

Аутоиммунный гастрит

Е.Ю. Плотникова, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

Резюме

Диагностика аутоиммунного гастрита (АИГ) часто затруднена из-за отсутствия типичных симптомов. Клинические рекомендации отсутствуют, что приводит к неадекватному лечению и плохому скринингу новообразований желудка. Данная работа представляет собой обзор текущих вариантов лечения и направлена на повышение осведомленности об этом заболевании. Также в работе приводится клинический случай развернутого течения АИГ со всеми осложнениями. Аутоиммунный гастрит в основном рассматривается как заболевание пожилых людей с дефицитом витамина B_{12} и пернициозной анемией. Сегодня признано, что АИГ обнаруживается с одинаковой распространенностью во всех возрастных группах, при этом частым признаком является дефицит железа. Традиционная терапия состоит из адекватного приема препаратов железа и витамина B_{12} , а также симптоматических подходов. Сопутствующий риск аденокарциномы желудка и нейроэндокринных опухолей желудка требует регулярного эндоскопического наблюдения. В настоящее время разрабатываются новые методы лечения, направленные на снижение атрофии желудка и риска развития новообразований. Таким образом, лечение аутоиммунного гастрита должно быть направлено на оптимизацию восполнения дефицитов витаминов и макроэлементов, симптоматическую терапию, улучшающую качество жизни, и включать меры по профилактике новообразований. Клинические исследования должны быть посвящены возможности препятствовать воспалительному процессу и прогрессированию АИГ. Автор статьи предлагает применять для симптоматической и патогенетической терапии препараты итоприда гидрохлорид и ребамипид. На сегодняшний день перед гастроэнтерологами стоит задача по разработке отечественных рекомендаций по ведению и интервалам эндоскопического скрининга пациентов с АИГ.

Ключевые слова: атрофический гастрит, пернициозная анемия, железodefицитное состояние, диспепсия, нейроэндокринные опухоли желудка, итоприда гидрохлорид, ребамипид

Для цитирования: Плотникова ЕЮ. Аутоиммунный гастрит. *Медицинский совет*. 2023;17(23):157–167. <https://doi.org/10.21518/ms2023-467>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Autoimmune gastritis

Ekaterina Yu. Plotnikova, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Diagnosis of autoimmune gastritis (AIG) is often challenging because of the absence of typical symptoms. Clinical guidelines are lacking, which results in inadequate treatment and poor cancer screening. This work presents an overview of current management options and aims at raising awareness for this disease. The paper also describes a clinical case of the full-scale course of AIG with all its complications. Autoimmune gastritis is mostly considered as a disease of elderly with vitamin B_{12} deficiency and pernicious anaemia. Today it is recognized that AIG is found with a similar prevalence in all age groups, with iron deficiency being a frequent symptom. Conventional therapy consists of adequate iron and vitamin B_{12} supplementation, as well as symptomatic approaches. The associated risk for gastric adenocarcinoma and gastric neuroendocrine tumours requires regular endoscopic follow-up. New treatments aiming to reduce gastric atrophy and cancer risk are currently under development. Thus, treatment of autoimmune gastritis should focus on optimizing supplementation of vitamin and macronutrient deficiencies, symptomatic therapy that improves quality of life, and include cancer prevention measures. Clinical studies should address the possibility to arrest the inflammation process and to prevent progression of AIG. The author of the article suggests that itopride hydrochloride and rebamipide will be used for symptomatic and pathogenetic therapy. The problem facing gastroenterologists today is to develop domestic guidelines for the management and screening endoscopic intervals of patients with AIG.

Keywords: atrophic gastritis, pernicious anemia, iron deficiency, dyspepsia, gastric neuroendocrine tumours, itopride hydrochloride, rebamipide

For citation: Plotnikova EYu. Autoimmune gastritis. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(23):157–167. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-467>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный гастрит (АИГ) характеризуется хроническим воспалением дна и тела желудка вследствие аутоиммунного поражения кислотопродуцирующих клеток, т. к. аутоиммунная реакция при АИГ нацелена непосредственно на париетальные клетки [1, 2]. Очень важно отметить, что хронический атрофический гастрит (ХАГ) не является синонимом АИГ, т. к. атрофия слизистой оболочки выступает конечным результатом хронического воспалительного заболевания независимо от этиологии, которым в основном является хеликобактерный гастрит или АИГ. В отличие от гастрита, вызванного *Helicobacter pylori*, стресса или лекарств, при АИГ воспаление и постоянная атрофия ограничиваются телом и дном. Париетальные клетки представляют собой эпителиальные клетки, расположенные в железах тела и дна желудка (но не в антральном отделе), и продуцируют соляную кислоту и внутренний фактор. Выработка кислоты в желудке в основном регулируется желудочной H^+/K^+-ATP азой [3]. В частности, антитела против париетальных клеток (РСА) распознают субъединицу протонной помпы H^+/K^+-ATP азу, расположенную на париетальных клетках, что приводит к гибели этих клеток и в конечном итоге к атрофии всей окружающей слизистой оболочки. Наряду с разрушением париетальных клеток снижается секреция кислоты, что приводит к гипохлоргидрии, сменяющейся ахлоргидрией [4]. Как следствие, возникают нарушения пищеварения, бактериальные изменения в желудке и тонкой кишке, дефицит железа, а также витамина B_{12} из-за нарушения синтеза внутреннего фактора Кастла (белок, связывающий витамин B_{12} , поступает с пищей и переводит его в усвояемую форму) [5, 6]. Еще в 1909 г. Фабер описал «ахилию желудка» как основную причину дефицита железа [7]. После этого его долгое время игнорировали, пока в конце прошлого тысячелетия несколько авторов не обратились к вопросу дефицита железа при АИГ в своих исследованиях [8, 9]. Несмотря на то что дефицит железа является наиболее распространенным осложнением АИГ, это заболевание исторически наиболее известно пернициозной анемией с основным дефицитом витамина B_{12} , который возникает намного позже манифестации АИГ [5].

Helicobacter pylori тоже обсуждалась как триггер для АИГ из-за молекулярной мимикрии между антигенами *H. pylori* и H^+/K^+-ATP азой желудка. Хотя этот вопрос изучался в нескольких исследованиях, роль *Helicobacter pylori* в патогенезе остается неясной [10, 11].

Распространенность АИГ оценивается в диапазоне от 0,5 до 4,5% во всем мире, поражая преимущественно женщин [1, 12]. Однако эпидемиологических данных мало, а некоторые более поздние исследования оценивают популяционную распространенность до 7,8–19,5% [4, 13]. Поскольку желудочно-кишечные симптомы обычно неспецифичны и слабо выражены, АИГ зачастую очень сложно заподозрить. Особенно у молодых женщин с железодефицитной анемией АИГ часто может быть упущен из виду – текущие рекомендации при

желудочно-кишечной оценке железодефицитной анемии не рекомендуют проводить скрининг на АИГ у женщин в пременопаузе, что способствует низкой частоте его выявления [14]. Чтобы предоставить рекомендации по лечению в этом обзоре, сначала необходимо уточнить клинические проявления и диагностику для увеличения частоты обнаружения АИГ.

Дефицит железа широко распространен при АИГ, при этом 25–50% пациентов страдают микроцитарной гипохромной анемией из-за неэффективной резорбции железа [1, 4, 9]. Физиологически 50% нашего ежедневного потребления железа поглощается в виде негемового железа и должно быть восстановлено до его двухвалентной формы (Fe^{2+}), чтобы быть биологически доступным [15]. Эта химическая реакция в основном протекает при низкой pH, поэтому при АИГ нарушена абсорбция железа [16, 17]. Нарушения желудочной секреции хорошо описаны у пациентов с АИГ [2, 7]. Помимо отсутствия желудочной кислоты, для усвоения железа также важна аскорбиновая кислота. Было обнаружено, что количество аскорбиновой кислоты уменьшается при АИГ, т. к. она разрушается при более высоком pH желудка [18]. С другой стороны, пищевое железо (трехвалентное и двухвалентное) обычно связано с белками и должно высвобождаться для усвоения. Для этого процесса необходима желудочная кислота. J Cook et al. оценили всасывание негемового железа из пищи у контрольной группы по сравнению с пациентами с АИГ и обнаружили снижение усвоения железа (19,8% против 35%) [19]. С. Hershko изучал в подгруппе пациентов влияние добавления желудочного сока к тестируемой пище на всасывание железа: было обнаружено увеличение поглощения железа более чем в два раза, тогда как нейтрализованный желудочный сок не изменял всасывание железа [9]. Точно так же пациенты с АИГ были невосприимчивы к пероральной терапии препаратами железа [20]. Таким образом, снижение усвоения неорганического железа, нарушение расщепления белковожелезистых комплексов в результате дефицита желудочной кислоты и снижение уровня аскорбиновой кислоты являются вероятными причинами развития дефицита железа при АИГ.

Пернициозная анемия обычно возникает на более поздних стадиях течения заболевания и проявляется в виде гиперхромной макроцитарной анемии и неврологической симптоматики. В прошлом АИГ и пернициозная анемия часто использовались как взаимозаменяемые термины, хотя пернициозная анемия встречается только у 15–20% пациентов с АИГ. Дефицит витамина B_{12} возникает из-за потери не только внутреннего фактора, продуцируемого париетальными клетками, но и желудочной кислоты, которая высвобождает витамин B_{12} из пищевых источников. Обычно позднее возникновение дефицита витамина B_{12} можно объяснить его низкой суточной потребностью (2–3 мкг в день) по сравнению с большим запасом витамина B_{12} (2–5 мг) в организме, которого может хватить на годы [3]. Хотя АИГ ухудшает усвоение как железа, так и витамина B_{12} , дефицит железа будет обнаруживаться в более молодом

возрасте и за много лет до развития пернициозной анемии [21], т. к. у фертильных женщин менструальная кровопотеря и беременность являются дополнительным бременем к метаболизму железа. Это подтверждается результатами нескольких эпидемиологических исследований [5, 8, 9, 20].

Клинические проявления АИГ. Симптомы АИГ необходимо дифференцировать с другими схожими заболеваниями (табл.) [22].

В отличие от других типов гастрита симптомы, связанные с АИГ, такие как, например, боль в животе, не являются ведущими; кроме того, у пациентов с АИГ отсутствует риск развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Сама по себе ахлоргидрия приводит к таким симптомам, как замедленное опорожнение желудка, избыточный бактериальный рост в желудке и тонкой кишке, увеличивается инфекционная заболеваемость желудочно-кишечного тракта, например колитом *Clostridium difficile*. Несколько механизмов задействованы и способствуют желудочно-кишечным симптомам при АИГ. Часто наблюдаются симптомы со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, сходные с синдромом раздраженного кишечника (СРК), такие как вздутие живота и нарушение транзита по толстой кишке, что объясняется измененным желудочно-кишечным микробиомом при АИГ [23]. Недавний интересный анализ в Италии показал, что около 56% пациентов с АИГ жалуются на желудочно-кишечные симптомы, из которых 70% имеют симптомы только в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Постпрандиальная дистресс-подобная диспепсия была наиболее распространенной жалобой, от которой страдали около 60% пациентов, далее следовали рефлюксоподобные симптомы и боль в эпигастрии. Также сообщалось о симптомах со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, таких как боль в животе, запор и диарея [24].

Симптомы дефицита железа включают утомляемость, синдром беспокойных ног, ломкость ногтей, выпадение волос, нарушение иммунной функции

и ухудшение заживления ран. Анемия (независимо от этиологии) приводит к одышке, головокружению, тахикардии, дурноте и снижению когнитивных и физических функций. Во время беременности такая анемия может привести к неблагоприятному исходу с преждевременными родами или недостаточному весу новорожденных. Очень типичной для АИГ является невосприимчивость к пероральной терапии препаратами железа. А длительный дефицит витамина B_{12} приводит к дегенерации центральных и периферических нервов, поскольку синтез сукцинилкоэнзима А, необходимого для миелинизации нервных стволов, зависит от наличия витамина B_{12} . Иногда необратимые симптомы дефицита витамина B_{12} могут приводить к тяжелым нарушениям, таким как периферическая полинейропатия, парестезии, когнитивные нарушения и психологические расстройства вплоть до психоза [25].

Висцеральная гиперчувствительность является важным предполагаемым патогенетическим механизмом и сопровождается диспепсией у пациентов с АИГ. Более того, у пациентов с АИГ значительно снижены уровни некоторых желудочно-кишечных гормонов, таких как мотилин и грелин, которые определяют потенциальную роль в задержке опорожнения желудка и нарушении вегетативных функций [26].

Поскольку АИГ связан с другими аутоиммунными заболеваниями, такие симптомы, как утомляемость, также могут быть связаны с гипофункцией щитовидной железы при наличии аутоиммунного тиреоидита (болезнь Хашимото), с которым АИГ коморбиден до ~35%. Поэтому пациентов с диагностированным АИГ следует обследовать на наличие заболеваний щитовидной железы [27, 28]. Женщины имеют более высокую распространенность АИГ по сравнению с мужчинами. В отличие от *H. pylori*-ассоциированного гастрита расовые и этнические различия при АИГ невыражены [1]. Реже обнаруживают диабет 1-го типа или болезнь Аддисона, их следует принимать во внимание, если симптомы сохраняются после лечения [29, 30].

● **Таблица.** Симптомы при АИГ, железодефицитной анемии и дефиците витамина B_{12} [22]

● **Table.** Symptoms of AIG, iron deficiency anaemia and vitamin B_{12} deficiency [22]

Железодефицитная анемия	Дефицит витамина B_{12} (± анемия)	Аутоиммунный гастрит
Усталость	Усталость	Симптомы дефицита железа и/или витамина B_{12}
Одышка	Одышка	Постпрандиальная диспепсия, полнота
Слабость	Слабость	Рефлюксоподобные симптомы
Нарушение физической и когнитивной функции	Нарушение физической и когнитивной функции	Боли в эпигастриальной области
Синдром беспокойных ног	Периферическая полинейропатия, парестезии	Вздутие живота
Выпадение волос	Миелопатия	Нарушение толстокишечного транзита (диарея и/или запор)
Ломкие ногти	Спинальная атакия	Боль внизу живота
	Психологические нарушения (например, депрессия, психоз)	
	Глоссит, диарея, мальабсорбция	

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА

Пациентов с дефицитом железа, анемией и/или неспецифическими желудочно-кишечными симптомами следует обследовать на наличие АИГ.

Лабораторное обследование должно включать анализ крови, статус железа (ферритин, трансферрин, насыщение трансферрина), уровень витамина B_{12} и специфические серологические маркеры АИГ – антитела к париетальным клеткам (PCA), антитела к внутреннему фактору (IFA) и гастрин. Согласно исследованию E. Lahner, включавшему 165 пациентов с гистологически подтвержденным АИГ, у 81% пациентов были положительные PCA, тогда как около 10% пациентов с диспепсией или дефицитом железа были ложноположительными [31]. При ретроспективном анализе пациентов с дефицитом железа неизвестной этиологии уровни PCA с пороговым значением > 100 ЕД/мл оказались высокоспецифичными (98%) и чувствительными (93%) для диагностики АИГ [32]. IFA гораздо реже встречаются у пациентов с АИГ, с распространенностью 27%, они могут быть положительными в сочетании или без PCA. Антитела к внутреннему фактору оказались более специфичными, чем PCA, однако их чувствительность, очень низкая в начале заболевания, повышается по мере прогрессирования заболевания [31]. Было предложено для диагностики АИГ оценивать сочетание PCA и антител к внутреннему фактору [31] с антителами против *Helicobacter pylori* и сывороточным гастрином [33]. PCA продемонстрировал тенденцию к увеличению с течением времени с последующим снижением, что, вероятно, связано с разрушением органа-мишени при прогрессировании заболевания, такой же эффект наблюдается при других аутоиммунных заболеваниях [34, 35]. Кроме того, эти специфические аутоантитела могут предшествовать клиническим симптомам на несколько лет, как показано при некоторых других аутоиммунных заболеваниях [36–38].

Уровень гастрин-17 повышается в зависимости от степени атрофии, поскольку гастрин-17 является ключевым триггером производства кислоты. Кроме того, определение пепсиногена I (секретируемого слизистой оболочкой тела желудка) и пепсиногена II (секретируемого слизистой

оболочкой антрального отдела) может быть полезным для неинвазивной градации атрофии, поскольку уровень пепсиногена I отчетливо снижается при атрофии слизистой тела желудка, в то время как пепсиноген II остается неизменным. Таким образом, низкое соотношение пепсиногена I : II является индикатором атрофии. Гастрин-17, пепсиноген I и пепсиноген II вместе с антителами к *H. pylori* были включены в панель маркеров (GastroPanel™), которая используется для неинвазивной диагностики атрофического гастрита и инфекции *H. pylori* у пациентов с диспепсией [32]. Уровни гастрин-17 и пепсиногена не являются специфическими для диагностики АИГ, но предсказывают уровень атрофии. У пациентов с диспепсией без каких-либо изменений этих серологических маркеров АИГ маловероятен [39].

В некоторых случаях *H. pylori* может выявляться при АИГ, что делает невозможным точную диагностику АИГ. До сих пор не полностью понятно, может ли *H. pylori* индуцировать АИГ у восприимчивых людей и как одновременное появление влияет на течение заболевания. Тем не менее эрадикация *H. pylori* показана, а у лиц с подозрением на сопутствующий АИГ следует провести повторное обследование через 3–6 мес. после эрадикации [40].

Измерение кислотности желудочного сока может быть полезным для диагностики ранних стадий АИГ, когда гистологические изменения минимальны, но уже присутствует гипо- или ахлогидрия [41]. Эндоскопический забор желудочного секрета после стимуляции гастрином и дальнейшее определение концентрации ионов водорода путем титрования являются точными, но также трудоемкими и требуют специального технического оборудования [42]. Необходимы дальнейшие исследования для проверки эффективности и пользы измерения pH или кислотности желудка при АИГ. По мнению автора, суточное мониторирование желудочной pH в режиме реального времени прибором «Гастроскан» – малоинвазивный и удобный метод для исследования желудочной секреции у пациентов с АИГ, но не всегда доступен из-за отсутствия диагностического оборудования¹.

Золотым стандартом диагностики АИГ является gastroscopia (рис. 1, 2) с биопсией из антрального отдела и тела

¹ <https://www.gastroscan.ru>.

● **Рисунок 1.** Эндоскопическая картина аутоиммунного гастрита [22]

● **Figure 1.** Endoscopic picture of autoimmune gastritis [22]



А – начальная атрофия тела желудка; В – слизистая оболочка желудка, псевдополипы в теле и дне желудка

● **Рисунок 2.** Эндоскопическая картина аутоиммунного гастрита, атрофия с бледностью слизистой за счет истончения [4]

● **Figure 2.** Endoscopic picture of autoimmune gastritis, atrophy with pale mucosa due to thinning [4]



желудка с типичными гистологическими данными [43]. Эндоскопическая картина АИГ может не отличаться от здоровой ситуации на ранних стадиях заболевания; тем не менее с возрастающей потерей кислотопродуцирующих клеток слизистой оболочки могут наблюдаться псевдополипы, которые имитируют относительно нормальную слизистую оболочку на фоне окружающей атрофии [44]. Если присутствует обширная атрофия, морщинистые складки уплощены, могут быть видны подслизистые сосуды, а также могут присутствовать псевдополипы или полипы (гиперпластические или аденоматозные) [45].

Типичные гистологические данные меняются в течение болезни. Гистологически атрофию следует оценивать с использованием системы подсчета очков Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA), начиная от стадии 0 (нет атрофии) до IV (тяжелая атрофия). OLGA позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от их риска неоплазии желудка и, таким образом, может помочь выявить пациентов с риском АИГ [46]. На ранних стадиях обнаруживается лимфоцитарная и плазмноклеточная инфильтрация слизистой оболочки желудка, в основном многоочаговая с акцентом в более глубокой, железистой части [47]. Фундальные железы могут быть разрушены фрагмен-

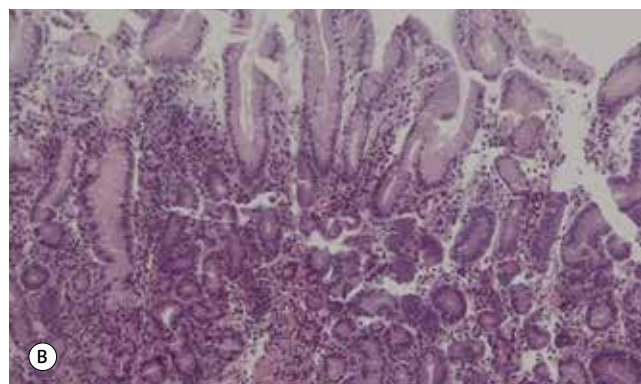
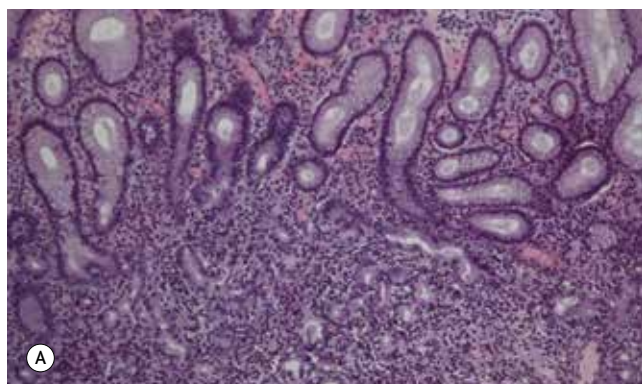
тарно, а париетальные клетки имеют псевдогипертрофические изменения. Поскольку эти признаки неспецифичны, патологоанатомы могут неправильно интерпретировать результаты, не зная сывороточных маркеров, таких как PCA. В исследовании М. Pittman в качестве ранних неспецифических изменений были обнаружены метаплазия, полнослойное хроническое воспаление и/или деструкция фундальных желез [48]. Более того, гиперплазия эндокринных клеток является ранней находкой при АИГ [45]. При прогрессировании заболевания обнаруживают диффузную лимфоплазматическую инфильтрацию собственной пластинки с выраженной атрофией фундальных желез. Развивается кишечная метаплазия. Конечная стадия заболевания определяется отчетливым уменьшением или полной потерей пищеварительных желез; кроме того, могут быть обнаружены псевдополипы или гиперпластические полипы, а также панкреатическая и/или кишечная метаплазия. Воспалительная реакция уменьшается по сравнению с более ранними стадиями заболевания (рис. 3). Иммуногистохимическое окрашивание G-клеток (гастрин) может помочь определить место биопсии, поскольку диагноз «АИГ» можно поставить только на основании биопсии тела или дна желудка [2].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка М. 1975 года рождения при обращении к гастроэнтерологу жаловалась на постоянный кислый с металлическим оттенком привкус во рту, отечность и жжение языка, периодическую тяжесть в эпигастрии после приема пищи. Склонность к запорам. Считает себя больной после перенесенной инфекции COVID-19 с марта 2020 г. Лечилась самостоятельно – полоскала рот настоем ромашки, меняла пасты для зубов. Из объективного осмотра – ИМТ 17,8 кг/м², бледность и сухость кожных покровов, ломкость волос и ногтей. Асимметричность языка из-за его пастозности, сглаженность сосочкового слоя, малиновый цвет по периферии («кардинальский язык»), отпечатки зубов на боковых поверхностях языка. По органам и системам без видимой патологии. В лабораторных данных – нижняя граница нормы гемоглобина, незначительная лимфопения, низкий уровень $V_{12} < 125$ пмоль/л

● **Рисунок 3.** Гистологическая картина терминальной стадии аутоиммунного гастрита (окраска гематоксилином и эозином, ×200) [22]

● **Figure 3.** Histologic picture of end stage autoimmune gastritis (hematoxylin and eosin staining, ×200) [22]



А – полная потеря париетальных клеток с умеренными воспалительными клетками, состоящими в основном из мононуклеарных клеток, но также и из эозинофильных гранулоцитов;
В – ямки и тела желез с полной потерей париетальных клеток и только дискретной воспалительной реакцией

и сывороточного железа – 8,22 мкмоль/л, высокий титр антител к париетальным клеткам – 576,1 Ед/мл (норма < 5,6 Ед/мл), также повышены антитела к тиреопероксидазе – 467,0 МЕ/мл (норма < 5,6 МЕ/мл) и тиреотропный гормон – 5,29 мЕд/л. Дыхательный C^{13} -уреазный тест на *H. pylori* – отрицательный. Гастропанель – пепсиноген I снижен < 10 мг/л, пепсиноген II в пределах нормы, гастрин-17 повышен > 31 пмоль/л. Результаты данного обследования указывают на атрофическое поражение тела желудка, секреторная функция желудка снижена.

Эндоскопическое исследование: признаки аутоиммунного гастрита («обратная» атрофия 0–4 по Кимура – Такемото) – слизистая оболочка тела желудка истончена, выражен подслизистый сосудистый рисунок, в средней трети желудка визуализируется подслизистое? эпителиальное? образование тела желудка (рис. 4). Взята биопсия по протоколу OLGA. Гистологическое заключение: антральный отдел – неактивный умеренно атрофический гастрит, Нр (-); угол желудка – хронический неактивный умеренно атрофический гастрит с очаговой фавеолярной гиперплазией; средняя треть желудка – хронический неактивный умеренно атрофический гастрит тела с тонко- и толстокишечной метаплазией; малая и большая кривизна – хронический неактивный

умеренно атрофический гастрит с толстокишечной псевдопилорической метаплазией. Антитела к париетальным клеткам желудка, IgG + F + M – 1 : 320 (норма < 1:40). Все гистологические данные соответствуют изменениям при аутоиммунном гастрите. Для уточнения размеров и локализации подслизистого образования рекомендована эндосонография. Для исключения гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST) рекомендуется иммуногистохимическое исследование.

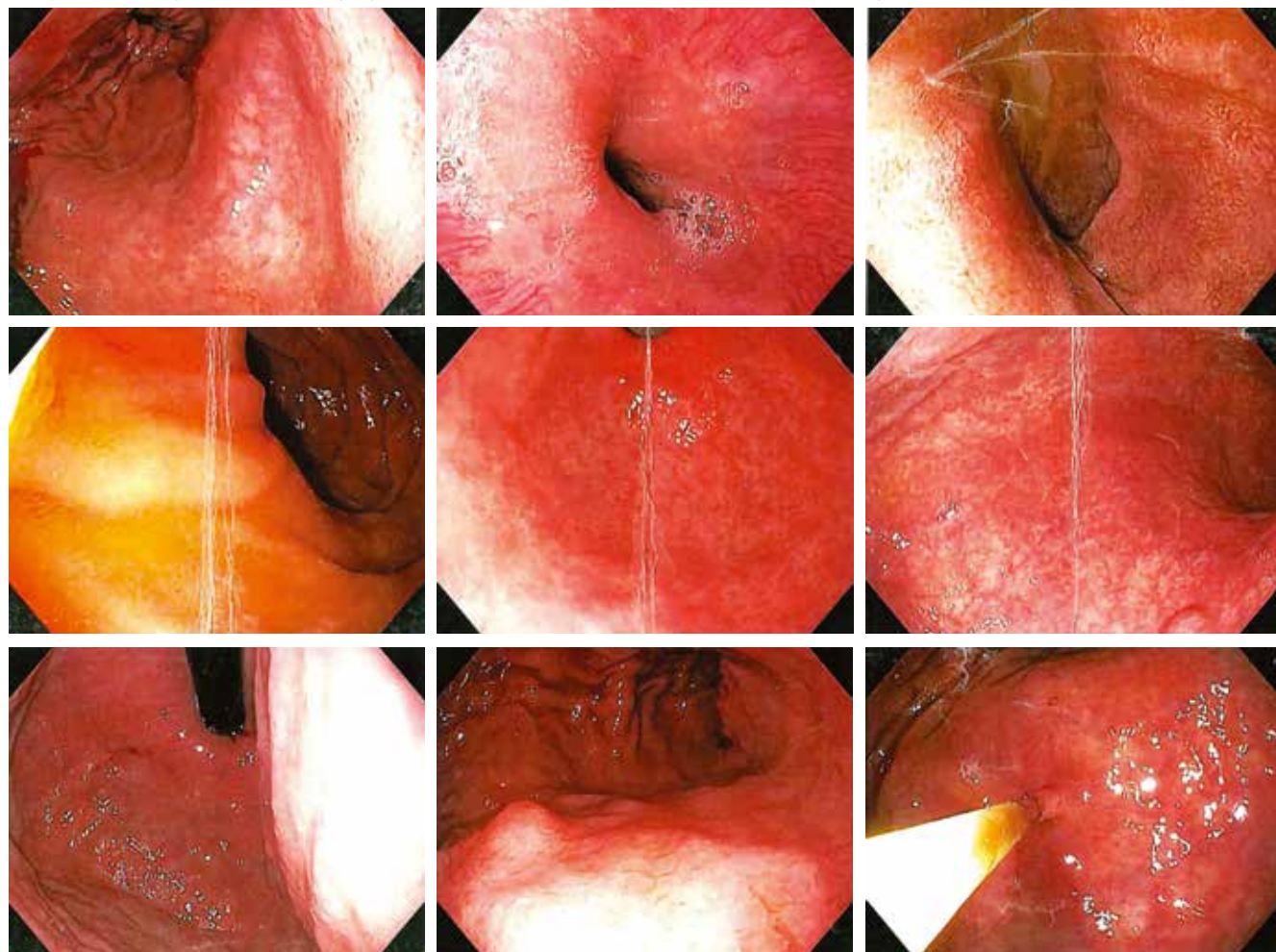
Эндосонография. Эндоскопические признаки подслизистого образования с/3 желудка. Эхо-признаки подслизистого образования миогенного происхождения, больше данных за лейомиому. Данная картина выявлена также при рентгенологическом исследовании желудка. При денситометрии выявлена остеопения.

АУТОИММУННЫЙ ГАСТРИТ И РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ

У пациентов с АИГ повышен риск развития опухолей в хронически воспаленных тканях. Профессор Р. Correa еще в 1988 г. описал возможный путь развития рака желудка (Correa Hypothesis/pathway): хроническое воспаление приводит к атрофии слизистой желудка, за которой в дальнейшем следует кишечная метаплазия и далее

● **Рисунок 4.** Эндоскопическая пациентки М. Эндоскопические признаки аутоиммунного гастрита

● **Figure 4.** Endogastrosopic imaging of patient M. Endoscopic features of autoimmune gastritis



дисплазия, которые являются предопухолевыми поражениями. Неизвестные генетические, метаболические или экологические триггеры приводят к формированию аденокарциномы, которая также типична для рака толстой кишки [49, 50]. Пациенты с АИГ с преобладающей атрофией тела желудка также подвержены повышенному риску возникновения нейроэндокринных опухолей (НЭО) GI-типа по классификации G-NET ВОЗ 2017 г. [51, 52] Эти опухоли развиваются как следствие потери париетальных клеток, что приводит к снижению секреции желудочного сока, последующей стойкой гипергастринемии и гиперплазии энтерохромаффиноподобных клеток (ECL), а далее в небольшом проценте случаев к дисплазии ECL и НЭО желудка. На основании продольных когортных исследований частота НЭО желудка GI-типа у пациентов с хроническим АГ оценивается как 0,4–0,7% в год [53–56]. Хотя это редкая причина (<1%) неоплазии желудка, у 50% пациентов с карциноидными опухолями желудка имеется пернициозная анемия [57–59].

Состав желудочной микробиоты при АИГ также стал горячей темой в последние годы. В. Parsons et al. наблюдали большую бактериальную обсемененность и относительно более высокое микробное разнообразие в АИГ по сравнению с нормальным желудком [23]. Тестирование культуры выявило высокую распространенность *Klebsiella pneumoniae* и α -*Streptococcus* у пациентов с АИГ [59], в то время как секвенирование 16S рПНК продемонстрировало значительно более высокие концентрации *Streptococcus*, *Selenomonas*, *Granulicatella* и *Bacillus* у пациентов с АИГ [60]. Хотя состав желудочной микробиоты еще недостаточно тщательно исследован, эти данные проливают свет на возможные механизмы канцерогенеза желудка при АИГ.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

В настоящее время не существует этиотропного лечения АИГ. Однако следует принять меры для облегчения сопутствующих симптомов. К ним относятся скрининг и восполнение дефицита железа и витамина В₁₂, а также лечение неспецифических желудочно-кишечных симптомов. Кроме того, хронический атрофический гастрит как следствие АИГ подразумевает повышенный риск злокачественных новообразований желудка, особенно нейроэндокринных опухолей и аденокарциномы желудка. Таким образом, регулярные эндоскопические наблюдения имеют решающее значение, однако рекомендации по рекомендуемым интервалам противоречивы.

На желудочно-кишечные симптомы, такие как диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром и вздутие живота, может влиять диета. Как и при других желудочных расстройствах, следует рекомендовать прием пищи небольшими порциями, равномерно распределенный в течение дня. Пища с особенно высоким содержанием белка может быть тяжелой или трудноперевариваемой и более склонной к возникновению желудочно-кишечных симптомов. Как правило, пациентам следует рекомендовать здоровое питание – диету, богатую овощами,

зерновыми и фруктами. Однако различные ингредиенты могут ухудшать качество жизни индивидуально у некоторых пациентов, что следует принимать во внимание. Пациентам также может помочь изменение образа жизни: методы снижения веса или стресса, даже если эти процедуры не подтверждаются доказательствами.

Пациенты с АИГ могут страдать от вздутия живота и изменения времени транзита по толстой кишке, например, из-за избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР). Если у пациентов подозревается СИБР, для подтверждения следует провести дыхательный водородный тест с лактулозой. Лечение рифаксиминном может рассматриваться как средство для снижения кишечной бактериальной нагрузки и, согласно метаанализу L. Gatta, продемонстрировало свою эффективность в когорте пациентов с СИБР [61]. Использование пробиотиков для профилактики и лечения СИБР необходимо рассматривать у пациентов с АИГ, коморбидным к нарушениям микробного пейзажа ЖКТ [62].

Из-за высокой распространенности дефицита железа его коррекция является важной частью лечения АИГ. Поскольку пероральное железо плохо всасывается при АИГ, препараты железа следует вводить парентерально в виде однократной или многократной дозы в зависимости от рекомендаций по продукту и тяжести дефицита [63]. Во время лечения следует контролировать уровень гемоглобина: если нет увеличения, то необходимо выявлять другие причины анемии. Статус железа следует определять в динамике через 4–6 нед. после последней инфузии, поскольку уровни ферритина могут ложно повышаться вскоре после лечения. АИГ является хроническим заболеванием, поэтому необходимо регулярно контролировать параметры железа для раннего выявления рецидива его дефицита.

Пероральные препараты витамина В₁₂ неэффективны при АИГ, т. к. отсутствует внутренний фактор. При дефиците витамина В₁₂ следует проводить парентеральное замещение. Рекомендуются 1000 мкг цианокобаламина три раза в неделю внутримышечно в течение 2 нед. или до нормализации уровня витамина В₁₂, а затем эту же дозу один раз в 3 мес. пожизненно. Как и в случае с показателями железа, пациенты должны регулярно проверяться на дефицит витамина В₁₂ и при необходимости проводить заместительную терапию [22].

Несколько небольших исследований сообщили о более высокой распространенности дефицита кальция, а также витаминов С и D при АИГ, но данные очень ограничены [64]. Как дефицит витамина D, так и гипокальциемия может привести к остеопорозу. Н.В. Kim продемонстрировал, что хронический атрофический гастрит коррелирует с остеопорозом у 401 женщины в постменопаузе [65]. Может быть полезным регулярный скрининг и последующая заместительная терапия витамином D и/или кальцием.

С нетерпением ожидаются новые варианты лечения для уменьшения воспаления желудка и, таким образом, предотвращения развития и прогрессирования атрофии, метаплазии и, наконец, неоплазии желудка. Недавнее

открытое исследование показало, что L-цистеин (300 мг в день в течение 1 года) способен обеспечить восстановление функции желудка. Эти многообещающие результаты должны быть подтверждены в большом двойном слепом исследовании [66].

В 1960-х гг. два небольших клинических испытания продемонстрировали, что регенерация слизистой оболочки и восстановление усвоения витамина B_{12} могут быть достигнуты с помощью системных кортикостероидов [67, 68]. Однако из-за многих побочных эффектов длительного системного применения кортикостероидов они не нашли своего применения в клинической практике. Тем не менее местное противовоспалительное средство, ограничивающее его действие слизистой оболочкой желудка, сегодня разрабатывается на доклинической стадии.

Поскольку НЭО G1-типа являются гастринзависимыми опухолями, антагонисты холецистокининовых (ССК-2) рецепторов (нетазепид, в настоящее время проходит клинические испытания) нормализуют биомаркеры и вызывают регрессию опухоли [69]. Более недавнее исследование показало, что этот препарат, постоянно принимаемый пациентами с АИГ, может ингибировать нейроэндокринную опухоль желудка, а после прекращения лечения наблюдался эффект повторного роста опухоли [70]. Эти результаты свидетельствуют о том, что антагонисты ССК2-рецепторов могут быть потенциальным медицинским и целенаправленным средством для лечения НЭО желудка G1-типа и альтернативой обычной эндоскопии или хирургическому вмешательству.

Ребамипид усиливает защиту слизистой оболочки желудка за счет увеличения продукции эндогенных простагландинов и ингибирования образования свободных радикалов [71–73], кроме того, он оказывает противовоспалительное действие, ингибируя цитокины и препятствуя активации нейтрофилов [72, 74]. X. Нап в своем исследовании показал, что ребамипид улучшает клинические симптомы у пациентов с хроническим гастритом и уменьшает поражение слизистой оболочки желудка [75]. Метаанализ M. Li, в котором основное внимание уделялось эффективности ребамипида при хроническом гастрите (ХГ), показал, что ребамипид в сочетании с традиционными методами лечения улучшает симптоматику ХГ по сравнению с лечением только традиционными препаратами [76]. Несколько исследований продемонстрировали, что применение ребамипида в период эрадикации *H. pylori* может улучшить скорость эрадикации [77]. Вместе с тем X. Нап исследовал влияние на патологические проявления при атрофии и метаплазии слизистой желудка: при необходимости ребамипид назначался в течение 6–12 мес. после проведения эрадикационной терапии *H. pylori*. Топический индуктор простагландина ребамипид, мощный антиоксидант, уменьшал воспаление, кишечную метаплазию и дисплазию в одном РКИ и хроническое воспаление в другом – эти РКИ включали в общей сложности 280 пациентов [76, 78, 79]. Ребамипид является единственным гастропротектором, который может улучшать гистологический гастрит *in vivo*. Улучшение течения гастрита

выражается не только количественно, но и качественно, что проявляется в снижении экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS) в слизистой оболочке желудка. Клинически предполагается, что ребамипид может предотвращать канцерогенез желудка за счет улучшения гистологической картины гастрита [80]. Ребамипид нужно рассматривать как патогенетическое средство в лечении пациентов с АИГ, в нескольких личных клинических наблюдениях автора ребамипид уменьшал воспаление слизистой оболочки желудка и снижал уровень аутоиммунной агрессии.

Ингибиторы протонной помпы не подходят для лечения АИГ. Прокинетики, антидепрессанты и немедикаментозные методы лечения могут быть полезными, даже если они не имеют адекватной доказательной базы. Оправдан мультидисциплинарный симптоматический подход к лечению диспепсии при АИГ.

Какую терапию назначить пациентке М., история болезни которой описана автором выше? Для симптоматической коррекции постпрандиальной диспепсии мы назначили итоприд (Итомед, производитель «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чехия) по потребности. При возникновении СИБР – водородный дыхательный тест с лактулозой с последующей кишечной деконтаминацией и пробиотической коррекцией. Мы рекомендовали ей пожизненную парентеральную коррекцию уровня сывороточного железа и витамина B_{12} с лабораторным контролем в динамике. Вопрос об иммуносупрессивной терапии остается открытым – если уровень антител не будет снижаться в процессе лечения, то можно назначить топические кортикостероиды (существуют формы будесонида для пульмонологических пациентов, которые можно вводить в желудок в жидкой форме). Под контролем эндокринолога необходимо корректировать гипотиреоз и остеопению. Для гастропротекции и онкопротекции сегодня нет никаких «доказанных» средств, но и наблюдать, как происходит процесс «разрушения» слизистой оболочки желудка, будет неправильно. Мы рекомендовали нашей пациентке прием ребамипида (Ребагит, производитель «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.», Чехия) по 100 мг × 3 раза в сутки длительно с последующим эндоскопическим и гистологическим контролем через полгода.

Пациенты с тяжелой атрофией при АИГ (стадии OLGA III–IV) или с сопутствующей инфекцией *H. pylori* подвергаются более высокому риску злокачественных новообразований желудка [81]. Однако по этой теме возникли некоторые разногласия, поскольку многие исследования были либо кратковременными, либо с небольшим числом пациентов, что привело к неубедительным результатам. Из-за этого европейские и американские рекомендации имеют разные позиции в отношении скрининга неоплазии желудка при АИГ, при этом европейцы рекомендуют регулярные интервалы скрининга, которые еще не включены в американские рекомендации. В «Клинических практических рекомендациях по ведению желудочно-кишечной метаплазии» Американской гастроэнтерологической ассоциации, опубликованных в 2020 г., рекомендуется не проводить эндоскопическое наблюдение

за пациентами с кишечной метаплазией, хотя и признается, что АИГ выходит за рамки рекомендаций. Оптимальный интервал наблюдения за АИГ неизвестен, и поэтому необходима индивидуальная оценка. Скрининг НЭО желудка 1-го типа настоятельно рекомендуется пациентам с АИГ, а последующая эндоскопия должна проводиться каждые 1–2 года, если НЭО была диагностирована и удалена в анамнезе [82]. Российская рекомендация по АИГ нет. В 2019 г. опубликовано общее европейское руководство по ведению эпителиальных предраковых состояний и поражений желудка (MAPS II), в котором всем пациентам с АИГ рекомендован интервал скрининга от 3 до 5 лет. Кроме того, MAPS II рекомендовал пациентам с тяжелым атрофическим гастритом или положительным семейным анамнезом рака желудка проходить эндоскопическое наблюдение каждые 1–2 года. Для выявления пре- и неопластических поражений следует использовать эндоскопию высокого разрешения с хромоэндоскопией. Должны быть взяты биопсии не менее двух участков из антрального отдела, тела и одного из угла желудка, а также отдельные биоптаты из подозрительных очагов [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АИГ обычно проявляется чаще всего желудочной диспепсией и неспецифическими симптомами – дефицитом железа и/или витамина В₁₂, что приводит к поздней диагностике и снижению качества жизни пациентов. Лечение АИГ в настоящее время включает симптоматическую терапию, замещение основных дефицитов и, что наиболее важно, скрининг на неоплазию желудка, поскольку АИГ связан с повышенным риском НЭО желудка 1-го типа и аденокарциномы желудка. Самые последние клинические руководства содержат ограниченные рекомендации по эндоскопическому скринингу с интервалами от 1 до 5 лет в зависимости от руководства и предыдущих гистологических данных. Чтобы обеспечить лучший уход за пациентами с АИГ, необходимы более масштабные клинические испытания для более точного определения симптомов, изучения риска рака и определения причинных вариантов лечения.



Поступила / Received 15.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.11.2023

Принята в печать / Accepted 01.12.2023

Список литературы / References

- Lenti MV, Rugge M, Lahner E, Miceli E, Toh BH, Genta RM et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):56. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>.
- Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(9):529–541. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.101>.
- Toh BH, SENTRY JW, Alderuccio F. The causative H⁺/K⁺ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today*. 2000;21(7):348–354. [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(00\)01653-4](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(00)01653-4).
- Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(13-14):424–430. <https://doi.org/10.1007/s10354-016-0515-5>.
- 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;107(4):1673–1679. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3534>.
- 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;96(1):e5784. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005784>.
- Faber K. Achylia gastrica mit Anämie. *Med Klin*. 1909;5:1310–1325.
- Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnell JB. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(5):469–472. <https://doi.org/10.3109/00365529709025083>.
- Hershko C, Hoffbrand AV, Karet 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;90(5):585–595. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15921373>.
- Claeys D, Faller G, Appelmelk BJ, Negrini R, Kirchner T. The gastric H⁺/K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*. 1998;115(2):340–347. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70200-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70200-8).
- Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(3):269–278. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8218-y>.
- 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;22(5):821–826. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1343>.
- Wang S-M, Roth MJ, Murphy GA, Dawsey SM, Fan JH, Taylor PR et al. Serologic profile of antiparietal cell antibodies, pepsinogens, and H. pylori and risk of upper gastrointestinal cancer: a nested case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2019;28(12):2022–2029. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0512>.
- Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Altayar O, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1085–1094. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.046>.
- Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*. 2005;122(5):789–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.025>.
- Betesh AL, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):9–19. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.097394>.
- Skikne BS, Lynch SR, Cook JD. Role of gastric acid in food iron absorption. *Gastroenterology*. 1981;81(6):1068–1071. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7286584>.
- Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci*. 2012;57(10):2504–2515. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2203-7>.
- Cook JD, Brown GM, Valberg LS. The effect of achylia gastrica on iron absorption. *J Clin Invest*. 1964;43(6):1185–1191. <https://doi.org/10.1172/JCI105002>.
- 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;111(6):439–445. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00883-x](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00883-x).
- Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells Mol Dis*. 2007;39(2):178–183. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2007.03.006>.
- Orgler E, Dabsch S, Malfetheriner P, Schulz C. Autoimmune Gastritis: Update and New Perspectives in Therapeutic Management. *Curr Treat Options Gastro*. 2023;21:64–77. <https://doi.org/10.1007/s11938-023-00406-4>.
- Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt M, Eccles R, Lenzi L et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*. 2017;13(11):e1006653. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006653>.
- 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;96(1):e5784. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005784>.
- Mohamed M, Thio J, Thomas RS, Phillips J. Pernicious anaemia. *BMJ*. 2020;369:m1319. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1319>.
- Kalkan Ç, Soykan I. The Relations Among Serum Ghrelin, Motilin and Gastric Emptying and Autonomic Function in Autoimmune Gastritis. *Am J Med Sci*. 2018;355(5):428–433. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.12.021>.
- Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G et al. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease:

- an underdiagnosed association. *Arch Intern Med*. 1999;159(15):1726–1730. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.15.1726>.
28. Tursi A, Grattagliano I, De Polo M, Pirrotta E, Bacchin P, Picchio M, De Bastiani R. Noninvasive prediction of chronic atrophic gastritis in autoimmune thyroid disease in primary care. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(11):1394–1396. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.958097>.
 29. Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med*. 2000;17(10):749–751. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00373.x>.
 30. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):363–371. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2134>.
 31. Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2071–2079. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.231>.
 32. Koivurova OP, Koskela R, Blomster T, Ala-Räimi A, Lumme H, Kettunen O et al. Serological Biomarker Panel in Diagnosis of Atrophic Gastritis and Helicobacter pylori Infection in Gastroscopy Referral Patients: Clinical Validation of the New-Generation GastroPanel® Test. *Anticancer Res*. 2021;41(11):5527–5537. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15366>.
 33. Antico A, Tampoia M, Villalta D, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:520970. <https://doi.org/10.1155/2012/520970>.
 34. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, Tampoia 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;10(2):80–83. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.006>.
 35. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 2003;139(5):346–351. https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5-part_1-200309020-00010.
 36. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1736–1744. <https://doi.org/10.1002/art.22708>.
 37. Tozzoli R. The diagnostic role of autoantibodies in the prediction of organ-specific autoimmune diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5):577–587. <https://doi.org/10.1515/ccclm.2008.138>.
 38. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, Shoenfeld Y. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(9):1232–1236. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.060228>.
 39. Yang YX, Brill J, Krishnan P, Leontiadis G. American Gastroenterological Association Clinical Practice Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Upper Gastrointestinal Biopsy to Evaluate Dyspepsia in the Adult Patient in the Absence of Visible Mucosal Lesions. *Gastroenterology*. 2015;149(4):1082–1087. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.039>.
 40. Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325–1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>.
 41. Ghosh T, Lewis DI, Axon AT, Everett SM. Review article: methods of measuring gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(7):768–781. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04573.x>.
 42. Iijima K, Ohara S, Sekine H, Koike T, Kubota Y, Kato K et al. A new endoscopic method of gastric acid secretory testing. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(11):2113–2118. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00603.x>.
 43. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):459–462. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.048>.
 44. Okano A, Takakuwa H, Matsubayashi Y. Parietal-cell hyperplasia mimicking sporadic fundic gland polyps in the atrophic mucosa of autoimmune gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(2):394–395. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.01.022>.
 45. Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(2):284–292. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.09.033>.
 46. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Goebos K et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650–658. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.02.030>.
 47. Stolte M, Baumann K, Bethke B, Ritter M, Lauer E, Eidt H. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. *Z Gastroenterol*. 1992;30(10):729–735. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1441676>.
 48. Pittman ME, Voltaggio L, Bhajjee F, Robertson SA, Montgomery EA. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: Recognizing Precursor Lesions for Appropriate Patient Evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1611–1620. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000481>.
 49. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554–3560. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3288329>.
 50. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44(1):74–94. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291491>.
 51. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):375–382. <https://doi.org/10.1111/apt.12177>.
 52. Karakaş Y, Laçın Ş, Kurtulan O, Esin E, Sunar V, Sökmensüer C et al. Prognostic value of the 2017 World Health Organization Classification System for gastric neuroendocrine tumors: A single-center experience. *Türk J Gastroenterol*. 2020;31(2):91–98. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.18919>.
 53. Creutzfeldt W. The achlorhydria-carcinoid sequence: role of gastrin. *Digestion*. 1988;39(2):61–79. <https://doi.org/10.1159/000199609>.
 54. Bordi C, D'Adda T, Azzone C, Pilato FP, Caruana P. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(Suppl. 1):S8–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7762739>.
 55. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):74–87. <https://doi.org/10.1159/000335595>.
 56. Nikou GC, Angelopoulos TP. Current concepts on gastric carcinoid tumors. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:287825. <https://doi.org/10.1155/2012/287825>.
 57. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA et al. Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc*. 2006;63(4):570–580. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.02.004>.
 58. Chen C, Yang Y, Li P, Hu H. Incidence of Gastric Neoplasms Arising from Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: A Systematic Review and Case Reports. *J Clin Med*. 2023;12(3):1062. <https://doi.org/10.3390/jcm12031062>.
 59. Furuta T, Baba S, Yamada M, Uotani T, Kagami T, Suzuki T et al. High incidence of autoimmune gastritis in patients misdiagnosed with two or more failures of H. pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(3):370–377. <https://doi.org/10.1111/apt.14849>.
 60. Tsuboi M, Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Ushiku T, Koike K et al. Distinct Features of Autoimmune Gastritis in Patients with Open-Type Chronic Gastritis in Japan. *Biomedicines*. 2020;8(10):419. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100419>.
 61. 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;45(5):604–616. <https://doi.org/10.1111/apt.13928>.
 62. Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S, Zeng B. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(4):300–311. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000814>.
 63. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):57–66. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.57>.
 64. Cavalloli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review. *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):563–572. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i4.563>.
 65. Kim HW, Kim YH, Han K, Nam GE, Kim GS, Han BD et al. Atrophic gastritis: a related factor for osteoporosis in elderly women. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101852>.
 66. Di Mario F, Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Landi S, Grillo S, Franzoni L et al. 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>.
 67. Jeffries GH, Todd JE, Sleisenger MH. The effect of prednisolone on gastric mucosal histology, gastric secretion, and vitamin B 12 absorption in patients with pernicious anemia. *J Clin Invest*. 1966;45(5):803–812. <https://doi.org/10.1172/JCI105395>.
 68. Wall AJ, Whittingham S, Mackay IR, Ungar B. Prednisolone and gastric atrophy. *Clin Exp Immunol*. 1968;3(4):359–366. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4871897>.
 69. Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM et al. Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a non-randomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076462>.
 70. Boyce M, Moore AR, Sagatun L, Parsons BN, Varro A, Campbell F et al. Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(3):466–475. <https://doi.org/10.1111/bcp.13146>.

71. Ogino K, Hobara T, Ishiyama H, Yamasaki K, Kobayashi H, Izumi Y, Oka S. Antiulcer mechanism of action of rebamipide, a novel antiulcer compound, on diethyldithiocarbamate-induced antral gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol.* 1992;212(1):9–13. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(92\)90065-c](https://doi.org/10.1016/0014-2999(92)90065-c).
72. Naito Y, Yoshikawa T, Tanigawa T, Sakurai K, Yamasaki K, Uchida M, Kondo M. Hydroxyl radical scavenging by rebamipide and related compounds: electron paramagnetic resonance study. *Free Radic Biol Med.* 1995;18(1):117–123. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)00110-6](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)00110-6).
73. Плотникова ЕЮ, Грачева ТЮ. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и простагландины: проблемный дуэт. *Справочник поликлинического врача.* 2016;(4):32–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xwpqan>.
- Plotnikova EYu, Gracheva TYu. Gastrointestinal erosions and ulcers, and prostaglandins: a problem duet. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2016;(4):32–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xwpqan>.
74. Sun WH, Tsuji S, Tsujii M, Gunawan ES, Kawai N, Kimura A et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat gastric mucosa by rebamipide, a mucoprotective agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295(2):447–452. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11046075>.
75. Han X, Jiang K, Wang B, Zhou L, Chen X, Li S. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665–673. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0329-z>.
76. Hou D, Yang M, Hu Z, Yang L. Effects of rebamipide for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(25):e20620. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020620>.
77. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med.* 2019;8(9):1498. <https://doi.org/10.3390/jcm8091498>.
78. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, Watanabe T, Murao T, Matsumoto H et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. <https://doi.org/10.1155/2015/865146>.
79. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365–388. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
80. Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(Suppl. 1):153–159. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x>.
81. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Zorzetto V, Maddalo G, Realdon S et al. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1460–1466. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05101.x>.
82. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology.* 2020;158(3):693–702. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.003>.

Информация об авторе:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; eka-pl@rambler.ru

Information about the author:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Primary Care Physician Training Department, Head of Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru