



ХРОНИЧЕСКИЙ АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Шоломицкая-Гулевич И.А.,
кандидат медицинских наук доцент**

Резюме

В статье представлен современный взгляд на проблему хронического атрофического гастрита. Представлена классификация гастритов, в том числе по системе OLGA. Освещены вопросы этиологии, патогенеза и основных методов диагностики хронического атрофического гастрита. Отражены клинические проявления заболевания.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, классификационная система OLGA, гастрит, ассоциированный с *H.pylori*, аутоиммунный гастрит, железодефицитная анемия, B_{12} -дефицитная анемия, гипергомоцистеинемия

Введение

Вопросы, касающиеся различных аспектов патологии желудка, все еще являются предметом обсуждения на различных научных форумах и в печати. Этому способствовали значительные успехи, достигнутые в изучении процессов желудочного кислотообразования, разработка и внедрение в широкую практику различных методов диагностики, позволяющих выявить как функциональные, так и органические заболевания желудка.

Определенный прогресс в этом направлении внесла классификация гастритов, принятая в 1990 г. в Сиднее (Австралия), получившая название Сиднейской системы. Согласно ей диагноз гастрита должен формулироваться на основании 4-х критериев, таких как локализация патологического процесса, макроскопические признаки, выявленные при проведении эндоскопии, гистологические изменения, обнаруженные при исследовании биоптатов и вероятные этиологические факторы. Более поздняя Хьюстонская классификация внесла в Сиднейскую систему важные дополнения, в соответствии с ко-

торами различают три вида хронических гастритов: не атрофический, атрофический и особые формы.

Определение

Хронический атрофический гастрит (ХАГ), как показывает само определение, характеризуется атрофией и воспалительными изменениями слизистой оболочки желудка (СОЖ). Причем при этой патологии главное не столько истончение СОЖ, сколько уменьшение числа специализированных клеток, обеспечивающих секреторную функцию и замещение их клетками более примитивными, в том числе вырабатывающими слизь. На стадии атрофии при хроническом гастрите многократно увеличивается риск развития рака желудка, поэтому верификация атрофии имеет важнейшее клиническое значение с позиций вторичной профилактики новообразований [1,2,3,4].

По мнению Л.И. Аруина и соавт. (2009), в современной гастроэнтерологии принято считать, что хронический гастрит не имеет клинических проявлений, а является морфологическим феноменом, отражающим развитие и исход воспаления слизистой оболочки, которые должны быть зафиксированы в патологоанатомическом диагнозе по материалам биопсии желудка. На стадии атрофии хронического гастрита многократно увеличивается риск развития рака желудка, поэтому верификация атрофии имеет важнейшее клиническое значение с позиций вторичной профилактики новообразований [5].

Многочисленные научные исследования последних лет показали, что риск развития рака желудка повышается параллельно с тяжестью ХАГ, а вероятность развития рака желудка прямо пропорциональна степени атрофических изменений, выявляемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка [1,5,6,7]. В этой связи в 2005 г. международная группа гастроэнтерологов и патологов предложила метод стратификации и оценки степени тяжести атрофии СОЖ по системе Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA), разделяющей пациентов на 5 групп – от 0 до IV стадии [5,8,9]. Причем пациенты с тяжелой стадией атрофии СОЖ по системе OLGA (III и IV стадии) имеют высокий риск развития новообразований желудка. Кроме того, эта классификация использует протокол биопсионного исследования, принятого в Сиднейской системе, и рассматривает атрофию СОЖ как ключевое повреждение для оценки прогрессирования ХАГ и риска развития рака желудка. Согласно системе OLGA стадии гастрита определяют путем комбинирования степени выраженности атрофии, подсчитанной гистологически с помощью визуально-аналоговой шкалы, с ее топографической распространенностью. При этом результат гистологического исследования должен представлять собой заключение, содержащее информацию и о предполагаемой этиологии ХАГ.

В настоящее время существует множество причин, приводящих к атрофии СОЖ с развитием функциональной недостаточности. Это могут быть возрастные инволюционные изменения, генетически обусловленная атрофия СОЖ, но наиболее частыми этиологическими факторами все же являются инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и аутоиммунный процесс [1,5,8].

Хронический атрофический гастрит, ассоциированный с *H.pylori*

ХАГ, ассоциированный с хеликобактерной инфекцией, встречается гораздо чаще, чем аутоиммунное поражение, а патологический процесс при этом локализуется, преимущественно, в антральном отделе желудка. В 1993г Международное агентство по изучению рака Всемирной организации здравоохранения отнесло *H.pylori* к канцерогену 1 типа. С тех пор инфекция получила широкое признание как самый сильный фактор риска развития рака желудка, а многочисленные исследования подтвердили эту ассоциацию [4,6,10,11]. Высокая распространенность рака желудка у *H.pylori*-положительных субъектов, вероятно, связана с тем, что инфекция приводит к прогрессированию ХАГ с развитием в дальнейшем кишечной метаплазии и дисплазии [6,13]. При этом эрадикация *H.pylori* может быть эффективным методом лечения ХАГ, лимфомы СОЖ и некардиального рака желудка.

Кроме того, в некоторых исследованиях сообщается о наличии у пациентов гистологической атрофии СОЖ без текущей хеликобактерной инфекции [6,10,13,14,15]. Объяснить этот феномен можно элиминацией *H.pylori* после антибиотикотерапии по поводу другой сопутствующей инфекции, спонтанным исчезновением *H.pylori* в результате тяжелой атрофии СОЖ или предыдущей эрадикационной терапией [6].

Аутоиммунный гастрит

Аутоиммунный гастрит (АИГ) – это хроническое воспалительное заболевание желудка, связанное с формированием аутоантител к париетальным клеткам желудка и/или внутреннему фактору Касла с развитием в итоге атрофии СОЖ. В отличие от других форм гастрита (хеликобактерного, лекарственного) при АИГ воспалительные и атрофические процессы ограничиваются поражением тела и дна желудка, практически не затрагивая антральный отдел [3,9,15,16]. Это связано с целенаправленной аутоиммунной реакцией против париетальных клеток, которые, как известно, локализуются преимущественно в этих отделах, а уровень антител в крови при этом коррелирует со степенью ингибирования данного фермента [12, 15]. Кроме того, выработка антител к H^+K^+ -АТФазе париетальных клеток является одной из причин отсутствия соляной кислоты в желудке (ахлоргидрии) и потери собственных (фундальных) желез с развитием атрофии главных и париетальных клеток в теле и дне желудка с недостаточностью внутреннего фактора Касла и развитием B_{12} -дефицитной (пернициозной) анемии.

Ахлоргидрия при АИГ приводит к таким симптомам, как задержка опорожнения желудка, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике (и желудке) и увеличение числа инфекций ЖКТ, таких как колит, ассоциированный с *Clostridium difficile* [6].

Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что в отличие от других типов гастрита (В или С) у пациентов с АИГ риск развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки невелик [6].

Считается, что *H.pylori* является триггером для АИГ из-за молекулярной мимикрии между антигенами *H.pylori* и H^+K^+ -АТФазы париетальных клеток желудка [6,11]. Хотя этот вопрос изучается в нескольких исследова-

ниях, роль хеликобактерной инфекции в настоящее время в патогенезе остается неясной.

Напротив, четко установлена связь АИГ с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунное поражение щитовидной железы, витилиго, алопеция, сахарный диабет 1-го типа, гемолитическая анемия, ревматоидный артрит, псориаз, аутоиммунный гепатит, миастенией гравис, синдром Шегрена и др. Причем распространенность сопутствующих аутоиммунных заболеваний у больных с АИГ достигает 40% [3,7,15].

Определенные трудности на сегодняшний день составляет то факт, что не существует общепринятых критериев для определения АИГ и окончательного его отличия от ХАГ, сформированного действием *H.pylori*. Признаки, традиционно используемые для определения этиологии заболевания, такие как наличие антител к внутреннему фактору Касла и париетальным клеткам, присутствие энтерохромаффиноподобных клеток и отсутствие активной инфекции *H.pylori* существуют и у пациентов с ХАГ, ассоциированным с *H.pylori*. Кроме того, у 7,8-19,5% здорового взрослого населения в сыворотке крови могут присутствовать антитела против париетальных клеток при отсутствии АИГ [7].

Принято считать, что пациенты с АИГ часто ошибочно диагностируются как невосприимчивые к эрадикационной терапии *H.pylori*. Это связано, вероятно, с тем, что при ахлоргидрии возникает колонизация уреазоположительных бактерий, отличных от *H.pylori*, вызывая положительные результаты дыхательного теста с ¹³C-мочевинной [7].

Дефицит витамина В₁₂

Дефицит витамина В₁₂ при АИГ связан не только с потерей внутреннего фактора Касла в результате разрушения париетальных клеток аутоантителами, но и с дефицитом соляной кислоты, необходимой для высвобождения витамина из пищевых продуктов [7,13,16]. Клинически это будет проявляться макроцитарной анемией, которая является довольно поздней находкой и диагностируется чаще всего в старшей возрастной группе пациентов. При этом до момента установления диагноза у больного может пройти в среднем около 20 лет. Это связано с минимальным расходом витамина В₁₂ (примерно 2-3 мкг) при больших запасах его в организме (около 2-5 мг), которых хватает примерно на 5-10 лет [7].

При В₁₂-дефицитной анемии гастроэнтерологические, неврологические и гематологические симптомы развиваются медленно и незаметно, поэтому пациенты обращаются за медицинской помощью, как правило, на поздней стадии. Мегалобластная анемия часто сопровождается тахикардией, головокружением и одышкой при физической нагрузке. Пищеварительные проявления АИГ включают дискомфорт после приема пищи, диарею и анорексию. Бледность при анемии часто сочетается с легкой желтухой, возникающей в результате гемолиза. Ранние признаки недостаточности витамина В₁₂ выявляются в начальном отделе пищеварительного тракта – полости рта, и выражаются, преимущественно, в поражении языка (глоссит Меллера-Гунтера).

При длительном В₁₂-дефицитном состоянии поражаются периферические нервы, возникают невриты, невралгии. Повреждение центральной нервной системы отмечается почти у $\frac{3}{4}$ пациентов с макроцитарной анемией и может быть даже при отсутствии гематологических изменений. В основном поражается спинной мозг с развитием демиелинизации и атрофии нервных окончаний. Эти изменения приводят к спастическому парапарезу, сенсорной атаксии, нарушениям зрения, неустойчивой походке и измененным нервным рефлексам. Также могут наблюдаться когнитивные нарушения, включая потерю памяти, апатию, депрессию и, в конечном итоге, более сложные поведенческие изменения. Сенсорно-моторная периферическая полинейропатия или «синдром онемения рук и ног» может проявляться остро с покалыванием в дистальной части пальцев ног, онемением, похолоданием, иногда чувством припухлости конечности. В некоторых случаях классическая картина мегалобластной анемии может быть стерта наличием сопутствующего дефицита железа [7].

Гематологические изменения, помимо макроцитарной анемии, могут включать наличие гиперсегментированных полиморфноядерных нейтрофилов, увеличение объема тромбоцитов и тромбоцитопению. Из-за неэффективного эритропоэза в сыворотке крови повышаются уровни билирубина, ферритина и лактатдегидрогеназы.

Гипергомоцистеинемия

Из-за ключевой роли витамина В₁₂ (цианокобаламина) в качестве кофактора в нескольких метаболических процессах его дефицит может быть связан с различными цитологическими эффектами. Одним основным является превращение гомоцистеина в метионин с помощью фермента гомоцистеин-метилтрансферазы с отрицательным влиянием на синтез азотистых соединений и, как следствие, на синтез ДНК. Это объясняет развитие мегалобластной анемии (МСV>100 фл).

Гипергомоцистеинемия – патологическое состояние, которое сопровождается повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови. Как известно, гомоцистеин – это серосодержащая аминокислота, являющаяся продуктом метаболизма метионина (незаменимой аминокислоты), метаболизирующаяся через метионинсинтазу в цикле реметилирования, которая зависит от присутствия витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в качестве кофакторов. Поэтому наиболее частыми причинами гипергомоцистеинемии являются дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, а их недостаток сам по себе является признаком АИГ [7].

В настоящее время повышение концентрации гомоцистеина в плазме признаны независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также, по-видимому, играют важную роль в развитии деменции, сахарного диабета и заболеваний почек. Из-за прямой токсичности для эндотелиальных клеток и нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации гипергомоцистеинемия приводит к прогрессирующему повреждению интимы сосудистой стенки [7].

Дефицит железа

При АИГ происходит нарушение всасывания не только витамина В₁₂, но и железа. Дефицит железа при этой патологии обнаруживается в более молодом возрасте за много лет до развития пернициозной анемии. Это связано с наличием у женщин менструальных, пременопаузальных кровопотерь, а также повышенной потребностью в железе в период беременности. Причем микроцитарная гипохромная анемия со всеми ее клиническими проявлениями часто предшествует развитию мегалобластной анемии.

Еще в 1909 г. Фабер определил «ахилию желудка» основной причиной дефицита железа и вплоть до конца прошлого тысячелетия это предположение игнорировалось.

Общее содержание железа у здорового взрослого человека в норме составляет около 4 грамм и поддерживается на постоянном уровне в течение жизни путем замещения неизбежных потерь всасыванием пищевого железа. Подавляющее большинство железа хранится в депо в виде ферритина, две трети связаны с гемоглобином и лишь несколько миллиграммов активно циркулируют в составе трансферрина. В физиологических условиях суточная потеря железа составляет не более 0,05% (<2,5мг) от общего количества железа. Эти потери включают железо, удаляющееся со слущивающимся эпителием кожи, желудочно-кишечного тракта и с потоотделением. Столько же (1-2мг) железа ежедневно всасывается в тонком кишечнике. Под действием HCl в желудке происходит превращение трёхвалентного железа (Fe³⁺) в биодоступную форму (Fe²⁺) [7].

Патофизиология железодефицитной анемии (ЖДА), по-видимому, связана с четырьмя основными механизмами – это острое или хроническое скрытое кровотечение (эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта, маточные кровотечения), конкуренция с *H.pylori* за пищевое железо, гипохлоргидрия и повышенная регуляция воспалительного гепсидина. И все же, какой сформируется вид у пациента анемии – микроцитарная или макроцитарная – зависит, по-видимому, от генетических факторов.

Согласно литературным данным примерно 20-30% пациентов с ХАГ имеют ЖДА, резистентную к лечению препаратами железа [7]. Это связано с отрицательным влиянием атрофии париетальных клеток и связанной с ней ахлоргидрии на всасывание железа в кишечнике.

Более того, до 50% пациентов с рефрактерной ЖДА имеют активную инфекцию *H.pylori*. Причем эта взаимосвязь подтверждается тем, что уничтожение бактерии приводит к разрешению анемии. Так, согласно Маастрихтского консенсуса V пересмотра (2016) эрадикация *H.pylori* рекомендуется всем пациентам с ЖДА неизвестной этиологии, неподдающейся терапии препаратами железа.

Таким образом, основными клиническими проявлениями АИГ являются дефицит железа с формированием микроцитарной анемии и дефицит витамина В₁₂ с развитием мегалобластной формы анемии с тромбоцитопенией и периферической невропатией. При этом диагноз АИГ должен соответствовать, как минимум, двум критериям: положительный анализ на ан-

титела к париетальным клеткам и/или внутреннему фактору Касла и характерные патогистологические признаки атрофии слизистой оболочки тела желудка.

Клинические проявления ХАГ

ХАГ – это, как было сказано ранее, бессимптомное заболевание. Однако у части пациентов с этой патологией присутствуют признаки желудочной диспепсии. Так, согласно литературным данным изжога и срыгивание зарегистрированы примерно у 24% и 12% пациентов соответственно [14]. Симптомы постпрандиального дистресс-синдрома в виде раннего насыщения отмечали 10,1% больных [14]. В тоже время в другой научной работе эти же симптомы регистрировались у 56,7% больных с ХАГ [10].

Симптомы желудочной диспепсии с синдромом эпигастральной боли чаще отмечали у пациентов мужского пола с атрофией СОЖ в области тела и у женщин с атрофией антрального отдела желудка по сравнению с другой локализацией атрофии [19].

Учитывая, что мы выполняем внутриваршественный и внутриваршественный рН-мониторинг желудочного кислотообразования, было обращено внимание на научную работу с использованием 24-часовой внутриваршественной многоканальной рН-импедансометрии при исследовании 41 пациента с АИГ. В результате исследования учеными было обнаружено, что кислый рефлюкс в варшестве регистрировался редко, а чаще обнаруживался щелочной. Кроме того, исследователи установили, что большую роль в возникновении клинических симптомов оказывал психопатологический фактор, а использование антисекреторных препаратов было нецелесообразным и клинически неэффективным [19].

Методы диагностики ХАГ

В настоящее время существуют два основных методологических подхода к верификации ХАГ. Это серологическое исследование с использованием маркеров функции желудка (пепсиноген-I или соотношение пепсиноген-I / пепсиноген-II, с исследованием уровня гастрин-17 и антител класса IgG к *H.pylori*) и проведение эндоскопии желудка с последующим исследованием гастробиоптатов. Причем последнее исследование представляет собой «золотой стандарт» для верификации диагноза.

Известно, что пепсиноген является неактивным предшественником фермента пепсина и существует в двух биохимически и иммунологически различных вариантах – пепсиноген-I и пепсиноген-II. Пепсиноген-I секретируется только клетками желез тела желудка и поэтому является специфическим индикатором состояния слизистой оболочки тела желудка. Секреция пепсиногена-II происходит в клетках желез тела, кардиального и пилорического отделов желудка, а также в буннеровых железах двенадцатиперстной кишки. В норме лишь небольшое количество пепсиногена-I и пепсиногена-II поступают в кровь. При ХАГ тела желудка количество париетальных клеток, секретирующих соляную кислоту, снижается. При этом также уменьшается концентрация пепсиногена-I в крови. Считается, что снижение соотношения пепсиноген-I/пепсиноген-II более точно отражает степень тяжести и распространения атрофического гастрита тела желудка.

Гастрин – это гормон, стимулирующий выработку соляной кислоты и пепсина специализированными клетками желудка, а гастрин-17 – одна из разновидностей гастрина, синтезируется преимущественно G-клетками антрального отдела желудка и является специфическим индикатором состояния слизистой оболочки антрального отдела желудка. При ХАГ с поражением антрального отдела происходит снижение количества G-клеток. Гастрин стимулирует желудочную секрецию, усиливая секрецию соляной кислоты париетальными клетками. При повышении НСІ в содержимом желудка выделение гастрина замедляется. Гипо- или ахлоргидрия способствуют повышению уровня гастрина в крови. Гипергастринемия, в свою очередь, стимулирует пролиферацию энтерохромаффинных клеток с развитием гиперплазии, которая является предшественником развития нейроэндокринных опухолей СОЖ.

Тем не менее, следует отметить, что совместное измерение концентраций этих четырех биомаркеров позволяет произвести лишь косвенную оценку состояния СОЖ при ХАГ.

Для верификации *H.pylori*, особенно после курса эрадикации, широко применяется дыхательный тест с мочевиной ¹³C, а в качестве альтернативы – тест определения антигенов *H.pylori* в стуле, который, к сожалению, в нашей Республике на сегодняшний день не доступен. Учитывая большое количество ложноотрицательных результатов у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы, для увеличения бактериальной нагрузки прием этих лекарственных средств следует прекратить, как минимум, за две недели до проведения исследования, а антибиотики и препараты висмута исключаются за 4 недели. Помимо этого, не следует выполнять пациентам серологическое исследование на *H.pylori*, так как по результатам этого анализа не представляется возможным провести дифференциацию настоящей инфекции от предыдущей, учитывая, что титр антител часто остается положительным даже после успешной эрадикации. Однако, положительная серология с отрицательными результатами другого специфического теста на обнаружение *H.pylori* (уреазный дыхательный тест или определение антигенов *H.pylori* в стуле) убедительно свидетельствует о перенесенной инфекции и элиминации *H.pylori*. Если доступны два диагностических метода, следует рассмотреть серологический анализ плюс уреазный дыхательный тест или определение антигенов *H.pylori* в стуле [18].

Как было отмечено эндоскопическое исследование с гастробиопсией является ведущим в диагностике ХАГ. При гастроскопии могут наблюдаться псевдополипы или полипы (гиперпластические или аденоматозные), а также могут быть видны подслизистые сосуды [6].

Гистологические изменения в СОЖ могут быть связаны как с аутоиммунной реакцией, направленной на париетальные клетки или их компоненты, с одной стороны, так и с наличием инфекции *H.pylori*, с другой. Первый опосредован аутоиммунными реакциями, которые вызывают постепенное разрушение железистых эпителиоцитов с сохранением стволовых клеток. Другой – повреждением пролиферативного компартмента и/или деструкцией же-

лез посредством как прямого бактериального воздействия, так и воспалительного ответа организма хозяина [8].

Измерение кислотности желудочного сока может быть полезно для диагностики ранних стадий ХАГ, когда гистологические изменения еще минимальны, но уже сформировалась гипо- или ахлоргидрия [6,19].

Заключение

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что ХАГ – это заболевание, которое, к сожалению, в значительной степени недооценивается как врачами, так и пациентами. Многие больные поздно обращаются за помощью и имеют, как правило, запущенные стадии болезни с высокой вероятностью развития рака желудка. Учитывая устойчивую тенденцию к увеличению заболеваемости, его следует отнести к разряду социально значимых, осуществлять своевременную диагностику, адекватное лечение и целенаправленную профилактику с учетом факторов риска.

Литература

1. Богданов И.В., Гриневич В.Б., Першко А.М. и др. Хронический гастрит. Новые врачеб. ведомости (Приложение). СПб. 2001;3:4-13.
2. Choi J, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. N Eng J Med. 2018;378:1085-1095.
3. Hall SN, Appelman HD. Autoimmune Gastritis. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(11):1327-1331.
4. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. Aliment Pharmacol Ther. 2002; 16:1249-1259.
5. Костюкевич О.И. Атрофический гастрит: что мы понимаем под этим состоянием. Современные подходы к диагностике и лечению. Главный врач. 2011;2(25):6-10.
6. Kishikawa H, Ojio K. Previous Helicobacter pylori infection-induced atrophic. Helicobacter. 2020;25:e12669.
7. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Noto A, et al. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. Acta Biomed. 2018;89(Suppl 8):88-92.
8. Зак М.Ю. Классификация хронического гастрита: от Сиднейской системы к системе OLGA. Сучасна гастроентерологія. 2010;6(56):116-126.
9. Chinda D, Shimoyama T, Mikami T, et al. Serum pepsinogen levels indicate the requirement of upper gastrointestinal endoscopy among Group A subjects of ABC classification: a multicenter study. J Gastroenterol. 2018;53:924-931.
10. Franco AT, Johnson E, Krishna U. et al. Regulation of gastric carcinogenesis by Helicobacter pylori virulence factors. Cancer Res. 2008;68:379-387.
11. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Eng J Med. 2001;345:784-789.
12. Hiyama T, Quach DT, Le QD, et al. Rate of unintended Helicobacter pylori eradication in the Vietnamese. Helicobacter. 2015;20:156-157.
13. Boda T, Ito M, Yoshihara M, et al. Advanced method for evaluating of gastric cancer risk by serum marker: determination of true low risk subjects for gastric neoplastic. Helicobacter. 2013;19:1-8.
14. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. Wien Med Wochenschr. 2016;166:424-430.

15. Белковец А.В., Ожиганова Н.В. и др. Аутоиммунный гастрит в клинической практике. Эксперимент и клин. гастроэнтерол. 2020;10:142-146.
16. Kiso M, Yoshihara M, Ito M, et al. Characteristics of gastric cancer in negative test of serum anti-Helicobacter pylori antibody and pepsinogen-test: a multicenter study. Gastric Cancer. 2017;20:764-771.
17. Субботин А.М., Блащенко С.А. Современные представления о диагностике и патогенезе атрофического гастрита (обзор литературы). Приволжский онкологический вестник.2010;4:66-73.
18. Li Y, Xia R, Zhang B, Li C. Chronic Atrophic Gastritis: A Review. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2018;37(3):241-259
19. Tenca A, Massironi S, Pugliese D, et al. Gastro-esophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: A study with pH-impedance monitoring,” Neurogastroenterol Motil. 2015;28(2):274-280.