Гематологические проявления аутоиммунного гастрита

Е.А. Лосик, В.Т. Ивашкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Hematological manifestations of autoimmune gastritis

Ye.A. Losik, V.T. Ivashkin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить наличие гематологических отклонений у пациентов с высоким титром *антител к париетальным клеткам* (APCA).

Материал и методы. В исследование включен 71 пациент с высоким титром APCA согласно результатам серологического исследования. В ходе обследования у всех больных изучены показатели клинического и биохимического анализов крови. Особое внимание уделено *цветовому показателю* (ЦП), *среднему объему эритроцитов* (MCV), среднему содержанию гемоглобина в эритроците, а также концентрации сывороточного железа и витамина B_{12}.

Результаты. В целом средние показатели клинического и биохимического анализов крови у больных с APCA не выходили за рамки нормальных величин. Гематологические отклонения выявлены у 25,4% пациентов. Случаи анемии (11,3%) носили как макроцитарный, так и микроцитарный характер. Увеличение среднего объема эритроцитов и низкий уровень витамина B_{12} обнаружились у 16,9% больных, в то время как снижение уровня гемоглобина — лишь у 25% из них.

Инфекция *H. pylori* не была выявлена у пациентов с макроцитарной анемией, однако достоверной разницы по ее распространенности у больных с различным уровнем витамина B_{12} не обнаружена.

Заключение. У большинства больных с высоким титром APCA гематологических проявлений аутоим-

Aim of investigation. To estimate hematological disorders in patients with high titer of anti-parietal cell antibodies (APCA).

Material and methods. Overall 71 patient with high serum APCA titer were included in original study. At all patients scores of clinical and biochemical blood tests were investigated. The special attention was given to RBC *color index* (CI), *mean corpuscular volume* (MCV), mean hemoglobin content per cell and serum iron and vitamin B_{12} concentration.

Results. The mean indices of clinical and biochemical blood tests in APCA-positive patients were within normal range. Hematological changes were revealed in 25,4% of patients. In 11,3% of the cases either macrocytic or microcytic anemia was diagnosed. Increase in mean corpuscular volume and serum cobalamin level were found out in 16,9% of the cases, while low hemoglobin level — only at 25% of them.

No *Helicobacter pylori* infection has been revealed in the patients with macrocytic anemia, however no significant difference on its prevalence in patients with different serum cobalamin level was found out.

Conclusion. The majority of cases with high APCA titer has no hematological signs of autoimmune gastritis. In 25,4% of patients with APCA changes in common blood count were revealed, most often — of MCV and the CI. Anemia was diagnosed in 11,3% of patients. In investigated group cobalamin deficiency was found in 16,9% of patients, iron deficiency — in 9,9% of the

Лосик Екатерина Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: kollezion@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Losik Yekaterina A. — post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: kollezion@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

мунного гастрита не отмечено. У 25,4% пациентов с АРСА в клиническом анализе крови выявлены отклонения от нормы. Чаще всего это касалось MCV и ЦП. Анемия обнаружена у 11,3% больных. В изучаемой группе дефицит витамина B_{12} встречался у 16,9% больных, недостаток железа — у 9,9%. У 75% пациентов единственным проявлением дефицита кобаламина является увеличение MCV. Дефицит железа чаще имел место у женщин.

Ключевые слова: антитела к париетальным клеткам, аутоиммунный гастрит, витамин B_{12}, средний объем эритроцитов, цветовой показатель, дефицит железа.

cases. In 75% of patients increase in MCV was the only sign of cobalamin deficiency. Iron deficiency was more common in women.

Key words: antiparietal cell antibodies, autoimmune gastritis, vitamin B_{12}, mean corpuscular volume, RBC color index, iron deficiency.

Аутоиммунный гастрит (АИГ) представляет собой заболевание с неизвестной этиологией и аутоиммунным механизмом развития. Изучение АИГ началось с выяснения причин пернициозной анемии. Впервые описание B_{12}-дефицитной анемии представил в 1849 г. английский врач T. Addison на заседании Медицинского общества Южного Лондона. Чуть позже в 1872 г. в Цюрихе M.A. Biermer, характеризуя указанную форму анемии, дал ей название «пернициозной» (от лат. *perniciosus* — гибельный, опасный) [1]. С тех пор анемия, связанная с дефицитом витамина B_{12}, стала именоваться анемией Аддисона—Бирмера.

Кроме того, было установлено, что у пациентов с B_{12}-дефицитной анемией развивается патология нервной системы — ощущение онемения в кистях рук, атаксия, жжение языка (L. Lichtheim, 1887). Однако лишь в 1900 г. J.R. Russel объединил все неврологические нарушения, охарактеризовав их как «подострую комбинированную дегенерацию спинного мозга» (фуникулярный миелоз).

W.B. Castle, изучая пациентов с аутоиммунным гастритом, пришел к выводу, что в печени существует некий «внешний фактор», а в желудке — «внутренний фактор», соединяясь оба фактора способствуют кроветворению. Позже выяснилось, что «внешним фактором» является витамин B_{12} (кобаламин), а «внутренним» — белок-транспортер этого витамина (фактор Касла). Впервые в 1900 г. морфологи K. Faber и C.E. Bloch описали атрофические изменения в слизистой оболочке желудка у пациента с пернициозной анемией [2]. С тех пор данная форма анемии представлялась следствием патологических изменений в теле желудка.

В 1958 г. K.B. Taylor и J.A. Morton выявили в сыворотке крови у пациентов с пернициозной анемией антитела, которые блокировали соединение внутреннего и внешнего факторов, приводя тем самым к нарушению всасывания витамина B_{12} [3]. Позже в сыворотке крови этих пациентов также были выявлены антитела к париетальным клеткам желудка [4].

Таким образом, стало понятно, что пернициозная анемия, связанная с дефицитом витамина B_{12}, является следствием аутоиммунного процесса, захватывающего тело желудка и обусловливающего развитие атрофических изменений в слизистой оболочке. В настоящее время в отечественной литературе принят термин «аутоиммунный гастрит», однако за рубежом широко используется термин «пернициозная анемия», под которым имеют в виду атрофический гастрит тела желудка аутоиммунной природы [5].

Дефицит витамина B_{12} у пациентов с аутоиммунным гастритом

До появления симптомов дефицита кобаламина АИГ практически себя никак не проявляет [6]. Следовательно, до момента установления диагноза может пройти от 10 до 30 лет после начала заболевания [7, 8].

Витамин B_{12} синтезируется бактериями. В печени существует депо кобаламина — около 1,5 г. Этих запасов хватает на 5—10 лет [7]. Дефицит B_{12} встречается довольно часто, особенно среди лиц пожилого возраста, но лишь у 5—10% таких пациентов развиваются характерные клинические симптомы [9]. Типичной считается триада: макроцитарная анемия, нейропсихиатрические нарушения и глоссит [9, 10]. Однако часто даже она упускается из виду [9].

Обычный для стран Европы и США рацион содержит 3—30 мкг/сут кобаламина, рекомендованная же суточная доза для взрослых составляет 2,4 мкг/сут. Пепсин и соляная кислота в желудке расщепляют животные белки, высвобождая кобаламин из продуктов питания. Большая часть кобаламина присоединяется к R-белку, который вырабатывается клетками тела желудка.

Внутренний фактор секретируется в желудке, но его связь с кобаламином в присутствии R-протеина практически невозможна. В двенадцатиперстной кишке с помощью желчи и секрета поджелудочной железы R-протеин отделяется от кобаламина, который, в свою очередь, соединяется с внутренним фактором. Комплекс «кобаламин—

внутренний фактор» достигает дистальных отделов тонкой кишки, где взаимодействует с рецептором на поверхности энтероцитов (кубилином), и витамин B_{12} попадает в клетку. Альтернативный путь не зависит от внутреннего фактора: около 1–5% кобаламина всасывается путем пассивной диффузии (рис. 1).

Далее кобаламин присоединяется к транспортным белкам — транскобаламинам I, II и III. Транскобаламин II составляет лишь 10% от транскобаламинов, однако выполняет очень важную роль — переносит кобаламин к клеткам. Путем эндоцитоза клетка поглощает комплекс «транскобаламин II–кобаламин», далее высвобождается собственно кобаламин и превращается в две формы — метилкобаламин и аденозилкобаламин [11].

Метилкобаламин является кофактором метионинсинтазы, которая обеспечивает превращение гомоцистеина в метионин в цитозоли клеток. Недостаток метилкобаламина приводит к нарушению синтеза тимидина, включаемого в ДНК. В итоге клетки костного мозга утрачивают способность к нормальному созреванию. Особенно выражены нарушения со стороны красного кроветворного ростка.

Мегалобластный эритропоэз характеризуется задержкой созревания ядер эритрокариоцитов и деления клеток, в то время как цитоплазма созревает нормально. В итоге клетки становятся крупными, с повышенным содержанием рибонуклеиновой кислоты по отношению к дезоксирибонуклеиновой кислоте. Измененные таким образом клетки — предшественники эритроцитов

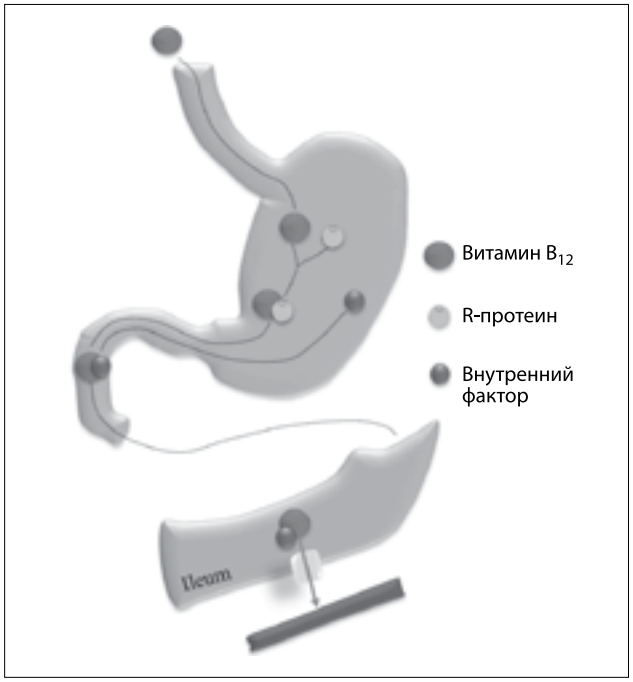

Рис. 1. Механизм всасывания витамина B_{12}

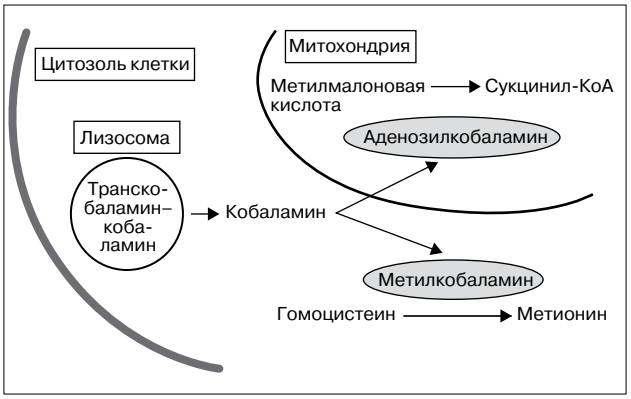

Рис. 2. Пути метаболизма витамина B_{12}

(мегалобласты) разрушаются, большей частью прямо в костном мозге (до 50%), потому при повышенной клеточности костного мозга продукция эритроцитов в целом снижается. Это явление известно как неэффективный эритропоэз [12].

Аденозилкобаламин транспортируется в митохондрии, где вместе с метилмалонил-КоА-мутазой обеспечивает превращение метилмалоновой кислоты в сукцинил-КоА. При дефиците аденозилкобаламина происходит поражение нервных волокон (рис. 2) [13].

Жалобы пациентов при мегалобластной анемии сходны с анемиями других этиологий: слабость, быстрая утомляемость, головокружение, головные боли, шум в ушах, «летающие мушки» перед глазами, одышка и сердцебиение при физической нагрузке, сонливость в течение дня [14, 15]. Возможно и более злокачественное течение в виде эпизодов резкого снижения артериального давления и усугубления застойной сердечной недостаточности [14]. Еще в 1908 г. R.C. Cabot отметил, что прогноз пациентов с пернициозной анемией крайне неблагоприятный: после появления клинических симптомов и установления диагноза средняя продолжительность жизни составляет от 1 года до 3 лет [16]. Внешне определяется бледность кожных покровов и слизистых, однако часто встречается и легкая желтушность с лимонно-желтым оттенком [12].

В клиническом анализе крови выявляются следующие характерные черты: гиперхромия (повышение насыщения гемоглобином) и макроцитоз эритроцитов (диаметр более 10–12 мкм, объем более 95 мкм^3), анизоцитоз (разная величина эритроцитов, наряду с макроцитами имеются эритроциты нормальных размеров), пойкилоцитоз (изменение формы эритроцитов). Во многих макроцитах находят остатки ядра (тельца Хауэлла–Жолли, кольца Кебота), возможно наличие базофильной пунктации (остатки рибосом) [7, 12, 17].

Кроме того, могут обнаруживаться лейкопения, гиперсегментация нейтрофилов, тромбоцитопения и панцитопения. В случае тяжелой мегалобластной анемии панцитопения встречается у 17–37%

пациентов, лейкопения у 29–45% больных [18, 19]. При отсутствии лечения анемия носит гипорегенераторный характер, т. е. количество ретикулоцитов снижено. В биохимическом анализе крови выявляются признаки гемолиза — повышение уровня лактатдегидрогеназы, непрямого билирубина, снижение гаптоглобина [7].

В настоящее время классические проявления B_{12}-дефицитной анемии встречаются редко, недостаток кобаламина выявляется на ранних этапах. Между тем есть данные о развитии метаболического дефицита витамина B_{12} при его нормальных значениях в сыворотке крови [20]. В связи с этим важно оценивать не только показатели гемоглобина, но и характеристики самих эритроцитов (объем эритроцита и насыщение его гемоглобином). Так, например, среди 28 пациентов с АИГ было выявлено 18 случаев мегалобластной анемии, а у 2 больных собственно гемоглобин снижен не был, хотя отмечался макроцитоз эритроцитов [21]. Некоторые авторы характеризуют подобное состояние как «латентная» пернициозная анемия [22]. Отсутствие макроцитоза при нехватке кобаламина может быть связано с сопутствующим недостатком железа [7, 20].

Чаще всего для диагностики дефицита витамина B_{12} используется исследование его уровня в сыворотке крови. Однако отмечено, что даже при наличии нормальных показателей сывороточного витамина B_{12} может наблюдаться клиническая картина дефицитного состояния: неврологическая симптоматика, изменения характера кроветворения. Поэтому некоторые исследователи рекомендовали рассматривать субнормальные показатели кобаламина как низкие до тех пор, пока не доказано обратное, в целях раннего распознавания пернициозной анемии [20].

Дефицит железа у пациентов с аутоиммунным гастритом

Желудок играет важную роль в метаболизме железа. Железо, поступающее с пищей, находится в форме гемового (10%) и негемового (90%) железа. Негемовое железо представляет собой преимущественно окисленную форму (Fe^{3+}), которая имеет малую биодоступность из-за низкой растворимости. Для транспорта через мембрану энтероцитов двенадцатиперстной кишки необходимо железо в форме Fe^{2+}. Превращение Fe^{3+} в Fe^{2+} происходит в желудке благодаря воздействию соляной кислоты [23, 24]. В связи с этим атрофический гастрит тела желудка рассматривается как возможная причина дефицита железа [25–27].

Недостаток железа и микроцитарная анемия могут быть самостоятельным проявлением аутоиммунного гастрита [5, 28, 29]. Были проведены исследования по изучению причин недостатка железа у пациентов с анемией неясной этиологии: на долю АИГ приходилось 20–27% [30, 31], что в 4–6 раз превышало участие целиакии в развитии дефицита железа [32]. Среди пациентов с микроцитарной анемией — преимущественно женщины предменопаузального периода [31, 32]. Стоит отметить, что у этих больных отмечается рефрактерность к терапии пероральными препаратами железа (71%) [30]. Клинически недостаток железа дополняет клинику анемии следующими симптомами: сухость, шелушение кожи, ломкость и выпадение волос, истончение, ломкость и поперечная исчерченность ногтей, койлонихии.

Однако чаще всего дефицит железа сопутствует дефициту витамина B_{12}, что подтверждается отсутствием у пациентов с недостатком кобаламина макроцитоза [15, 20]. Таким образом, железодефицитную анемию можно расценивать наиболее частым проявлением аутоиммунного гастрита.

Цель настоящего исследования состояла в оценке наличия гематологических отклонений у пациентов с высоким титром антител к париетальным клеткам.

Материал и методы исследования

В исследование был включен 71 пациент, находившийся на стационарном лечении с марта по ноябрь 2012 г. в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова. У всех больных выявлен высокий титр *антител к париетальным клеткам* (APCA) по результатам серологического исследования. В ходе обследования изучены показатели клинического и биохимического анализов крови. Особое внимание уделялось характеристикам эритроцитов — *цветовому показателю* (ЦП), *среднему объему эритроцитов* (MCV) и *среднему содержанию гемоглобина в эритроците* (MCH), а также концентрации сывороточного железа и витамина B_{12}.

Результаты исследования и их обсуждение

В изучаемой группе состоял 71 пациент, медиана возраста составила 60 лет, соотношение мужчин и женщин 1:5,5.

Средние показатели клинического анализа крови не выходили за рамки нормальных значений. Медианы составили: гемоглобин 135,1 г/л, ЦП 0,93, MCV 90,4 фл, MCH 30,9 пг. Представлялось интересным оценить гематологические показатели у пациентов различных возрастных групп (табл. 1). В целом они также не выходили за пределы нормы. Однако при проведении сравнительного анализа выявлена достоверная разница по показателю MCV у больных различных возрастных групп (рис. 3).

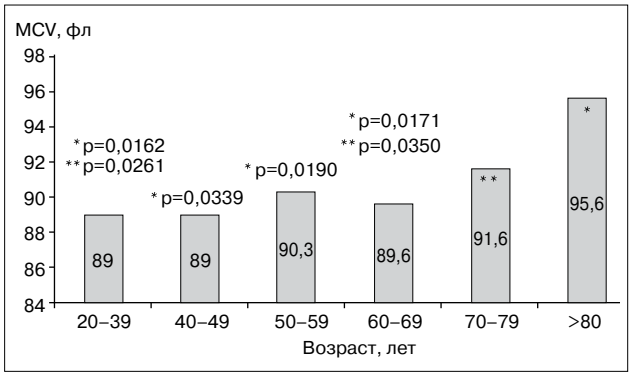

Рис. 3. Медианы показателей MCV у пациентов различных возрастных групп

При обследовании 71 пациента с АРСА анемия диагностирована у 8, что составляет 11,3%. У 4 из них она была макроцитарной (MCV более 96 фл) и гиперхромной (ЦП более 1,05, МСН более 34 пг).

Оценивая изучавшуюся группу по ЦП, выявлено следующее: у 5 (7%) больных наблюдалась гиперхромия по данному показателю, а у 9 (12,7%) — гипохромия. У лиц с высоким ЦП также отмечены высокие показатели MCV, МСН и анемия (у 4 пациентов из 5). Гендерных различий в этой группе не найдено, кроме того, все больные были старше 50 лет. Инфекция *H. pylori* у данной группы пациентов не выявлена.

В группе больных с низким ЦП отмечено преобладание женщин, а также широкий возрастной диапазон (25–69 лет). Указанная группа в целом отличается разнообразием: несмотря на низкий ЦП, не у всех пациентов выявлены низкие MCV, МСН, анемия. Инфекция *H. pylori* была обнаружена у 4 из 9 больных. Превышение МСН определялось у 6 (8,5%) человек, а у 3 (4,2%) — его снижение.

У 12 (16,9%) пациентов диагностирован макроцитоз согласно показателям MCV, а у 2 — микроцитоз. Мужчин с макроцитозом было значительно меньше, чем женщин (1:5). Только у 4 больных из 12 наблюдалось снижение уровня гемоглобина, у 5 отмечено повышение ЦП и лишь у 6 — повышение МСН.

В целом у 25,4% пациентов с АРСА в клиническом анализе крови были выявлены отклонения от нормы.

Медиана сывороточного железа для всей группы больных с АРСА составила 17,5 мкмоль/л, медиана цианокобаламина — 432,0 пг/мл, что не выходило за рамки нормальных значений. Средние биохимические показатели у пациентов различных возрастных групп представлены в табл. 2.

Низкие показатели железа выявлены у 7 (9,9%) больных, 6 из них были женщины, медиана возраста — 57 лет. Инфекция *H. pylori* присутствовала у 57,1% обследуемых с железодефицитом и у 54,7% — без такового. Низкий уровень витамина B_{12} отмечен у 12 (16,9%) пациентов, соотношение мужчин и женщин 1:2, медиана возраста — 71 год. *H. pylori* обнаружена у 33,3% больных с недостаточностью и у 59,3% с нормальным содержанием витамина B_{12}, однако достоверной разницы по распространенности инфекции в этих двух группах не найдено (χ^2 Пирсона, p=0,0991). Статистически значимой разницы между возрастом пациентов с низким уровнем железа и витамина B_{12} получено не было (p>0,05).

В целом средние показатели клинического и биохимического анализов крови у больных с АРСА не выходили за рамки нормальных величин. Гематологические отклонения выявлены у 25,4% пациентов. Случаи анемии (11,3%) носили как макроцитарный, так и микроцитарный характер. Увеличение среднего объема эритроцитов и низкий уровень витамина B_{12} обнаружились у 16,9% больных, в то время как снижение содержания гемоглобина — лишь у 25% из них. Таким образом, у большинства пациентов (75%) единственным проявлением дефицита кобаламина является увеличение такого показателя, как MCV,

Таблица 1

Медианы показателей клинического анализа крови у пациентов с АРСА различных возрастных групп, Me (25; 75 процентили)

Возраст, лет	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	ЦП	MCV, фл	МСН, пг
20–39	132,3 (130,1; 140,6)	4,4 (4,0; 4,8)	0,9 (0,87; 0,92)	89,0 (87,5; 91,9)	30,2 (29,1; 30,9)
40–49	140,5 (138,3; 149,0)	4,8 (4,5; 4,9)	0,91 (0,86: 0,92)	89,0 (88,0; 91,5)	30,6 (28,7; 30,9)
50–59	135,1 (127,0; 144,3)	4,4 (4,1; 4,7)	0,93 (0,91; 0,96)	90,3 (85,7; 93,1)	31,1 (30,5; 32,2)
60–69	135,3 (130,1; 142,7)	4,5 (4,2; 4,7)	0,92 (0,87; 0,94)	89,6 (88,7; 91,4)	30,9 (29,3; 31,6)
70–79	132,3 (127,6; 139,0)	4,3 (3,6; 4,6)	0,95 (0,87; 1,08)	91,6 (90,2; 109,5)	31,2 (29,7; 36,0)
>80	141,8 (136,1; 146,0)	4,4 (4,3; 4,4)	0,98 (0,95; 0,99)	95,6 (93,9; 99,1)	32,6 (31,8; 33,0)

Таблица 2

Показатели железа и цианокобаламина у разных возрастных групп пациентов с АРСА, Me (25; 75 процентили)

Возраст, лет	Железо, мкмоль/л	Цианокобаламин, пг/мл
20–39	19,1 (14,5; 24,2)	642,0 (489,0; 704,0)
40–49	21,0 (20,9; 35,1)	635,0 (453,0; 735,0)
50–59	17,0 (10,9; 20,0)	472,6 (310,0; 614,0)
60–69	15,5 (12,7; 20,4)	383,0 (321,0; 536,0)
70–79	17,0 (1,41; 19,6)	342,0 (107,0; 475,0)
>80	18,3 (16,8; 26,5)	242,0 (137,0; 346,5)

с которым у витамина B_{12} определяется корреляционная связь средней силы: коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) –0,46, p<0,0001.

Низкие значения ЦП выявлены у 12,7% больных, MCH — у 4,2%, MCV — у 2,8%. Дефицит железа обнаружен у 9,9% обследованных, преимущественно у женщин. Корреляционные связи между показателями клинического анализа крови и железа были средней силы: с ЦП коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) составил 0,28, p=0,0153, с MCV — 0,33, p=0,0049, с MCH — 0,27, p=0,0202.

Инфекция *H. pylori* не была выявлена у пациентов с макроцитарной анемией, однако достоверной разницы по ее распространенности у больных с различным уровнем витамина B_{12} не обнаружено.

Заключение

У большинства больных с высоким титром АРСА гематологических проявлений аутоиммунного гастрита нет. У 25,4% пациентов с АРСА в клиническом анализе крови выявлены отклонения от нормы. Чаще всего это касалось среднего объема эритроцитов и цветового показателя. Анемия обнаружена лишь у 11,3% больных. В изучаемой группе чаще встречался дефицит витамина B_{12} (16,9%), чем железа (9,9%). У большинства пациентов (75%) единственным проявлением дефицита кобаламина является увеличение MCV. Недостаток железа чаще выявлялся у женщин. Инфекция *H. pylori* отсутствовала у пациентов с макроцитарной анемией, в других группах достоверной разницы по ее наличию/отсутствию не найдено.

Список литературы

1. *Chanarin I.* A history of pernicious anemia. Br J Haemat 2000; 111:407-41.
2. *Faber K., Bloch C.E.* Ueber die pathologischen Veranderungen am Digestionstractus bei der perniciosier Anamie und uber die sogenannte Darmatrophie. Ztschr f klin Med 1900; 40:98.
3. *Taylor K.B., Morton J.A.* An antibody to Castle's intrinsic factor. J Path Bact 1959; 77:117.
4. *Irvine W.J., Davies S.H., Teitelbaum S., Delamore I.W., Williams A.W.* The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibody. Ann N Y Acad Sci 1965; 124:657-91.
5. *Lahner E., Annibale B.* Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. World J Gastroenterol 2009; 15:5121-8.
6. *Irvine W.J.* Clinical and pathological significance of parietal cell antibodies. Proc R Soc Med 1966; 59:695-8.
7. *Andres E., Serraj K.* Optimal management of pernicious anemia. J Blood Med 2012; 3:97-103.
8. *Ye W., Nyrén O.* Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. Gut 2003; 52:938-41.
9. *Lechner K., Födinger M., Grisold W., Püspök A., Sillaber C.* Vitamin B_{12} deficiency. New data on an old theme. Wien Klin Wochenschr 2005; 117:579-91.
10. *Oh R.C., Brown D.L.* Vitamin B_{12} deficiency. Am Fam Physician 2003; 67:993-4.
11. *Gisbert J.P., Gomollón F.* A short review of malabsorption and anemia. World J Gastroenterol 2009; 15:4644-52.
12. *Окороков А.Н.* Диагностика болезней внутренних органов. Диагностика болезней системы крови. М.: Мед. Литтера; 2001.
12. *Okorokov A.N.* Diagnostics of internal diseases. Diagnostics of hematopoietic system diseases. M.: Med. Littera; 2001.
13. *Froese D.S., Gravel R.A.* Genetic disorders of vitamin B_{12} metabolism: eight complementation groups — eight genes. Expert Rev Mol Med 2010; 12:37.
14. *Beghé C., Wilson A., Ershler W.B.* Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. Am J Med 2004; 116:3-10.
15. *Chulilla J.A.M., Colás M.S.R., Martín M.G.* Classification of anemia for gastroenterologists. World J Gastroenterol 2009; 15:4627-37.
16. *Cabot R.C.* Pernicious anemia (cryptogenic). A System of Medicine. London, 1908.
17. *Andrès E., Vogel T., Federici L., Zimmer J., Ciobanu E., Kaltenbach G.* Cobalamin deficiency in elderly patients: a personal view. Curr Gerontol Geriatr Res 2008:848267.
18. *Nafil H., Tazi I., Sifessalam M., Bouchtia M., Mahmal L.* Clinical, biological and therapeutic profile of anemia by vitamin B_{12} deficiency in the department of hematology of Marrakech (Morocco). Bull Soc Pathol Exot 2013; 106:83-8.
19. *Song I.C., Lee H.J., Kim H.J., Bae S.B., Lee K.T., Yang Y.J.,* et. al. A multicenter retrospective analysis of the clinical features of pernicious anemia in a Korean population. J Korean Med Sci 2013; 28:200-4.
20. *Carmel R.* Pernicious anemia. The expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. Arch Intern Med 1988; 148:1712-4.
21. *Xiao S.D., Jiang S.J., Shi Y., Zhang D.Z., Hu Y.B., Liu W.Z., Yuan J.M.* Pernicious anemia and type A atrophic gastritis in the Chinese. Chin Med J (Engl) 1990; 103:192-6.
22. *Alonso N., Granada M.L., Salinas I., Lucas A.M., Reverter J.L., Juncà J., Oriol A., Sanmartí A.* Serum pepsinogen I: an early marker of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5254-8.
23. *Muñoz M., Villar I., García-Erce J.A.* An update on iron physiology. World J Gastroenterol 2009; 15:4617-26.

24. *Wang J., Pantopoulos K.* Regulation of cellular iron metabolism. Biochem J 2011; 434:365-81.
25. *Bermejo F., García-López S.* A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. World J Gastroenterol 2009; 15:4638-43.
26. *Colacci E., Pasquali A., Severi C.* Exocrine gastric secretion and gastritis: pathophysiological and clinical relationships. Clin Ter 2011; 162:19-25.
27. *Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y.* Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. Ther Adv Gastroenterol 2011; 4:177-84.
28. *Воробьев С.А.* Сравнительная характеристика секреторной функции желудка у больных хроническим гастритом на фоне железо- и B_{12}-дефицитной анемии. VIII Международный Славяно-Балтийский научный форум. Санкт-Петербург, 2006.
28. *Vorobyev S.A.* Comparative characteristic of secretory function of the stomach in patients with chronic gastritis on a background of iron and B_{12}-deficiency anemia. VIII International Slavonic-Baltic scientific forum. Saint Petersburg, 2006.
29. *Воробьев С.А., Соловьев В.А., Ткачев В.А.* Морфологические особенности и секреторная функция желудка у больных хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с B_{12}-дефицитной и железодефицитной анемией. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2007; 1:23.
29. *Vorobyev S.A., Solovyev V.A., Tkachev V.A.* Morphological features and secretory function of the stomach at chronic atrophic gastritis associated with B_{12}- and iron-deficiency anemia. Gastroenterology of Saint Petersburg 2007; 1:23.
30. *Hershko C., Hoffbrand A.V., 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; 90:585-95.
31. *Marignani M., Delle Fave G., Mecarocci S., Bordi C., Angeletti S., D'Ambra G.,* et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. Am J Gastroenterol 1999; 94:766-72.
32. *Hershko C., Patz J., Ronson A.* The anemia of achylia gastrica revisited. Blood Cells Mol Dis 2007; 39:178-83.