EJ. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Apr;27(2):205-23. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.12.007>
12. Драпкина О.М., Кашин С.В., Куваев Р.О., Кайбышева В.О., Крайнова Е.А., Шепель Р.Н., Никонов Е.Л. Современный алгоритм диагностики и ведения пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией желудка. *Профилактическая медицина.* 2023;26(1):7-10.  
Drapkina OM, Kashin SV, Kuvaev RO, Kaibysheva VO, Krainova EA, Shepel RN, Nikonov EL. Modern algorithm of diagnostics and management of patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia of the stomach. *The Russian Journal of Preventive medicine.* 2023;26(1):7-10. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/profmed2023260117>
13. Sjöblom SM, Sipponen P, Miettinen M, Karonen SL, Jrvinen HJ. Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anemia. *Endoscopy.* 1988 Mar;20(2):52-6. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1018130>
14. Kokkola A, Sjöblom SM, Haapiainen R, Sipponen P, Puolakkainen 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 Jan;33(1):88-92. <https://doi.org/10.1080/00365529850166266>
15. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Sougioultzis S, Kaltsas G. Gastric Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Sep;47(3):645-660. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.04.013>
16. Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, Annibale B. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Jul;50(7):856-65. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1010570>
17. Rugge M., Bricca L., Guzzinati S., Sacchi D., Pizzi M., Savarino E., Farinati F., Zorzi M., Fassan M., Dei Tos A.P., et al. Autoimmune gastritis: Long-term natural history in naïve *Helicobacter pylori*-negative patients. *Gut.* 2023;72:30-38. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327827>
18. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, Malfertheiner P, Graham DY, Wong VWS, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG, Ng SC. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017 Aug;153(2):420-429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
19. Terao S, Suzuki S, Yaita H, Kurahara K, Shunto J, Furuta T, Maruyama Y, Ito M, Kamada T, Aoki R, Inoue K, Manabe N, Haruma K. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc.* 2020 Mar;32(3):364-372. <https://doi.org/10.1111/den.13500>
20. Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, Rothenbacher D, Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 May;22(5):821-6. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1343>
21. Fong TL, Dooley CP, Dehesa M, Cohen H, Carmel R, Fitzgibbons PL, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology.* 1991 Feb;100(2):328-32. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90199-u](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90199-u)
22. Бордин Д.С., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Междисциплинарный консенсус Re.Ga.IN.: что нового? Часть 1: дефиниции, *Helicobacter pylori*-ассоциированный и аутоиммунный гастрит. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (2): 54-70. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70> D.S. Bordin, S.I. Mozgovoy, M.A.

- Livzan, O.V. Gaus, I.V. Maev. Interdisciplinary Consensus RE.GA.IN.: What is New? Part I: Definitions, Helicobacter pylori-Associated and Autoimmune Gastritis. Effective pharmacotherapy. 2024; 20 (2): 54–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-54-70>
23. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, van der Zee R, Telford JL, Vandenbroucke-Grauls CM, D'Elis MM, Del Prete G. Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> --adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med.* 2003 Oct 20;198(8):1147-56. <https://doi.org/10.1084/jem.20030530>
  24. Furuta T, Baba S, Yamade M, Uotani T, Kagami T, Suzuki T, Tani S, Hamaya Y, Iwaizumi M, Osawa S, Sugimoto K. High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of H. pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Aug;48(3):370-377. <https://doi.org/10.1111/apt.14849>
  25. Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselsaers N. Helicobacter pylori eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population. *Gut.* 2018 Dec;67(12):2092-2096. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315363>
  26. Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(1):e5784 <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005784>
  27. Pilotto V, Maddalo G, Orlando C, Fassan M, Rugge M, Farinati F, Savarino EV. Objective Evidence of Gastro-Esophageal Reflux Disease is Rare in Patients with Autoimmune Gastritis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021 Mar 13;30(1):30-36. <https://doi.org/10.15403/jgld-3033>
  28. Tenca A, Massironi S, Pugliese D, Consonni D, Mauro A, Cavalcoti F, Franchina M, Spampatti M, Conte D, Penagini R. Gastro-esophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Feb;28(2):274-80. <https://doi.org/10.1111/nmo.12723>
  29. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, Maschler I, Heyd J, Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood.* 2006 Feb 15;107(4):1673-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3534>
  30. Mohamed M, Thio J, Thomas RS, Phillips J. Pernicious anaemia. *BMJ.* 2020 Apr 24;369:m1319. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1319>
  31. Bezwoda W, Charlton R, Bothwell T, Torrance J, Mayet F. The importance of gastric hydrochloric acid in the absorption of nonheme food iron. *J Lab Clin Med.* 1978 Jul;92(1):108-16. PMID: 26726.
  32. Betesh AL, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):9-19. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.097394>
  33. Резолюция совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина В12 в клинической практике». *Профилактическая медицина.* 2023;26(1):109-113. <https://doi.org/10.17116/profmed202326011109> (25)
- Resolution of the Advisory Board "Deficiency/Deficit of vitamin B12 in clinical practice". *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2023;26(1):109-113. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202326011109>
34. Cellini M, Santaguida MG, Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, Centanni M. Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Apr 26;8:92. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00092>



35. Kamada T, Watanabe H, Furuta T, Terao S, Maruyama Y, Kawachi H, Kushima R, Chiba T, Haruma K. Diagnostic criteria and endoscopic and histological findings of autoimmune gastritis in Japan. *J Gastroenterol.* 2023 Mar;58(3):185-195. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01954-9>
36. Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig. Endosc.* 2021;21:14175. <https://doi.org/10.1111/den.14175>
37. Kuvaev R., Kashin S., Kraynova E. A new indicator for autoimmune gastritis by magnifying image-enhanced endoscopy: “glomus-like” lesions of the gastric corpus. *Digestive Endoscopy* 2022; 34 (Suppl. 1):52
38. Iwamuro M, Tanaka T, Kanzaki H, Kawano S, Kawahara Y, Okada H. Two Cases of White Globe Appearance in Autoimmune Atrophic Gastritis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018 Oct 30;2018:7091520. <https://doi.org/10.1155/2018/7091520>. PMID: 30510814
39. Khalaf K, Hui Yee CC, Wang T, Bechara R. White Globe Appearance in Autoimmune Atrophic Gastritis. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2023 Nov 27;7(3):219-220. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwad050>
40. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C, Miglione M, Delle Fave G, Annibale B. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 May;31(9):1042-50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04268.x>
41. Nehme F, Rowe K, Palko W, Tofteland N, Salyers W. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach. *Clin J Gastroenterol.* 2020 Jun;13(3):299-307. <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01074-7>
42. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021 Oct;161(4):1325-1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>
43. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Кононов А.В., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Дехнич Н.И., Кляритская И.Л., Козлов Р.С., Коган Е.А., Королев М.П., Корочанская Н.В., Курилович С.А., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Павлов П.В., Пирогов С.С., Сарсенбаева А.С., Симаненков В.И., Тертычный А.С., Ткачев А.В., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;31(4):70–99. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>  
Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Fedorov ED, Sheptulin AA, Truhmanov AS, Kononov AV, Abdulhakov RA, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Andreev DN, Baranskaya EK, Dekhnich NI, Klyaritskaya IL, Kozlov RS, Kogan EA, Korolev MP, Korochanskaya NV, Kurilovich SA, Livzan MA, Osipenko MF, Pavlov PV, Pirogov SS, Sarsenbaeva AS, Simanenkov VI, Tertychnyj AS, Tkachev AV, Uspenskij YuP, Hlynov IB, Cukanov VV. Clinical recommendations of Russian gastroenterological association and RENDO endoscopic society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii.* 2021; 31(4):70-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>
44. Кирюхин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В., Федоренко А.А., Нагорная Д.П., Маренич Н.С., Лосик Е.А., Юрьева Е.Ю., Лапина Т.Л. Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики. *Российский журнал*

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):58–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69>
- Kiryukhin A.P., Tertychnyy A.S., Pavlov P.V., Fedorenko A.A., Nagornaya D.P., Marenich N.S., Losik E.A., Yuryeva E.Yu., Lapina T.L. Autoimmune Gastritis: Focus on Endoscopic and Morphological Characteristics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):58-69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69>
45. Neumann W.L., Coss E., Rugge M., Genta R.M. Autoimmune atrophic gastritis--pathogenesis, pathology and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10:529–541. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>
46. Wada Y., Nakajima S., Kushima R., Takemura S., Mori N., Hasegawa H., Nakayama T., Mukaisho K.I., Yoshida A., Umamo S., et al. Pyloric, pseudopyloric, and spasmolytic polypeptide-expressing metaplasias in autoimmune gastritis: A case series of 22 Japanese patients. *Virchows Arch.* 2021;479:169–178. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03033-5>
47. Miceli E, Padula D, Lenti MV, Gallia A, Albertini R, Di Stefano M, Klersy C, Corazza GR. A laboratory score in the diagnosis of autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Jan;49(1):e1-5. <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000101>
48. Sugiu K, Kamada T, Ito M, Kaya S, Tanaka A, Kusunoki H, Hata J, Haruma K. Evaluation of an ELISA for detection of anti-parietal cell antibody. *Hepatogastroenterology*. 2006 Jan-Feb;53(67):11-4. PMID: 16506368.
49. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, Tampona M, Zucano A, Antico A, Bizzaro N. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev.* 2010 Dec;10(2):80-3. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.006>
50. Miwata T., Quach D.T., Hiyama T., Aoki R., Le H.M., Tran P.L., et al. Interobserver and intraobserver agreement for gastric mucosa atrophy. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:95. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0327-x>
51. Di Sabatino A, Biagi F, Lenzi M, Frulloni L, Lenti MV, Giuffrida P, Corazza GR. Clinical usefulness of serum antibodies as biomarkers of gastrointestinal and liver diseases. *Dig Liver Dis.* 2017 Sep;49(9):947-956. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.06.010>
52. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И. и др. Хронический аутоиммунный гастрит: факторы риска, клинические проявления и принципы диагностики // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 39. С. 66–73. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-66-73>
- М.А. Livzan, О.В. Gaus, С.И. Mozgovej, N.A. Bodunova, Т.И. Yanova, V.V. Polyakova, Y.V. Embutnieks, D.S. Bordin. Chronic Autoimmune Gastritis: Risk Factors, Clinical Manifestations and Diagnostic Principles. *Effective pharmacotherapy*. 2021. Т. 17. № 39. С. 66–73. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-39-66-73>
53. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Oct;46(7):657-667. <https://doi.org/10.1111/apt.14248>
54. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):1967-73. doi: 10.1200/JCO.2006.10.1535. PMID: 17513802).
55. Rossi RE, Elvevi A, Sciola V, Mandarino FV, Danese S, Invernizzi P, Massironi S. Paradoxical association between dyspepsia and autoimmune chronic atrophic gastritis:

- Insights into mechanisms, pathophysiology, and treatment options. *World J Gastroenterol.* 2023 Jun 21;29(23):3733-3747. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i23.3733>
56. DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 Aug;22(8):1575-1583. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.046>
  57. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol.* 2017 Jan 28;23(4):563-572. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i4.563>
  58. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021 Aug 31;14:17562848211038771. <https://doi.org/10.1177/17562848211038771>
  59. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, Mcdowell I, Goringe A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Family Practice.* 2006;23(3):279-285. <https://doi.org/10.1093/fampra/cml008>
  60. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, Martin-Fernandez J, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, Mariño-Suárez JE, Álvarez-Villalba M, Gómez-Gascón T, González-García I, González-Escobar P, Vargas-Machuca Cabañero C, Noguerol-Álvarez M, García de Blas-González F, Baños-Morras R, Díaz-Laso C, Caballero-Ramírez N, Herrero de-Dios A, Fernández-García R, Herrero-Hernández J, Pose-García B, SevillanoPalmero ML, Mateo-Ruiz C, Medina-Bustillo B, Aguilar-Jiménez M; OB12 Group. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open.* 2020;10(8):e033687. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033687>
  61. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, Molloy AM, Nexo E, Stabler S, Toh BH, Ueland PM, Yajnik C. Vitamin B12 deficiency. *Nature Reviews. Disease Primers.* 2017;3:17040. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
  62. Obeid R. High Plasma Vitamin B12 and Cancer in Human Studies: A Scoping Review to Judge Causality and Alternative Explanations. *Nutrients.* 2022 Oct 25;14(21):4476. <https://doi.org/10.3390/nu14214476>
  63. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, et al. Folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(3): 443– 448. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0532>
  64. Khairan P, Sobue T, Eshak ES, et al. Association of B Vitamins and Methionine Intake with the Risk of Gastric Cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2021; 45(8): 45-51. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-21-0224>
  65. Cheng WW, Wang ZK, Shangguan HF, et al. Are vitamins relevant to cancer risks? A Mendelian randomization investigation. *Nutrition.* 2020; 78: 110870. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110870>
  66. Gomes AP, Ilter D, Low V, Endress JE, et al. Age-induced accumulation of methylmalonic acid promotes tumour progression. *Nature.* 2020; 585(7824): 283-287. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2630-0>
  67. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology.* 2016;2016(1):57–66.
  68. Gomez Cifuentes JD, Sparkman J, Graham DY. Management of upper gastrointestinal symptoms in patients with autoimmune gastritis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2022 Nov 1;38(6):600-606. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000878>
  69. Altan E, Masaoka T, Farré R, et al. Acotiamide, a novel gastroprokinetic for the treatment of patients with functional dyspepsia: postprandial distress syndrome. *Expert Rev*

- Gastroenterol Hepatol. 2012 Sept 6;6 (5):533-544. Therap Adv Gastroenterol. 2017 Sep; 10(9): 689-699.
70. Tack J, Pokrotnieks J, Urbanas G, et al. Long-term safety and efficacy of acotiamide in functional dyspepsia (postprandial distress syndrome)-results from the European phase 3 open-label safety trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 June;30(6):e13284.
  71. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut.* 2012 June;61(6):821-828.
  72. Matsueda K, Hongo M, Ushijima S, et al. A long-term study of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results from an open-label phase III trial in Japan on efficacy, safety and pattern of administration. *Digestion.* 2011;84(4):261-268.
  73. Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, Khanna R, Leontiadis GI, Moayyedi P. Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 18;10(10):CD009431. doi: 10.1002/14651858.CD009431.pub3.
  74. Mizukami K, Katsuta M, Okamoto K, Fukuda K, Ogawa R, Kawahara Y, Hirashita Y, Sato Y, Fukuda M, Okimoto T, Kodama M, Fujioka T, Murakami K. Influence of acotiamide on <sup>13</sup>C-urea breath test for *Helicobacter pylori* diagnosis. *J Clin Biochem Nutr.* 2020 Nov;67(3):332-337. doi: 10.3164/jcfn.20-17. Epub 2020 Jun 30. PMID: 33293776; PMCID: PMC7705081.
  75. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):604-616. <https://doi.org/10.1111/apt.13928>
  76. Taylor L, McCaddon A, Wolffenbuttel BHR. Creating a Framework for Treating Autoimmune Gastritis-The Case for Replacing Lost Acid. *Nutrients.* 2024 Feb 27;16(5):662. <https://doi.org/10.3390/nu16050662>
  77. Guilliams T.G., Drake L.E. Meal-Time Supplementation with Betaine HCl for Functional Hypochlorhydria: What Is the Evidence? *Integr. Med. Clin. J.* 2020;19:32–36.
  78. Yago M.A.R., Frymoyer A.R., Smelick G.S., Frassetto L.A., Budha N.R., Dresser M.J., Ware J.A., Benet L.Z. Gastric Re-Acidification with Betaine HCl in Healthy Volunteers with Rabeprazole-Induced Hypochlorhydria. *Mol. Pharm.* 2013;10:4032–4037. <https://doi.org/10.1021/mp4003738>
  79. Forssmann K., Meier L., Uehleke B., Breuer C., Stange R. A Non-Interventional, Observational Study of a Fixed Combination of Pepsin and Amino Acid Hydrochloride in Patients with Functional Dyspepsia. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:123. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0675-9>
  80. Jorge AD, Sanchez D. The effect of azathioprine on gastric mucosal histology and acid secretion in chronic gastritis. *Gut.* 1973 Feb;14(2):104-6. <https://doi.org/10.1136/gut.14.2.104>
  81. Di Mario F, Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Landi S, Grillo S, Franzoni L, Russo M, Brandimarte G, Tursi A, Crafa P. Improvement of Symptoms in Patients Affected by Chronic Atrophic Gastritis Using L-Cysteine (Acetium®). *Dig Dis.* 2023;41(2):198-205. <https://doi.org/10.1159/000528168>.
  82. Miceli E, Vanoli A, Lenti MV, Klersy C, Di Stefano M, Luinetti O, Caccia Dominioni C, Pisati M, Staiani M, Gentile A, Capuano F, Arpa G, Paulli M, Corazza GR, Di Sabatino A. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Dec;50(11-12):1172-1180. <https://doi.org/10.1111/apt.15540>
  83. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G., Garrido M., Kikuste I., Megraud F., Matysiak-Budnik T., et al. Management of Epithelial Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group



- (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) Guideline Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51:365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>
84. Herrmann W , Obeid R , Schorr H , et al . The usefulness of holotranscobalamin in predicting vitamin B12 status in different clinical settings. *Curr Drug Metab* 2005;6:47–53. doi:10.2174/1389200052997384
85. Sobczyńska-Malefora, A., Delvin, E., McCaddon, A., Ahmadi, K. R., & Harrington, D. J. (2021). Vitamin B<sub>12</sub> status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency – clinical and laboratory pitfalls . *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58(6), 399–429. <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1885339>
86. Harrington D. J. (2017). Laboratory assessment of vitamin B12 status. *Journal of clinical pathology*, 70(2), 168–173. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203502>
87. Kim, J., Kim, H., Roh, H., & Kwon, Y. (2018). Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Archives of pharmacal research*, 41(4), 372–383. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1016-4>
88. Herrmann, W., & Obeid, R. (2013). Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. *European journal of clinical investigation*, 43(3), 231–237. <https://doi.org/10.1111/eci.12034>
89. Molloy, A. M., Pangilinan, F., Mills, J. L., Shane, B., O'Neill, M. B., McGaughey, D. M., Velkova, A., Abaan, H. O., Ueland, P. M., McNulty, H., Ward, M., Strain, J. J., Cunningham, C., Casey, M., Cropp, C. D., Kim, Y., Bailey-Wilson, J. E., Wilson, A. F., & Brody, L. C. (2016). A Common Polymorphism in HIBCH Influences Methylmalonic Acid Concentrations in Blood Independently of Cobalamin. *American journal of human genetics*, 98(5), 869–882. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.005>
90. Iqbal, N., Azar, D., Yun, Y. M., Ghausi, O., Ix, J., & Fitzgerald, R. L. (2013). Serum methylmalonic acid and holotranscobalamin-II as markers for vitamin B12 deficiency in end-stage renal disease patients. *Annals of clinical and laboratory science*, 43(3), 243–249.
91. Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 Mar 6. (NICE Clinical Guidelines, No. 239.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603366/>
92. Taylor L, McCaddon A. Wolffenbuttel B.H. R. Creating a Framework for Treating Autoimmune Gastritis—The Case for Replacing Lost Acid. *Nutrients* 2024, 16(5), 662; <https://doi.org/10.3390/nu16050662>
93. Gröber U., Kisters K., Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12-underestimated neurological significance. *Nutrients*. 2013; 5: 5031-5045. <https://doi.org/10.3390/nu5125031>

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

<https://GastroScan.ru/literature/>



Российское общество профилактики неинфекционных  
заболеваний

2024

