Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Шаповалова Наталья Сергеевна

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.08 Педиатрия
14.01.28 Гастроэнтерология

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Ревнова Мария Олеговна

доктор медицинских наук, профессор
Новикова Валерия Павловна

Санкт-Петербург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 11

1.1 Целиакия у детей: клинико-диагностические особенности 12

1.2 Хронический гастрит у детей: клинико-диагностические особенности 22

1.3 Аутоиммунный гастрит и гастрит, ассоциированный с целиакией 31

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 41

2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования 41

2.2 Методы исследования 44

2.2.1 Общеклинические методы исследования 44

2.2.2 Лабораторные методы исследования 46

2.2.3 Инструментальные и гистологические методы исследования 49

2.3. Методы статистического анализа данных 55

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП 56

3.1 Клиническая характеристика обследованных больных 56

3.2 Лабораторные исследования у детей в изучаемых группах 74

3.3 Морфологическая характеристика слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у обследованных больных 78

3.4 Генетическая характеристика HLA-DQ в исследуемых группах 84

ГЛАВА 4. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ 92

4.1.Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в исследуемых группах 92

4.2 Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка в исследуемых группах 94

4.3 Морфометрическое исследование фундального отдела СОЖ в обследованных группах. 106

ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ 118

5.1 Особенности пептической функции желудка в исследуемых группах 118

5.2 Распространенность антител к париетальным клеткам желудка и аутоиммунного гастрита в исследуемых группах. 123

5.3 Способ диагностики аутоиммунного гастрита у детей с целиакией 130

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 135

ВЫВОДЫ 153

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 155

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 156

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 157

ПРИЛОЖЕНИЕ 188

ВВЕДЕНИЕ

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Целиакия является одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний в мире, поражая приблизительно 1% населения (Husby S., 2012; Catassi C., 2015; Singh P., 2018). Типичная форма проявляется синдромом мальабсорбции; в детском возрасте заболевание приводит к нарушениям физического, психомоторного и полового развития (Ревнова М.О., 2015; Бельмер С.В., 2018; Камалова А.А., 2020; Tye-Din JA., 2018; Laurikka P., 2018; Caio G. 2019).

Целиакия активно изучается в течение 120 лет, но только в последнее десятилетие были достигнуты существенные результаты, изменившие взгляд на это заболевание. Было установлено, что целиакия является системным аутоиммунным заболеванием, поражающим не только тонкую кишку, но и органы эндокринной и пищеварительной систем (щитовидную и поджелудочную железы, печень, желудок, толстую кишку) (Звягин А.А., 2018; Орешко Л.С., 2020; Husby S., 2012; Caio G., 2019). В то же время, механизмы развития ассоциированных аутоиммунных заболеваний при целиакии остаются недостаточно раскрытыми. Таким образом, изучение изменений в других органах и системах организма при целиакии сегодня является приоритетной задачей.

В последние годы возрос интерес к изучению вовлечения в патологический процесс желудка при целиакии (Орешко Л.С., 2006; Орешко Л.С., 2020; Lebwohl B., 2015; GabrieliD., 2017). На основании морфологических данных установлено, что распространенность хронического гастрита (ХГ) у лиц с целиакией составляет 80%-97,8% (Орешко Л.С., 2006; Brown I.S., 2012; Lebwohl B., 2015; Gabrieli D., 2017). Наиболее изученным типом хронического гастрита при целиакии является лимфоцитарный (Bhatti TR., 2011; Brown I.S., 2012; Lebwohl B., 2015; DoloresG., 2017). В тоже время, другие формы ХГ при целиакии изучены меньше (Орешко Л.С., 2006; Brown I.S., 2012; Lebwohl B., 2015; Gabrieli D., 2017). Морфологические описания ХГ при целиакии достаточно противоречивы. Так, при лимфоцитарном

гастрите у детей с целиакией чаще всего описывают поражение антрального отдела слизистой оболочки желудка (СОЖ) (Bhatti, T.R., 2011; Lebwohl B, 2015). Некоторые исследователи обнаруживают, что при других формах ХГ на фоне целиакии поражается фундальный отдел желудка (GabrieliD., 2017). В единичных работах прослеживается взаимосвязь целиакии и аутоиммунного гастрита (Rodriguez-Castro K.I, 2018).

Таким образом, этиологическая структура, клинико-функциональные, морфологические, и другие особенности ХГ при целиакии до сих пор остаются неясными. Распространенность, этиология и патогенез аутоиммунного гастрита при целиакии неизвестны. Вопрос о влиянии безглютеновой диеты (БГД) на слизистую оболочку желудка остается открытым.

Степень разработанности темы

При целиакии в 80%-97,8% случаев обнаруживается повреждение СОЖ (Орешко Л.С., 2006; Lebwohl B.,2015; Gabrieli D., 2017). Начиная с 1986 года, с целиакией связывали лимфоцитарный гастрит, характеризующийся выраженной инфильтрацией поверхностного и ямочного эпителия, а также собственной пластинки Т-лимфоцитами (Muller H., 2001; Brown, I.S., 2012; Lebwohl B.,2015). Сегодня при целиакии описаны лимфоцитарный гастрит, хронический активный гастрит (ХАГ) и хронический неактивный гастрит (ХНГ). Обнаружено, что эти три типа гастрита имеют разную локализацию, разную морфологическую картину и разный ответ на безглютеновую диету, но причины различий неизвестны. В единичных исследованиях сообщается о возможности развития аутоиммунного атрофического гастрита при целиакии (Gabrieli D., 2017), однако данных о распространенности аутоиммунного гастрита (АИГ) среди детей с целиакией нет. На сегодняшний день нет согласительных документов о единых критериях и стандартах диагностики АИГ (Kulnigg Dabsch S., 2016; Minalyan A., 2017). Показано, что наличие антител к париетальным клеткам желудка является надежным предиктором фундальной атрофии СОЖ, ассоциированной с АИГ (Новикова В.П., 2005; Tozzoli R., 2010). Известно, что на ранних стадиях АИГ атрофия СОЖ отсутствует (Новикова В.П.,

2005; Орешко Л.С., 2006, Gonçalves C., 2014; Kulnigg Dabsch S. 2016), тем не менее, морфологические, клинические и функциональные особенности аутоиммунного гастрита у детей не изучены, критерии его диагностики не разработаны. Патогенетические механизмы связи различных типов ХГ с целиакией неясны.

Цель исследования

На основании изучения этиологических, патогенетических, морфологических и функциональных особенностей поражения желудка у детей с целиакией усовершенствовать диагностику хронического гастрита при целиакии.

Задачи исследования

1. Вывить клинические и морфофункциональные особенности хронического гастрита у детей с целиакией.
2. Определить этиологические особенности хронического гастрита у детей с целиакией
3. Выявить патогенетические механизмы, обуславливающие морфологические изменения СОЖ у детей с целиакией.
4. Оценить влияние безглютеновой диеты на состояние слизистой оболочки желудка и клиническую картину у детей с целиакией.
5. Разработать способ диагностики аутоиммунного гастрита у детей с целиакией.

Научная новизна исследования

1. Впервые выявлены морфологические изменения в слизистой оболочке дна, тела и антрального отдела желудка у детей с целиакией, проведена их сравнительная оценка и оценка зависимости от наличия или отсутствия безглютеновой диеты.
2. На основании определения антипариетальных аутоантител, впервые определена распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией, равная 12,1%
3. Впервые показано, что аутоантитела к слизистой оболочке желудка являются глютен-зависимыми.
4. Установлено, что у детей, больных целиакией, дополнительным фактором риска анемии является аутоиммунный гастрит

5. Оценена значимость генотипов *HLA-DQ2.5/DQ2.2* и *HLA-DQ2.2/DQ2.2* и аллели *HLA-DQB1*02* в формировании тяжелого течения целиакии.

Теоретическая значимость работы

Оценена роль глютена и антител к tTG в генезе ХГ при целиакии. Сформулирована идея о существовании глютен-независимых, неассоциированных с инфекцией *H. pylori* механизмов формирования ХГ при целиакии. Раскрыта значимость *HLA-DQB1*02* в патогенетических механизмах формирования выраженной атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК) при целиакии.

Практическая значимость работы

Применение разработанного нами вероятностного метода диагностики аутоиммунного гастрита у детей с целиакией, базирующегося на наиболее информативных факторах риска и признаках заболевания, обеспечивает раннюю диагностику аутоиммунного гастрита в доатрофическую стадию (заявка на изобретение МПК A61B 5/00).

Для морфологической верификации хронического гастрита у детей с целиакией рекомендован забор биоптатов во время эндоскопического исследования не только из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, но и из желудка в области дна, тела и антрального отдела.

На основании изучения динамики иммунологических и морфологических признаков аутоиммунного гастрита на фоне исключения глютена из рациона, предложен способ лечения аутоиммунного гастрита безглютеновой диетой (заявка на изобретение МПК A61K131/00 приоритет №2020136653 от 06.11.2020 г.).

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение способ диагностики целиакии на основании особенностей генотипа заболевания. Данный способ предполагает анализ частоты аллели *HLA-DQB1*02* (02:01 или 02:02) и сочетания с *HLA-DQA1*02*, учитывает наличие генотипов *HLA-DQ2.5/DQ2.2* и *HLA-DQ2.2/DQ2.2* с удвоением аллели**02* в *HLA-DQB1*, предрасполагающий к более выраженным атрофическим изменениям СОДПК (патент 2613877 РФ от 21 марта 2017 года).

Методология и методы исследования

Теоретическую основу исследования составляют опубликованные данные иностранных и отечественных авторов по теме диссертации. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины, в дизайне исследования по типу «случай-контроль». Методы исследования одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол заседания этического комитета №3/8 от 5 марта 2014 г.). Клинические исследования проводились в соответствии с требованиями статьи № 20 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.04.2012 № 390н после получения информированного добровольного согласия законных представителей пациента на проведение медицинских вмешательств, а также согласия на обработку персональных данных в объёме и способами, указанными в п. 1,3 ст. 3, ст. 11 Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных». Выводы диссертации сделаны на основе установленных методов статистического анализа результатов исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей с ХГ и впервые выявленной целиакией клиническая картина заболевания имеет значимые отличия от проявлений хронического гастродуоденита: симптомы мальабсорбции преобладают над симптомами поражения желудка, а структурные перестройки в фундальных отделах СОЖ более выражены.
2. Выраженность структурных перестроек в фундальных отделах СОЖ у детей с целиакией взаимосвязана с выраженностью атрофических изменений СОДПК и уровнем антител к тканевой трансглутаминазе (tTG), в отличие от ХГ, неассоциированного с целиакией.
3. Соблюдение БГД в течение одного года и более приводит к клинико-лабораторной ремиссии целиакии, а в фундальных отделах СОЖ к снижению частоты обнаружения структурных перестроек.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием высоких стандартов статистических методов обработки полученных данных, современными методами клинико-лабораторного и гистологического обследований пациентов, с учетом поставленной цели исследования. Основные положения диссертационной работы доложены на 15-м международном Славяно-Балтийском форуме (Санкт-Петербург, 2014 г.); 4-м международном конгрессе «Consensusin Pediatricsand Child Health 2015» (Венгрия, Будапешт, 2015 г.); международном педиатрическом конгрессе European Academy of Paediatrics. Paediatric Sectionof U.E.M.S. Congressand Master Course (Норвегия, Осло, 2015 г.); XXII конгрессе детских гастроэнтерологов России и Стран СНГ «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2016 г.); 10-м юбилейном Российском форуме «Здоровое питание с рождения: медицина, образование, пищевые технологии» (Санкт-Петербург, 2015 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты и диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии» (Санкт-Петербург, 2016 г.); 8-й международной педиатрической конференции «8th Excellencein Pediatrics (EIP) Conference» (Великобритания, Лондон, 2016 г.); международном конгрессе «International celiacdisease symposium» (Индия, 2017 г.); международном конгрессе «Archivesof Diseasein Childhood» (Румыния, Бухарест, 2017 г.); международном конгрессе «Tampere Celiac Disease Symposium 2018» (Финляндия, Тампере, 2018 г.); на конференции «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения» (Санкт-Петербург, 2018 г.); XXVI Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2019 г.); 9-м международном педиатрическом конгрессе «9th Europaediatrics» (Ирландия, Дублин, 2019 г.).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура и кафедры пропедевтики детских

болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России 25.11.2020г.

Личный вклад автора

Автор разработал дизайн исследования, провел анализ зарубежных и отечественных источников литературы по теме исследования, осуществил курацию, обследование и выборку участников исследования. При участии соответствующих специалистов автор выполнил морфологическую оценку слизистой оболочки желудка и серологические исследования. Автором сформирована база данных пациентов, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов. Автором написан текст диссертации.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты внедрены и используются в лечебно-диагностической работе в клинике «Государственное автономное учреждение здравоохранения. Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», в Белгородской области при оказании помощи детям раннего возраста с патологией желудочно-кишечного тракта, поступающих на стационарное лечение в педиатрическом отделении №2 ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» г.Белгород, педиатрических отделений КУ «Городская детская клиническая больница №1» г. Донецк.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура, ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ФГБОУ ВО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; кафедры педиатрии №2 ГБОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики; кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Белгородский национальный исследовательский университет» (НИИ БелГУ).

По материалам диссертационной работы оформлен патент «Способ диагностики целиакии» 2613877 Российская Федерация, МПК A61B 5/145; G01N 33/48, заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» приоритет от 28.10. 2015 г., заявка №2015146519, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений 21 марта 2017 года. Поданы заявки на изобретения «метод лечения аутоиммунного гастрита» (МПК A61K131/00 приоритет №2020136653 от 06.11.2020 г.) и «способ диагностики аутоиммунного гастрита у детей с целиакией» (МПК A61B 5/00).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 24 научные работы, в том числе 10 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 3 включенных в международную реферативную базу данных Scopus и 1 патент Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 46 отечественных и 245 иностранных публикаций. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Целиакия у детей: клинико-диагностические особенности

Целиакия – хроническое системное аутоиммунное полисиндромное мультифакториальное заболевание, индуцированное нарушением толерантности к глютену у генетически предрасположенных людей. Характеризуется обратимой гиперрегенераторной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, нарушающей пищевую абсорбцию на поврежденном участке, а также разнообразной клинической симптоматикой. Ее классическим проявлением является синдром мальабсорбции, но наиболее распространены атипичные внекишечные и бессимптомные формы [1-3]. Исторически это заболевание было также известно, как глютенчувствительная энтеропатия, кишечный инфантилизм, нетропическая спру. Код по МКБ-10 K90.0

Целиакия – это отдельная нозологическая единица, которую необходимо выделять из группы заболеваний, связанных с непереносимостью глютена. К ним также относятся: герпетиформный дерматит, глютеновая атаксия, не связанная с целиакией глютенчувствительность, а также спектр аллергических заболеваний, ассоциированных с глютеном, включающих гастроинтестинальную пищевую аллергию. Потеря толерантности к глютену может протекать клинически схоже, но вовлекать как иммунные, так и аллергические и, пока мало изученные, не иммунные не аллергические механизмы нецелиакийной чувствительности к глютену [1, 4-8].

Глютен представляет собой собирательное название белковых фракций, а именно проламинов и глютенинов злаков: глиадинов пшеницы, гордеинов ячменя, секалинов ржи и овеинов овса [9]. Эти протеины, воздействуя на слизистую оболочку тонкой кишки, вызывают ее гиперрегенераторную атрофию, тем самым нарушая пищевую абсорбцию на поврежденном участке. При устранении из пищи глютена купируются клинические проявления и, соответственно, морфологические изменения [1,9,10].

В настоящее время общепринят взгляд на целиакию, как на системное аутоиммунное заболевание [1], которое вовлекает все органы и системы и проявляется в полиморбидной патологии на основе общих патогенетических механизмов [11].

У большинства пациентов с целиакией имеются минимальные симптомы или болезнь протекает атипично. Эпидемиология представлена в виде айсберга, что существенно затрудняет диагностику; на каждый установленный случай заболевания приходится от 5 до 13 недиагностированных. Нераспознанная целиакия опасна такими осложнениями, как онкологические заболевания (аденокарцинома кишечника, интестинальная лимфома, ротоглоточные опухоли), остеопороз, бесплодие, аутоиммунные и другие заболевания [12]. В случае дебюта в детском возрасте может наблюдаться также задержка физического, психомоторного и полового развития [13, 14]. Все вышесказанное определяет высокую социальную значимость заболевания. В развитых странах ранняя диагностика целиакии и своевременная профилактика грозных осложнений доказала свою экономическую целесообразность [15-20].

Этиология. Целиакия относится к генетически обусловленным, HLA-ассоциированным, мультифакториальным заболеваниям. Среди множества факторов развития заболевания ведущая роль принадлежит нарушению толерантности к глютену и генетической предрасположенности [1-3].

Эпидемиология. Распространенность целиакии колеблется от 1:50 до 1:500, в зависимости от региона [21]. Систематический обзор мета-анализов показал, что согласно данным серологического исследования, частота целиакии в мире -1,37% [22]. При этом распространенность целиакии в детской популяции составляет 1%-5,5% [23]. В странах Европы, по данным централизованного международного популяционного скринига 2010 года, целиакией страдает 1% населения, что делает ее одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний. США и восточноевропейские страны демонстрируют схожие с западноевропейскими, статистические показатели. Однако исследователи отмечают сниженную настороженность и низкую частоту диагностики целиакии в странах Восточной Европы. Наибольшая

распространенность целиакии (5,6%) зафиксирована среди арабского населения Западной Сахары и в Мексике - около 4%. Причины этого неясны. В Индии зафиксирован «пояс целиакии» в северных областях [24]. Отмечается, что, частота целиакии ежегодно растет [25].

Дебют целиакии может быть в любом возрасте. По данным мультицентрового исследования в США, 70% всех впервые выявленных случаев приходятся на возраст после 20 лет [26, 27]. Наибольший риск заболевания отмечен при наличии семейного анамнеза целиакии [26, 28,29] и наличии сопутствующей аутоиммунной патологии [1, 26, 30]. В 20-летнем проспективном исследовании с участием 1339 детей с целиакией было выявлено, что риск возникновения аутоиммунных заболеваний (АИЗ), асоциированных с целиакией был наибольшим в первые 10 лет [31]. Кроме АИЗ, в группе риска целиакии находятся пациенты с синдромом раздраженного кишечника, хроническим запором, железодефицитной анемий, рецидивирующим афтозным стоматитом, герпетиформным дерматитом и другими [1, 22, 16-18, 32-35]. Распространенность целиакии среди АИЗ представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Распространенность целиакии среди больных с другими аутоиммунными заболеваниями.

Нозология	Распространенность	Источник
Сахарный диабет 1 типа	1,6% - 14%	[19,36-38]
Аутоиммунный тиреоидит	1%-7%	[39-45]
Синдром Дауна	7%-19%	[40, 20, 46, 47]
Синдром Тернера	4,2% -8,1%	[21,40, 48]
Синдром Вильямса	9,5%	[40, 49]
Аутоиммунные заболевания печени	3%-7%	[50-54]
Селективный IgA- иммунодефицит	3% -5%	[55]

Роль генетического фактора в патогенезе целиакии. Целиакия ассоциирована с обширным наследственным генотипом HLA II класса, который наблюдается

у 96%-99% больных [1, 12, 16, 56, 57]. Гены *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, презентирующие пептиды глютена в качестве антигенов делают локус MHC-HLA самым важным генетическим фактором в развитии целиакии. Большинство больных с целиакией (в некоторых популяциях до 90%–95%) имеют гетеродимеры *HLA-DQ2.5*. Они кодируются аллелями *DQA1*0501* и *DQB1*0201* и могут наследоваться вместе на одной хромосоме (цис-конфигурация) или отдельно на двух гомологичных хромосомах (транс-конфигурация) [58]. Остальные пациенты являются либо носителями *HLA-DQ8* гетеродимеров, кодируемых *DQA1*0301* и *DQB1*0302* или они несут *HLA-DQ2.2*, кодируемый *DQA1*02* и *DQB1*02*. Редкие пациенты (<1%), не несущие эти гетеродимеры, обнаруживают другую половину гетеродимера *DQ2.5* (*DQ7.5*) [28, 58-60]. В исследованиях ассоциаций генома (GWAS) было выявлено 39 не-HLA-локусов, которые связаны с целиакией; они объясняют приблизительно 5% риска заболевания [61]. HLA гены CELIAC1 (HLA- DQ2/DQ8), расположенные на 6 хромосоме (6p21), определяют всего лишь 1/3 генетической вариантности заболевания. Исследования последних лет, проведенные в популяционных группах различных регионов мира, позволили установить ассоциированные гены CELIAC3, являющиеся регуляторными и определяющими Т-лимфоциты CD28, CTLA4 и ICOS на 2 хромосоме (2q33); CELIAC2 на 5 (5q31-33) хромосоме; CELIAC4 ген IXB миозина, MYO9XB на 19 хромосоме (19q13); на 4 (4q27) хромосоме, и на других. Недавно, также были открыты TAGAP, IL18R1, RGS21, PLEK, CCR9, ассоциированные с целиакией [61, 62]. Такие же мутации также выявляются у больных с другими аутоиммунными заболеваниями, что может объяснять феномен их ассоциации [33, 35, 37]. Отмечено повышение риска целиакии у лиц со второй аллелью DQB1*02 [17, 58, 63, 64]. Оценка количества копий аллелей *DQB1*02* может позволить дифференцировать риск заболевания [17, 58]. В настоящее время, нет достаточно данных о влиянии гаплотипа *DQ2.2* на уровень тканевой трансглутаминазы (tTg) и тяжесть заболевания. Имеются только единичные исследования [65].

Клиническая картина целиакии. Выделяют следующие формы целиакии: классическая или типичная, атипичная, бессимптомная или молчаливая, латентная, потенциальная и рефрактерная [1-3, 66-70].

Клиническая симптоматика целиакии невероятно разнообразна. Классическая форма имеет отчетливую картину синдрома мальабсорбции, поэтому часто диагностируется, хотя и занимает лишь 5% в структуре заболевания [1, 2, 66, 70-72]. Это верхушка так называемого айсберга целиакии. При типичной форме ведущими являются такие признаки, как диарея, стеаторея, снижение массы тела или низкие весовые прибавки, задержка роста [6, 73]. При атипичной форме ведущими симптомами могут быть анемия, боли в животе (часто схожие с синдромом раздраженного кишечника), вздутие живота, нарушение моторной функции гастроинтестинального тракта, атаксия, нейропатия, задержка физического и/или полового развития, агрессивное поведение, мышечные боли, утомляемость, остеомаляция, остеопороз, дефекты эмали зубов, алопеция, идиопатическое повышение печеночных трансаминаз или даже лимфома [1-3, 17, 18, 32, 33,67, 74]. Бессимптомная форма характеризуется типичными для целиакии гистологическими и серологическими признаками без каких-либо клинических симптомов [1, 17, 33]. Пациент с латентной формой может иметь или не иметь симптомов целиакии. Положительная серологическая диагностика сочетается с отсутствием гистологических признаков или отсутствие аутоантител сочетается с ранее выявлеными гистологическими признаками [1, 21]. Рефрактерная целиакия второго типа в отсутствие ответа на безглютеновую диету имеет неблагоприятный прогноз, с пятилетней выживаемостью 33%-58% [75-77].

Диагностика. Диагностика целиакии основана на анализе клинических, серологических и морфологических данных. В качестве дополнительного метода в затруднительных случаях используется генетическое исследование. В настоящее время предпочтительной стратегией диагностики целиакии, учитывая вероятность бессимптомного течения, является работа в группах риска [1, 17, 19-21, 33, 36-53, 66, 78, 79]. Диагностике подлежат группы как «симптоматических» пациентов, так и «асимптоматических». Лица, требующие обследования с целью исключения целиакии, определены ESPHGAN [1] и отечественными рекомендациями [82]. Кроме того, пациенты с необъяснимым повышением печеночных трансаминаз должны

быть обследованы на целиакию. У большинства пациентов (> 95%) глютен-зависимая гипертрансаминаземия нормализуется на БГД [3, 4, 51-54, 50, 80-82]. Реже целиакия ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями печени. По данным различных исследований, частота целиакии среди больных с сахарным диабетом 1 типа составляет в среднем 3%-10%, что значительно превосходит популяционный риск [41, 79]. Частота инсулин-зависимого сахарного диабета 1 типа при целиакии составляет приблизительно 5%-10%, колеблясь от 1% до 24% [37, 83-85]. С частотой 3%-7% встречаются ассоциированные аутоиммунные заболевания пищеварительной системы, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит [50-52]. При этом частота аутоиммунного гастрита у детей с целиакией неизвестна. Было показано, что tTG-2 IgA антитела реагируют с тканью щитовидной железы, что может способствовать развитию заболеваний щитовидной железы у больных с целиакией [86]. Некоторые авторы указывают на средовые факторы, такие как курение, хирургические вмешательства на органах ЖКТ и различные инфекции (аденовирусная типа 12, гепатит С, кампиллобактериоз, ротавирусная, энтеровирусная) в качестве триггеров [87-91]. Исследователи предполагают, что глютеновая нагрузка при недиагностированной целиакии, выраженное воспаление и повреждение слизистой оболочки тонкой кишки повышают риск развития аутоиммунных заболеваний, таких как инсулин-зависимый сахарный диабет 1 типа и аутоиммунный тиреоидит [19, 36-45]. Европейское общество изучения целиакии European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) в 2019 году предложило расширенный список симптомов и состояний, заболеваний повышенного риска целиакии и дифференциальный подход к обследованию [66]. Также, скринингу подлежат лица с необъяснимой железодефицитной анемией. Известно, что одним из наиболее частых осложнений целиакии является анемия (в основном железодефицитная - 80%) [92], но также и пернициозная, связанная с дефицитом фолатов и витамина B12 (дефицит B12 5%- 41%) [83, 93-95]. Деамидирование пептидов глиадина и образование токсичных пептидов (например, 33-мер) в результате токсического воздействия могут приводить к нарушениям поведения детей. Таким образом, в клинической кар-

тине может наблюдаться агрессия, вспыльчивость, апатия, утомляемость, нарушения сна [18, 96]. Неврологические осложнения наблюдаются в 10% случаев [97, 98]. Наблюдаются нарушения полового развития, гипогонадизм, у девочек пубертатного возраста - гинекологические нарушения [99, 100]. Недиагностированная целиакия опасна малигнизацией [101]. К счастью, у детей онкологические осложнения целиакии крайне редки [102].

Серологическая диагностика. *Антиглиадиновые антитела* в настоящее время из-за низкой специфичности были заменены более точными серологическими методами [103] и не рекомендованы к применению как ведущими мировыми руководствами [1, 66, 104, 106], так и Российскими клиническими рекомендациями [72]. *Анитела к деамидированным пептидам глиадина* (Anti-DGP IgA, IgG) обладают высокой аффинностью к HLA-DQ2/DQ8, стимулируя Т-клеточный иммунный ответ у больных целиакией. Они обладают более высокой специфичностью, чем антитела к нативному глиадину [106]. Anti-DGP демонстрируют схожую чувствительность и специфичность с антителами к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG2), особенно в детской практике. Метод определения anti-tTG2 все же превосходит в специфичности и является более дешевым. Выступая в паре IgG- tTG2 и IgG-DPG являются первым выбором для диагности целиакии у пациентов селективным дефицитом IgA [106, 107]. С появлением сначала ретикулиновых, затем *антител к эндомизию* (anti-EMA) и антител к *тканевой трансглутаминазе-2* (anti-tTG2 IgA, IgG) была разработана специфическая диагностика целиакии, что стало настоящим прорывом в клинической практике. Определение anti-tTG2 IgA, IgG является наиболее чувствительным методом, в то время как определение anti-EMA- наиболее специфичным [1, 104, 105, 108]. Определение anti-tTG используется как для диагностики и контроля, так и в качестве скрининга в группах риска [17, 35, 109]. Тест на anti-tTG выступает в роли первого шага, тогда как IgA-EMA может использоваться в качестве подтверждающего теста, особенно в случае незначительного повышения anti-tTG антител (менее чем 2х-кратно). В то же время значительное 10-кратное повышение anti-tTG антител в сочетании с пожительным anti-EMA позво-

ляет избежать биопсии тонкой кишки и последующего гистологического исследования [1]. Ни один тест не обладает 100% чувствительностью и 100% специфичностью, поэтому в клинической практике используют их сочетание или коммерческие панели, объединяющие в себе несколько видов антител и дающих общий результат как «положительный» или «отрицательный» в целях скрининга.

Селективный дефицит IgA наблюдается у 3% пациентов с целиакией [1, 33, 66, 110, 111]. Данные чувствительности и специфичности различных антигенов для серологической диагностики представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Чувствительность и специфичность различных антигенов для серологической диагностики целиакии [1, 66, 72]

Антиген	Вид антител	Чувствительность %	Специфичность %
Глиадин	IgA	85 (57–100)	90 (47–94)
	IgG	80 (42–100)	80 (50–94)
Эндомизий	IgA	95 (86–100)	99 (97–100)
	IgG	80 (70–90)	97 (95–100)
Тканевая трансглутаминаза-2	IgA	98 (78–100)	98 (90–100)
	IgG	70 (45–95)	95 (94–100)
Деамидированные пептиды глиадина	IgA	88 (74–100)	90 (80–95)
	IgG	80 (70–95)	98 (95–100)

Для работы в группах риска, подлежащих скринингу, удобны внелабораторные коммерческие наборы экспресс-тестов, позволяющие исследовать tTG с применением иммунохроматографических анализов [111, 112]. Вопрос о наличии серонегативной целиакии, частота которой 2%-15% по данным клинических рекомендаций Европейского общества изучения целиакии 2019 года [66, 113], в настоящее время является дискутабельным [18, 113-116].

Морфологическая диагностика целиакии. «Золотым стандартом» диагностики целиакии по-прежнему остается гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК). У трети пациентов с впервые

выявленной целиакией эндоскопическая картина остается нормальной [117], однако характерные признаки, по которым можно заподозрить атрофию СОДПК и целиакию существуют. К ним относятся потеря рисунка циркулярных складок (складок Керкринга) или их уплощение; гребешки на циркулярных складках или поперечная исчерченность; нодулярность (мозаицизм), микронодулярность; видимый сосудистый рисунок подслизистого слоя; трещины (фиссуры), борозды, которые могут создавать «ячеестый» вид [118]. Данные признаки обладают высокой специфичностью и низкой чувствительностью. Учитывая высокую вероятность эндоскопически неизменённой СОДПК, необходимо выполнять гистологическое исследования при подозрении на целиакию. Кроме того, патологические изменения могут носить неоднородный характер: чередование участков атрофии с неизменной СОДПК, что требует множественной биопсии [1, 66, 72]. При морфологическом исследовании СОДПК при целиакии выявляется атрофия, проявляющая укорочением ворсинок, гиперплазией крипт, изменением соотношения ворсинка: крипта, повышением числа итраэпителиальных лимфоцитов –ИЭЛ (в литературе также встречается название межэпителиальные лимфоциты МЭЛ) [1, 2, 119, 120]. Для оценки степени атрофии используют модифицированную шкалу Marsh-Oberhuber [119]. В настоящее время количественной оценке подлежит только степень инфильтрации и выражается в числе ИЭЛ на 100 энтероцитов. При нормальном значении 10, патологическим считается значение >25, а значительным >40. Для слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки значительным является значение >30. Кроме того, в странах Западной Европы и США для определения количества ИЭЛ рутинно используется иммунногистохимическая методика (панель CD3), благодаря которой маркируется на 50% больше ИЭЛ, чем с использованием только окрашивания. Таким образом незаметны и «теряются» 50% ИЭЛ (МЭЛ), а с ними и диагноз целиакии [120]. Необходимость использовать ИГХ CD3 для определения ИЭЛ также подчеркивает руководство Европейского общества изучения целиакии 2019 г [66].

Для оценки СОДПК биоптат должен быть правильно ориентирован. Не допускаются косые срезы, которые могут исказить гистологическую картину [121]. Диагностика целиакии основана на клинической, серологической и гистологической картине. При этом существуют дополнительные методы исследований. Особый интерес представляют неинвазивные биомакреры, иммунногистохимические методы и проточная цитометрия [122-124].

Существует множество схем, предлагающих различные диагностические алгоритмы целиакии. Одним из них является методика I.I. Korponay –Szabo 2011г. с применением суммы симптом-антитело-генетика-эндоскопия (SAGE) [125]. Для постановки диагноза целиакии достаточно 4-х баллов (см. рисунок 1).

Симптомы	Антитела	Генетика	Эндоскопия/ гистология	Баллы
Синдром мальабсорбции	EMA+и/или повышение tTG>10*ULN		Marsh 3b или 3c	2
Симптомы, значимые при целиакии или СД1 типа или лица первой линии родства	tTG + <10*ULN или только анти-ДПГ+	DQ2/DQ8 положительный	Marsh 2 или 3a или Marsh 0-1+анти tTG депозиты	1
Отсутствуют	Серологическое исследование не проводилось	Генетическое исследование не проводилось или только половина DQ2	Нет гистологических изменений или Marsh 0-1	0
	Все специфические антитела отрицательные	DQ2, DQ8 не выявлено		-1

Рисунок –1. Методика I.I. Korponay –Szabo 2011г. с применением суммы симптом-антитело-генетика-эндоскопия (SAGE)

В детской практике следует ориентироваться на алгоритмы, предложенные «Российским руководством по оказанию помощи детям с целиакией», которые согласуются с рекомендациями ESPHGAN [1, 72]. Глютеновая провокация не является рутинным диагностическим методом, однако используется, особенно в педиатрии, на фоне отрицательных серологических тестов [72].

Лечение целиакии. Единственная терапия, которая в настоящее время демонстрирует значительную эффективность - это пожизненная безглютеновая диета (БГД) [1, 2, 66, 72]. У детей при строгом соблюдении диеты исчезает симптоматика, улучшаются массо-ростовые прибавки, нормализуются гематологические и биохимические показатели, индуцируется клинико-лабораторная и гистологическая ремиссия. Диета может быть назначена только при подтвержденном диагнозе [1, 18, 35, 66, 72, 126]. Пациентам, соблюдающим диету, необходим прием витамино-минеральных комплексов, контроль состава принимаемой пищи для исключения приема «скрытого глютена» в промышленных продуктах [127-130]. У детей нередко наблюдается сопутствующая аллергическая энтеропатия [127], требующая диетической коррекции [16, 33, 128]. Кроме того, может наблюдаться непереносимость других злаков или продуктов. Коррекция дефицита микронутриентов (железо, кальций, цинк, фолаты, витамин B12 и другие витамины группы B, жирорастворимые витамины) требуется не только в активном периоде, но в периоде ремиссии [66, 72, 126].

При отсутствии эффекта от БГД изучаются возможности фармакотерапии (энзимотерапия, иммунотерапия, десенсибилизирующая терапия, назначение пробиотиков, иммуносупрессоров, биологических препаратов и другие стратегии) [17, 84-86, 131-136].

1.2. Хронический гастрит у детей: клинико-диагностические особенности

Хронический гастрит – прогрессирующее заболевание желудка, характеризующееся диффузным или очаговым воспалением слизистой оболочки желудка

(СОЖ), сопровождающееся морфологическими изменениями с развитием дистрофических, дисрегенераторных и атрофических процессов в СОЖ, нарушающих функции желудка [137-139].

Хронический гастрит (ХГ) является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире. ХГ не только нарушает качество жизни пациентов [138], но и играет роль в патогенезе язвы и рака желудка [139-143]. ХГ проявляется в форме неатрофического или атрофического поражения СОЖ. Данные фенотипы представляют разные стадии одного и того же процесса [138].

Эпидемиология хронического гастрита и инфекции Helicobacter pylori. Распространенность ХГ в развивающихся странах по данным различных исследований составляет 13,8% -68% [137, 144], среди детей частота ХГ в развитых странах 10%, а в развивающихся 50% [139, 145]. По результатам Всероссийской диспансеризации частота хронического гастрита и дуоденита среди детей составляет 300-400 на 1000 [137,146]. Оставаясь высокой, распространенность ХГ в последние десятилетия в развитых странах снижается, что связано со снижением распространенность инфекции *Helicobacter pylori* – основной причины ХГ [137, 147-149]. Инфекция *Helicobacter pylori*, как известно, является самой распространенной инфекцией среди людей во всем мире, поскольку примерно 50% населения мира инфицированы и основным источником инфекции является человек. В отсутствии лечения, инфекция может сохраняться в течение всей жизни независимо от врожденного и адаптивного иммунного ответа [150]. В развивающихся странах распространенность *H. pylori* в раннем детстве составляет 30%-50% и достигает более 90% в зрелом возрасте. Это объясняется низким социально-экономическим статусом и плохими санитарно-гигиеническими условиями. Инфекция в развитых странах у маленьких детей встречается реже и достигает 60% в старшем возрасте [151-155]. В США сообщается о 20%-процентном уровне инфицирования среди подростков, а в последнее время сообщается об общей распространенности в 36% [156]. Хотя распространенность инфекции значительно снизилась во многих частях Северной Америки и Западной Европы, такого снижения не было отмечено в большинстве

развивающихся стран [157]. Исследование детей в возрасте 2-19 лет в Санкт-Петербурге (Россия), опубликованное в 2007 году, показало общее снижение показателя распространенности *H. pylori* с 44% в 1995 году до 13% в 2005 году. Распространенность снизилась с 30% среди детей младше 5 лет в 1995 году до 2% через 10 лет в той же возрастной группе. Авторы сопоставили эти выводы с улучшениями уровня жизни [158]. Аналогичным образом, отчеты из Южной Кореи показали общий уровень заражения *H. pylori* 75% у взрослых в 1996 году, 66,9% в 1998 году, который снизился до 59,6% в 2005 году и сообщалось о снижении с 64,7% до 40,0% за 8-летний период (1998-2005 гг.). Согласно данным 2018 г эта положительная тенденция сохраняется [159, 160].

H. pylori является возбудителем хронического гастрита, язвенной болезни и ключевым фактором риска развития рака желудка и MALT-лимфомы [141-143, 146, 147, 159-162]. Хотя оценки Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указывают на высокий уровень инфицирования среди населения мира, у большинства инфицированных лиц не возникает клинических симптомов или язвенной болезни при продолжении сохранения поверхностных изменений СОЖ. Однако, у 17% инфицированных пациентов разовьется язвенная болезнь, у одной четверти из них (приблизительно 4,25%) возникнут язвенные осложнения, и еще у меньшего числа (1%) диагностируют рак желудка [163, 164]. Следует отметить, что в детском возрасте описаны лишь несколько случаев аденокарциномы, а лимфома желудка является редкостью [165]. Осложнения хеликобактериоза в детском возрасте диагностируется реже, в сравнении со взрослыми [166].

В Римских критериях IV пересмотра 2016 г. рассмотрена взаимосвязь функциональной диспепсии с *H. Pylori* [167]. Показано, что *H. Pylori* может вызывать функциональную диспепсию. Метанализ 38 исследований подтвердил взаимосвязь *H. Pylori* с хронической функциональной абдоминальной болью и не подтвердил связи жалоб на эпигастральные боли с *H. Pylori* [168, 169].

ХГ в настоящее время является морфологическим диагнозом. Функциональная диспепсия может сопутствовать как ХГ, так и неизмененной СОЖ [167, 170]. Чувствительность данных эндоскопического метода исследования для диагностики ХГ составляет 76,4% (в более ранних исследованиях 91,7%, 98,3%) [171].

Киотским консенсусом 2015 г принята этиологическая классификация ХГ [148], см. таблицу 1.3.

Таблица 1.3 – Этиологическая классификация хронического гастрита [148]

Аутоиммунный гастрит		
Инфекционный гастрит	Helicobacter pylori - индуцированный гастрит	
	Бактериальные нехеликобактерные гастриты	- Гастрит, ассоциированный с Helicobacter heilmannii - Гастрит, вызванный энтерококками - Микобактериальный гастрит - Вторичный сифилитический гастрит
	Флегмона желудка	
	Вирусные гастриты	- Энтеровирусный гастрит - Цитомегаловирусный гастрит
	Грибковые гастриты	- Гастрит вследствие мукормикоза - Кандидоз желудка - Желудочный гистоплазмоз
	Паразитарные гастриты	- Гастрит, вызванный криптоспоридиями - Стронгилоидоз желудка - Анизакиаз желудка
Гастрит вследствие действия внешних причин	Лекарственно-индуцированный гастрит	
	Алкогольный гастрит	
	Радиационный гастрит	
	Химический гастрит	
	Гастрит вследствие дуоденального рефлюкса	
	Гастрит вследствие действия других специфических внешних причин	

Продолжение таблицы 1.3

Гастрит как следствие действия специфических причин	Лимфобластный гастрит
	Болезнь Менетрие
	Аллергический гастрит
	Эозинофильный гастрит
Гастрит, вызванный другими заболеваниями, классифицируемыми в других рубриках	Гастрит вследствие саркоидоза
	Гастрит вследствие васкулита
	Гастрит вследствие болезни Крона

В 1991 году группа патологов опубликовала важный документ, описанный как «Сиднейские критерии». Несколько лет спустя в 1994 году документ был пересмотрен и определен гистологический стандарт для верификации диагноза «гастрит». Рекомендованы биоптаты СОЖ: 1 из области угла желудка, 2 из тела желудка, 2 из антрального отдела. Были выделены формы гастрита: острый, хронический и особые, этиологический фактор и преимущественная локализация морфологических изменений [172, 173]. Визуально-аналоговая шкала предполагает описание выраженности каждого признака, где 0 – отсутствие, 1 – незначительное, слабовыраженное проявление, 2 – умеренное, 3 – выраженное. В настоящее время морфологическая классификация использует стандартизированную систему стадирования Operative Link for Gastritis Assessment - OLGA. Она является наиболее надежной и широко используемой системой, которая позволяет распознавать пациентов с более высоким риском развития рака желудка у взрослых. Данная система определяет, как степень гастрита с учетом выраженности воспалительной инфильтрации, так и стадию гастрита, согласно выраженности атрофии в фундальном и антральном отделах СОЖ [174]. Принятого в педиатрического практике аналога системы не существует.

Этиология и патогенез. Развитие хронического воспаления СОЖ обычно начинается в детстве как простое поверхностное мононуклеарное воспаление. Хроническое воспаление характеризуется инфильтрацией мононуклеарными лейкоцитами (лимфоцитами и моноцитами) собственной пластинки СОЖ, которые в норме практически не встречаются. ХГ у детей, в большинстве случаев, сочетается с хроническим дуоденитом [175]. ХГ прогрессирует постепенно в течение десятилетий до атрофического гастрита, который характеризуется потерей желез СОЖ в антральном, фундальном отделах или распространенно во всех отделах. Как правило, во всех популяциях распространенность как неатрофического, так и атрофического гастрита имеет тенденцию нарастать с возрастом. В настоящее время данное увеличение является более выраженным в популяциях развивающихся стран [137]. Ассоциированный с *H. pylori* ХГ вначале преимущественно антральный Воспаление, состоящее в основном из моноцитарных и плазматических клеток, является поверхностным. Активность хронического воспаления связана с нейтрофильной инфильтрацией, причем интенсивность этого острого «активного» компонента зависит от цитотоксичности штамма *H. Pylori*. Чем более цитотоксичен штамм, тем более активен и, очевидно, более агрессивен ХГ. Наиболее агрессивными формами ХГ являются те, которые, с большей вероятностью приводят к прогрессирующим стадиям атрофического гастрита. Ежегодный риск прогрессирования ХГ от одного этапа к следующему оценивается в среднем на 2–3% [137, 142, 176]. Кроме того, у 50% пациентов с ХГ (и инфекцией H. pylori) в течение жизни развивается атрофический гастрит той или иной степени. Примерно у 5% инфицированных людей атрофический гастрит приобретет тяжелую стадию. Учитывая, что инфицирование *H. Pylori* и начало развития ХГ в форме бессимптомного поверхностного гастрита происходит в раннем детстве [137], у многих пациентов в течение жизни происходит трансформация фенотипа ХГ, согласно известному каскаду Correa как показано на рисунке 2 [141, 177, 178].

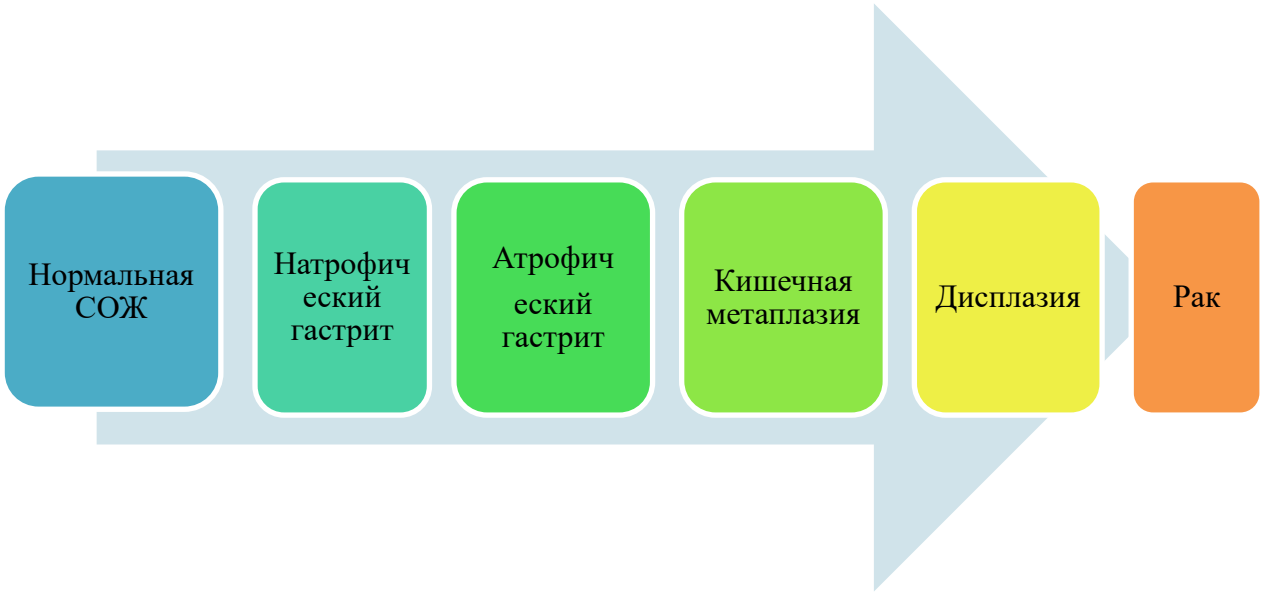


Рисунок 2 – Каскад Correa

ХГ, ассоциированный с *H.pylori*, может иметь несколько путей развития. Язвенный фенотип характеризуется преимущественно антральным ХГ, в то время как раковый фенотип проявляется мультифокальным (фундальным) ХГ уже на ранних этапах развития [179-181]. Тип ХГ связан с генотипом *H.pylori*. Генотип *vacA s1m1* ассоциирован с кишечной метаплазией, выраженным воспалением и высоким риском рака желудка. Наиболее вирулентная аллель *vacA s1m1*обнаруживается в 80% среди выделенных штаммов, причем данная закономерность наблюдается в различных регионах мира [181]. Атрофический ХГ в детском возрасте чаще всего связан с аутоиммунным гастритом (АИГ) [138], а язвенные осложнения инфекции *H. pylori* редки [166]. Патогенность *H. Pylori* обеспечивается набором факторов: подвижность, адгезия, образование биопленок, уреаза, цитотоксичность, гетерогенность. *H. Pylori* обладает арсеналом специфических факторов патогенности. Среди них цитотоксин-ассоциированный ген - «островок патогенности» (*cag-PAI*), ген вакуолизирующего цитотоксина (*vacA*), наружный воспалительный белок А (*oipA*), антигенсвязывающий адгезин (*baba*) группы крови, липазы и липополисахариды (ЛПС), *DupA* [181-190].

Вне зависимости от этиологии, развитие ХГ носит стадийных характер. Потеря желез СОЖ при атрофическом гастрите (АГ) сменяется ростом новых незрелых железистых и эпителиальных элементов. Железы кишечного типа, напоминающие железы и эпителий в толстой кишке и/или тонкой кишке свидетельствуют о кишечной метаплазии. Также может наблюдаться атрофия с пилорическим типом (псевдопилорическая метаплазия), с эпителием, напоминающим пилорические железы, из которых исчезают G-клетки (гастриновые клетки). Высокодифференцированные железы, эпителий и клетки разрушаются в процессе развития атрофического гастрита, а утраченные железы замещаются железами и эпителием с незрелыми кишечными свойствами [191].

Распространение *H. pylori* ассоциированного ХГ происходит от антрального фенотипа к фундальным («атрофический пангастрит», «мультифокальный атрофический гастрит» или «преимущественно фундальный»). Это проксимальное (пилорокардиальное) распространение и постепенное ухудшение АГ связаны с заметными изменениями морфологии и функции слизистой оболочки желудка. ХГ влияет на функции желудка, вызывая, нарушения в секреции соляной кислоты и внутреннего фактора при атрофии СО тела желудка, а также нарушения синтеза и секреции гастрина-17 из антральных G-клеток при антральной атрофии. Выраженный АГ, который фокально ограничен только антральным отделом желудка, довольно редок. С другой стороны, прогрессирующая атрофия, которая возникает исключительно в слизистой оболочке тела желудка или распространена одновременно в антральном отделе и теле желудка, является относительно частым фенотипом ХГ (до 5%). Долгосрочные исследования показывают, что наряду с распространением вверх гастрита *H. pylori*, слизистая оболочка антрального отдела может даже восстанавливаться. Из-за потери фундальных желез и париетальных клеток при атрофии СО тела желудка распространение атрофического гастрита на корпус и дно приводит к пожизненной и постоянной гипо- или ахлоргидрии. Из-за низкой внутрижелудочной кислотности *H. Pylori* по мере прогрессирования атрофии СОЖ может самопроизвольно исчезнуть [137].

1.3. Аутоиммунный гастрит и гастрит, ассоциированный с целиакией

Несмотря на то, что целиакия ассоциирована со спектром различной аутоиммунной патологии [41], в том числе с другими аутоиммунными заболеваниями ЖКТ, распространенность аутоиммунного гастрита (АИГ) среди детей с целиакией не известна. Аутоиммунный гастрит является органоспецифическим хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся наличием антипариетальных антител и антител к внутреннему фактору (фактору Кастла), и чаще ограничивающимся фундальным отделом желудка [192]. Распространенность АИТ, по данным разных авторов, составляет от 0,49% до 20% [138, 191-195], с более высокой частотой среди пожилых лиц. Однако его истинная частота во всем мире остается неясной, потому что на длительной доклинической стадии заболевание протекает бессимптомно или как пернициозная анемия в зрелом возрасте. В педиатрии АИГ считается редкой патологией и мало описан [196]. Представлено небольшое количество исследований на данную тему. В одном исследовании среди 70 детей с различной аутоиммунной патологией АИГ был обнаружен у 4-х пациентов (5,7%) [196]. В популяции, АИГ наиболее часто диагностируется среди лиц с сахарным диабетом 1типа и/или аутоиммунным тиреоидитом. Распространенность в группе сахарного диабета 1 типа у взрослых 3%-30%, а среди детей 5,3%-7,2%. Именно поэтому у лиц с сахарным диабетом 1 типа рекомендуется определение антител к ПКЖ каждые 3 года, а при сочетании с аутоиммунным тиреоидитом каждые 2 года [24, 200, 201].

АИГ является рецессивным мультигенным заболеванием, более характерным для жителей Северной Европы [137]. По данным профилактического осмотра, опубликованным в 2019 году, в Японии АИГ был обнаружен лишь у 0,49% взрослого населения [202]. Иммунопатогенная основа для АИТ, по-видимому, включает активацию париетальных клеточно-специфических Т-хелперов 1 типа CD_4. В исследовании Troilo A. с соавторами были приведены доказательства того, что в СОЖ пациентов с пернициозной анемией присутствует большое количество (20%) ауто-

реактивных активированных клонов CD4+Т-клеток, которые специфически распознают внутренний фактор. Большинство из этих клонов (94%) имели профиль Th-17 или Th-1. Все специфичные для внутреннего фактора клоны продуцировали фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-21 и оказывали существенную помощь в выработке иммуноглобулинов В-клетками. Большинство клонов Т-клеток, специфичных для слизистой оболочки, проявляют цитотоксичность в отношении клеток-мишеней. Показано, что активация специфичных для внутреннего фактора Т-хелперов 17 и Т-хелперов 1 в СОЖ представляет собой ключевой эффекторный механизм при пернициозной анемии, что позволяет предположить, что регулирование Th-17/Th-1 может представлять собой новый механизм профилактики и лечение заболевания [203].

Экспериментальные исследования АИГ были направлены на изучение того, является ли дефект механизмов толерантности, таких как Т-регуляторные клетки (Treg), причиной аутоиммунных заболеваний человека и на обоснование терапии на основе Treg клеток [204]. Полученные результаты проиворечивы.

При АИГ слизистая оболочка желудка истончается, а складки теряют рельеф. Ранние гистологические изменения характеризуются хроническим воспалением в подслизистой оболочке (лимфоплазмоцитарным), которое распространяется в собственную пластинку СОЖ с прогрессирующим разрушением как желудочных, так и зимогенных клеток. На поздних стадиях заболевания в СОЖ отсутствуют и париетальные клетки, и зимогенные клетки и имеет место кишечная метаплазия [193]. Такие гистологические изменения приводят к гипо- и ахлоргидрии, гипергастринемии и дефициту внутреннего фактора. Кроме того, из-за трофического стимула, вызванного гипергастринемией, происходит пролиферация энтерохромаффиноподобных клеток (ECL).

При гипо и ахлоргидрии происходит колонизация СОЖ микробами из ротовой полости. Установлено, что микробиом СОЖ при АИГ значительно отличается не только от нормы, но и от микробиома СОЖ при атрофии другой этиологии. В отличие от разнообразного микробиома атрофического *H. pylori* ассоциированного гастрита, при АИГ характерна «бедность» микробиома при избыточном росте

Streptococcus, *Ruminococcus* и *Gemella*. Кроме того, уровни глюкозо-фосфат-1-дегидрогеназы и D-лактат-дегидрогеназы были значимо выше у пациентов с атрофическим гастритом, вызванным *H. pylori*, по сравнению с больными с АИГ. Микробы, колонизирующие СОЖ при ахлоргидрии способны продуцировать канцерогены класса 1, такие как ацетальдегид и нитрозоамины [205].

Несмотря на то, что АИГ на поздней стадии приводит к атрофии СОЖ, важно отметить, что хронический атрофический гастрит не является синонимом АИГ, так как атрофия СОЖ является конечным результатом хронического воспалительного процесса любой этиологии, в т. ч. *H. pylori* инфекции. В отличие от гастрита, вызванного *H. pylori*, стрессовым фактором или НПВС, воспалительный процесс и атрофические изменения при АИГ ограничены телом и дном желудка. Это связано с тем, что мишенью аутоиммунной реакции являются париетальные клетки- эпителиальные клетки, расположенные в железах тела и дна, но не в антральном отделе, и, продуцирующие соляную кислоту и внутренний фактор. Кислотность желудка в первую очередь контролируется работой H^+/K^+ - АТФазы. Хроническое воспаление приводит к атрофии СОЖ с уменьшением и окончательной полной потерей париетальных клеток во время прогрессирования заболевания. В результате снижения продукции внутреннего фактора, необходимого для поглощения витамина B12, а следовательно его дефицита, развивается пернициозная анемия [206]. Уже в 1909 году Фабер назвал «achylia gastrica» основной причиной дефицита железа. Впоследствии это долго игнорировалось, вплоть до конца прошлого тысячелетия, когда несколько авторов рассмотрели вопрос дефицита железа и АИТ в своих исследованиях. АИГ является хорошо известной причиной пернициозной анемии, и обычно выражается в дефиците кобаламина и мегалобластной анемии. Роль АИГ в развитии железодефицитной анемии (ЖДА), известном осложнении ахлоргидрии, была оценена недавно. ЖДА при АИГ более распространена у молодых пациентов и детей по сравнению с более старшими пациентами, у которых наиболее распространенным гематологическим состоянием является пернициозная анемия [207]. Хотя АИГ ухудшает усвоение как витамина B12, так и железа, дефицит железа бу-

дет манифестировать в более молодом возрасте и за много лет до развития пернициозной анемии. Это подтверждается результатами нескольких эпидемиологических исследований [206].

В клиническое картине АИГ преобладают гематологические симптомы перинизиозной анемии, а также дефицит микроэлементов: кальция, марганца, цинка. Однако, как показало исследование Marilia Carabotti с соавторами, более половины пациентов с АИГ предьявляют жалобы на диспепсию, которая в 70% случаев является изолированной, а в 17,7%- связана с ГЭРБ. Раннее насыщение и чувство переполнения после приема пищи более характерно для молодых пациентов с АИТ [193]. Таким образом, клиническая картина складывается из симптомов дефицита железа, витамина B12, анемии и неспецифических гастроинтестинальных жалоб. Известно, что пернициозная анемия, как проявление АИГ у детей, редка, чаще можно наблюдать железодефицитную [207].

Диагностика. Единых критериев диагностики АИГ нет [193, 208]. Эндоскопически СОЖ при АИГ на ранних стадиях заболевания может не отличаться от здоровой СОЖ. Однако, с увеличением потери париетальных клеток слизистой оболочки дна желудка могут наблюдаться псевдополипы, которые имитируют относительно нормальную слизистую оболочку, в то время как окружающая СОЖ атрофична. При наличии обширной атрофии, складки желудка уплощены, могут быть видны подслизистые сосуды, могут присутствовать псевдополипы или полипы (гиперпластические или аденоматозные) [206]. Таким образом, атрофия СОЖ не характерна для ранних стадий АИГ. Начальная стадия- инфильтративная (лимфоплазмоцитарная инфильтрация СОЖ), затем наблюдаются преатрофические (или доатрофические) изменения, а в терминальной стадии наблюдается атрофия СОЖ с развитием гипо- и ахлоргидрии. Существуют единичные исследования, описывающие преатрофические изменения СОЖ у детей с АИГ. Новиковой В.П. (2005 г.) предложена бальная шкала степени очаговой деструкции фундальных желез [195]. К преатрофическим изменениям фундальных отделов у детей с АИГ также относят: снижение количества париетальных клеток, гипертрофию париетальных клеток, снижение длины желудочных желез (укорочение), увеличение

длины желудочных ямок (углубление), фиброз стромы СОЖ [139, 110, 206, 209-211]. Механизмы развития АИГ у детей остаются неясными. В патогенезе, помимо дефектов иммунного ответа рассматривают триггерную роль инфекционных агентов, таких как *H. pylori* и вирус Эпштейн-Барра [139, 153, 211]. Неясно также, способен ли АИГ развиться при интактной СОЖ или необходимо предварительное воздействие неспецифического фактора. В вопросе атрофических изменений СОЖ, в подтверждение ранее выявленным особенностям, в 2019 году Японскими учеными предложена новая эндоскопическая классификация атрофического гастрита [212]. Типичные гистологические данные изменяются в течение болезни. На ранних стадиях обнаруживается лимфоцитарная и плазматическая инфильтрация в фундальном отделе желудка, в основном мультифокальная в более глубокой железистой части. Фундальные железы могут быть разрушены фрагментарно (частичная деструкция), а париетальные клетки могут демонстрировать псевдогипертрофические изменения. Поскольку эти особенности неспецифичны, патологи могут неправильно интерпретировать результаты, не зная уровня сывороточных маркеров, таких как антитела к ПКЖ [206]. В исследовании Pittman M.E. (2015 г.) с соавторами, метаплазия, хроническое воспаление всей толщи СОЖ и/или деструкция желез были определены как ранние неспецифические изменения [213]. Кроме того, гиперплазия эндокринных клеток является ранней находкой при АИГ. После прогрессирования заболевания обнаруживается диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с выраженной атрофией фундальных желез, позже развивается метаплазия. Конечная стадия заболевания определяется отчетливым снижением или полной потерей фундальных желез; кроме того, могут быть обнаружены псевдополипы или гиперпластические полипы, метаплазия, как кишечная, так и панкреатическая. Воспалительная реакция, наоборот, снижена по сравнению с ранними стадиями заболевания. Диагноз АИГ можно поставить только с помощью биопсии слизистой оболочки тела и дна желудка. Важным является иммуногистохимическое выявление G-клеток. Было показано, что выявленные доатрофические изменения в СОЖ в сочетании с наличием повышенного уровня антител к ПКЖ являются надежными признаками АИГ у детей [206, 195].

Значение измерения pH желудочного содержимого для диагностики АИГ обсуждается, поскольку гипохлоргидрия характерна лишь для выраженных атрофических изменений СОЖ, а на ранних стадиях может быть даже гиперхлоргидрия за счет гиперплазии париетальных клеток вследствие гипергастринемии [32]. Кроме того, до сих пор не существует «золотого стандарта» для измерения интрагастрального pH [214]. Антитела к H^+K^+/АТФ–азе блокируют функцию протонного насоса. Серопозитивные лица имеют более низкие показатели пиковой секреции кислоты, по сравнению с серонегативными обследуемыми [195]. Основными антителами, используемыми для диагностики АИТ, являются антитела к H^+/K^+ аденозинтрифосфатазе (H^+/K^+АТФазе) париетальных клеток желудка (ПКЖ) [192]. Реже используются антитела к внутреннему фактору Кастла. Аутоантитела к СОЖ часто выявляются при таких аутоиммунных заболеваниях, как аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит и др. [139, 193]. Так, согласно серологическим данным, сочетание антител к ПКЖ с антителами к tTG обнаруживается с частотой 2%-5% у лиц с аутоиммунным тиреодитом [200].

Для определения антител к ПКЖ используется как метод иммунофлюоресценции (н-РИФ), так и иммунноферментный анализ (ИФА/ELISA). Также люминесцентная иммунопреципитационная система (LIPS) продемонстрировала 100% чувствительность. Однако, определение аутоантител к H^+/K^+-АТФазе париетальных клеток в сыворотке крови считается более чувствительным методом. H^+/K^+ АТФаза париетальных клеток желудка - это АТФаза P-типа, существующая в виде гетеродимеров: альфа- и бета-субъединиц. Альфа-субъединица, кодируемая геном ATP4A в хромосоме человека 19q13.1 [194], содержит каталитический сайт и опосредует транспорт ионов; бета-субъединица, кодируемая геном ATP4B на хромосоме 13q34 человека, действует для стабилизации альфа-субъединицы и необходима для функционирования фермента. Определение антител отдельно к альфа- и бета-субъединицам используется в настоящее время с научными целями, так как данная методика не продемонстрировала более высокой чувствительности и специфичности по отношению к определению антител к H^+/K^+АТФазе ПКЖ [196]. Ан-

тела к ПКЖ, являясь сывороточными биомаркерами АИТ, характеризуют хроническое воспаление в СОЖ, развивающееся вследствие опосредованного аутоиммунного повреждения. Хотя основные механизмы выработки антител к ПКЖ до сих пор неизвестны, может иметь место сложная взаимосвязь между генетическими, эндогенными и средовыми факторами [214]. Несмотря на использование антител к ПКЖ в настоящий момент в качестве серологических маркеров, диагностическая значимость этих циркулирующих аутоантител остается в значительной степени неизвестной. ИФА и нРИФ для выявления аутоантител к ПЖК реагирует на любую субъединицу АТФазы (4А и/или 4В), в то время как при помощи люминесцентной иммунопреципитации (LIPS) можно определять антитела к субъединицам H^+/K^+ АТФазы отдельно. Некоторые исследования утверждают, что субъединица H^+/K^+ АТФазы 4А (ATP4A) может быть основным антигеном, но только несколько исследований, посвященных антителам к H^+/K^+, субъединице-АТФазы 4В были выполнены до настоящего времени [24, 183-194, 196, 200, 202-208, 212, 213, 215, 216, 221, 229]. Исследование Lahner E с соавторами (2017 г.) показало 100% чувствительность как ATP4A, так и ATP4B для атрофического гастрита тела желудка [212]. Таким образом, подтверждена правомочность определения антител к ПКЖ (к H^+/K^+ АТФазе), которые реагируют на обе субъединицы (ИФА, нРИФ) [24, 183-194, 196, 200, 202-208, 212, 213, 215, 216, 221, 229].

Внутренний фактор Кастла является основным гуморальным аутоантигеном при пернициозной анемии и АИГ. Для диагностики АИГ предложена комбинация определения антител к ПКЖ, антител к внутреннему фактору, анти-*Helicobacter pylori* антител и сывороточного гастрина [207, 208, 215]. Антитела к ПКЖ могут появляться задолго до возникновения клинических симптомов [217], что продемонстрировано для ряда других аутоиммунных расстройств. Антитела к внутреннему фактору Кастла оказались наиболее специфичными, чем АПА, но чувствительность их очень низкая [212].

Уровни гастрина и пепсиногена не являются специфическими для диагностики АИГ, но предсказывают атрофию СОЖ. Комбинацией аутоантител и уровней гастрина и пепсиногена является так называемый тест GastroPanel (Biohit, Хельсинки,

Финляндия), неинвазивный (ELISA) тест для «серологической биопсии» с целью диагностики антральной, фундальной или мультифокальной атрофии.

Неинвазивный метод оценки секреторной функции желудка. Быстрые, надежные и недорогие неинвазивные тесты, позволяющие оценить секреторную функцию желудка, в настоящее время представляют значительный интерес. Было показано, что сочетание сывороточных уровней ПГ 1,2 и гастрина-17 дает диагностическую информацию о СОЖ [218]. Пепсиногены представляют собой аспарагиновые протеиназы, из которых после воздействия соляной кислоты образуется активный фермент пепсин, функционирующий при pH от 1,5 до 5,0. Пепсиногены ответственны за первоначальное расщепление белка. Их можно разделить на две группы в соответствии с биохимическими и иммунологическими различиями: пепсиноген-1 (ПГА или ПГ-1, пепсиногены 1-5) и пепсиноген-2 (ПГС или ПГ-2, пепсиногены 6,7). ПГ-1 является продуктом главных клеток фундальных желез слизистой оболочки тела и дна желудка и отражает структурное и функциональное состояние желудка [219]. Сообщалось, что на уровень сывороточных ПГ влияют возраст, пол, патофизиологический статус слизистой оболочки желудка и инфекция *H. pylori* [220-223]. Таким образом, сывороточные ПГ являются индикаторами секреторной функции и морфологического статуса слизистой оболочки желудка, а более низкие сывороточные уровни ПГ-1 или соотношения ПГ-1 / ПГ-2 характеризуют наличие и степень атрофии СОЖ. Поскольку высокий уровень ПГ-1 присутствует в сыворотке пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и снижается при АИГ, он может использоваться в клинической практике в качестве сывороточного биомаркера. Также существует взаимосвязь ПГ-1 с уровнем соляной кислоты. В ходе многочисленных исследований, всестороннего и высококачественного метаанализа установлена роль ПГ-1, как показателя гистологического статуса слизистой оболочки желудка. ПГ-1 был предложен в качестве маркера атрофии СОЖ и инструмента скрининга рака желудка, в соответствии с международными рекомендациями – Маастрихт 5 и Киотского глобального консенсуса [163, 224]. Метаанализ 27 популяционных скрининговых исследований, включающих 296 553 чело-

века и 15 отобранных групп с 4385 участниками, показал, что определение пепсиногена, с целью диагностики рака желудка, показало чувствительность 77% с отрицательными прогностическими значениями в диапазоне 99,1% - 99,9%. Был сделан вывод, что этот метод полезен при выявлении лиц, высокого риска, а не самого рака. В метаанализе, проведенном в 2017 году по 20 исследованиям, в которых приняли участие 4241 человек, была оценена эффективность Гастропанели для диагностики атрофического гастрита независимо от локализации патологического процесса в СОЖ. Было отмечено, что чувствительность метода составила 74,7%, специфичность - 95,6%, а прогностическая ценность отрицательного результата - 91% [219]. Согласно недавнему мета-анализу, определение гастрина-17 для диагностики атрофии СОЖ демонстрировало чувствительность 48% и специфичность 73%, что делает метод недостоверным показателем как самостоятельного биомаркера для АГ. [225]. Самым надежным биомаркером изменений СОЖ в настоящее время считается отношение ПГ1/ПГ2 [226].

При целиакии повреждение слизистой оболочки не ограничивается исключительно тонкой кишкой, а может быть найдено и в желудке [218, 227-230]. Согласно морфологическим данным, распространенность ХГ среди лиц с целиакией составляет 80%-97,8% [228, 229, 231, 232]. При целиакии описаны лимфоцитарный гастрит, хронический активный гастрит (ХАГ) и хронический неактивный гастрит (ХНГ).

Лимфоцитарный гастрит, впервые описанный Haot et al. в 1986, является редкой гистопатологией (0,8%-1,6% в структуре ХГ) с неясными этиологией и патогенезом [233]. Он характеризуется выраженной инфильтрацией поверхностного и ямочного эпителия, а также собственной пластинки Т-лимфоцитами (на 100 эпителиальных клеток фиксируется 30 и более лимфоцитов - в норме они не определяются), утолщенными складками, узелками и эрозиями; имеет характерную локализацию. Это пангастрит (76 %), фундальный гастрит (18 %), или антральный гастрит (6 %) [229, 233-235]. Эндоскопическая картина при лимфоцитарном гастрите варьирует от нормальной слизистой оболочки до вариолипоидного гастрита, гипертрофической гастропатии, нодулярного, эрозивного гастрита и других форм [233, 236]. Среди причин лимфоцитарного гастрита рассматривают воздействие лекарств, глютена и

атипичное воспаление в ответ на *H. pylori*. Лимфоцитарный гастрит тесно связан с целиакией: его частота в структуре ХГ у лиц с целиакией равна 7,3%, а без целиакии- 0,15% [229, 235, 237]. Существует положительная корреляционная связь уровня лимфоцитарной инфильтрации с выраженностью атрофии ворсинок в двенадцатиперстной кишке и отрицательная корреляция с *H. pylori* [229, 249]. Связь лимфоцитарного гастрита с целиакией описана как среди детей, так и среди взрослых пациентов [229, 236, 238, 249]. Отмечено, что лимфоцитарный гастрит у детей с целиакией чаще наблюдается в антральном отделе СОЖ [231].

В исследовании 2017 года Dolores Gabrieli с соавторами, обследовавшие 213 пациентов с впервые диагностированной целиакией, выявили ХГ более, чем у 80%. Из них 15,9% страдали лимфоцитарным гастритом, а остальные ХАГ и ХНГ [231]. Не обнаружено связи лимфоцитарного гастрита и *H. pylori* [229, 231]. На сегодняшний день неясно, является ли лимфоцитарный гастрит проявлением системного аутоиммунного поражения самой целиакии или ассоциированным заболеванием. Клиническое значение лимфоцитарного гастрита неизвестно, также не существует признанной тактики ведения таких пациентов, кроме назначения БГД при наличии целиакии.

Было замечено, что большинство лиц с целиакией, в том числе детей, имеют ХАГ или ХНГ вне зависимости от статуса *H. pylori*. БГД имеет меньшее влияние на ХАГ и ХНГ, причем это в значительной степени это относится именно к ХНГ, не связанному с *H. pylori* [231, 232]. Клинико-функциональные, морфологические, и другие особенности ХГ при целиакии остаются неясными. Вопрос о влиянии БГД на слизистую оболочку желудка остается открытым.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика больных и дизайн исследования

Нами было проведено обследование 176 детей (108 мальчиков и 68 девочек) в возрасте от 3 до 16 лет, имеющих морфологически верифицированный диагноз хронический гастрит в сочетании с целиакией или хроническим дуоденитом. В зависимости от наличия сопутствующего диагноза целиакия и соблюдения безглютеновой диеты, все пациенты были рандомизированы на три группы. Первую группу (№1) составили дети с хроническим гастритом (ХГ) и впервые установленным диагнозом целиакия, до назначения безглютеновой диеты (БГД) - 58 пациентов. Во вторую группу (№2) вошли дети с ХГ, страдающие целиакией и соблюдающие безглютеновую диету не менее 1 года - 49 пациентов. В третью группу сравнения (№3) вошли дети с хроническим гастродуоденитом (ХГД) и исключенным в процессе исследования диагнозом целиакия - 69 пациентов.

Исследование выполнялось на двух клинических базах кафедры поликлинической педиатрии имени академика А.Ф. Тура ГБОУ ВПО СПбГПМУ: на четвертом педиатрическом отделении Санкт-Петербургского Государственного Педиатрического Медицинского Университета и на базе Консультативно-диагностического центра для детей №2, СПб ГБУЗ.

Все законные представители пациентов или сами участники обследования, достигшие 15-ти лет, дали добровольное информированное согласие на исследование, утвержденное этическим комитетом СПбГПМУ согласно приказу Минздрава РФ от 10.07.2015г. № 435н., в том числе, согласились на инвазивные процедуры с взятием дополнительных биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ) и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК), генетическое типирование и забор венозной крови для других исследований.

Критерии включения в исследование.

1. Возраст от 3 до 16 лет.
2. Морфологически верифицированный диагноз Хронический гастрит
3. Установленный HP-статус (положительный или отрицательный)

4. Подтвержденный или исключенный диагноз целиакия
5. Наличие анамнестических данных о соблюдении строгой безглютеновой диеты.
6. Наличие информированного согласия пациентов и/или их законных представителей.

Критерии исключения из исследования.

1. Сопутствующая патология, по поводу которой пациент принимает нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты.
2. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки
3. Воспалительные заболевания кишечника
4. Онкологические заболевания
5. Неопределенный или сомнительный HP-статус

Критерии диагностики целиакии.

Диагноз целиакии устанавливался на основании критериев, Федеральных клинических рекомендаций по оказанию помощи детям с целиакией от 2015 г [80].

При постановке диагноза целиакия учитывался анализ клинико-анамнестических данных; наличие положительных специфических антител к деамидированным пептидам глиадина IgG, IgA, к тканевой трансглутаминазе-2 IgG, IgA. При необходимости больным определялись также антиэндомизийные антитела и уровень общего IgA. Проводилось гистологическое и морфометрическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК); выявление степени атрофии не менее Marsh 3a, свидетельствовало в пользу установки диагноза целиакия. Кроме того, для обнаружения ассоциированных с целиакией *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* генов было выполнено HLA-генотипирование.

Критерии диагностики хеликобактерной инфекции.

Верификация хеликобактерной инфекции всем участникам исследования проводилась двумя способами: Хелпил-тест и гистологическое обнаружение палочковых форм *Helicobacter pylori* в любом из отделов слизистой оболочки же-

лудка. Критерием диагностики хеликобактериоза являлось совпадение положительного результата Хелпил-теста и гистологического обнаружения микроба в слизистой оболочке желудка. Отсутствием инфекции считалось совпадение отрицательных результатов используемых методик. Больные с неопределенным Н.Р. статусом были исключены из исследования.

Все дети обследовались по единому протоколу исследования, дизайн которого представлен на рисунке 2.1.

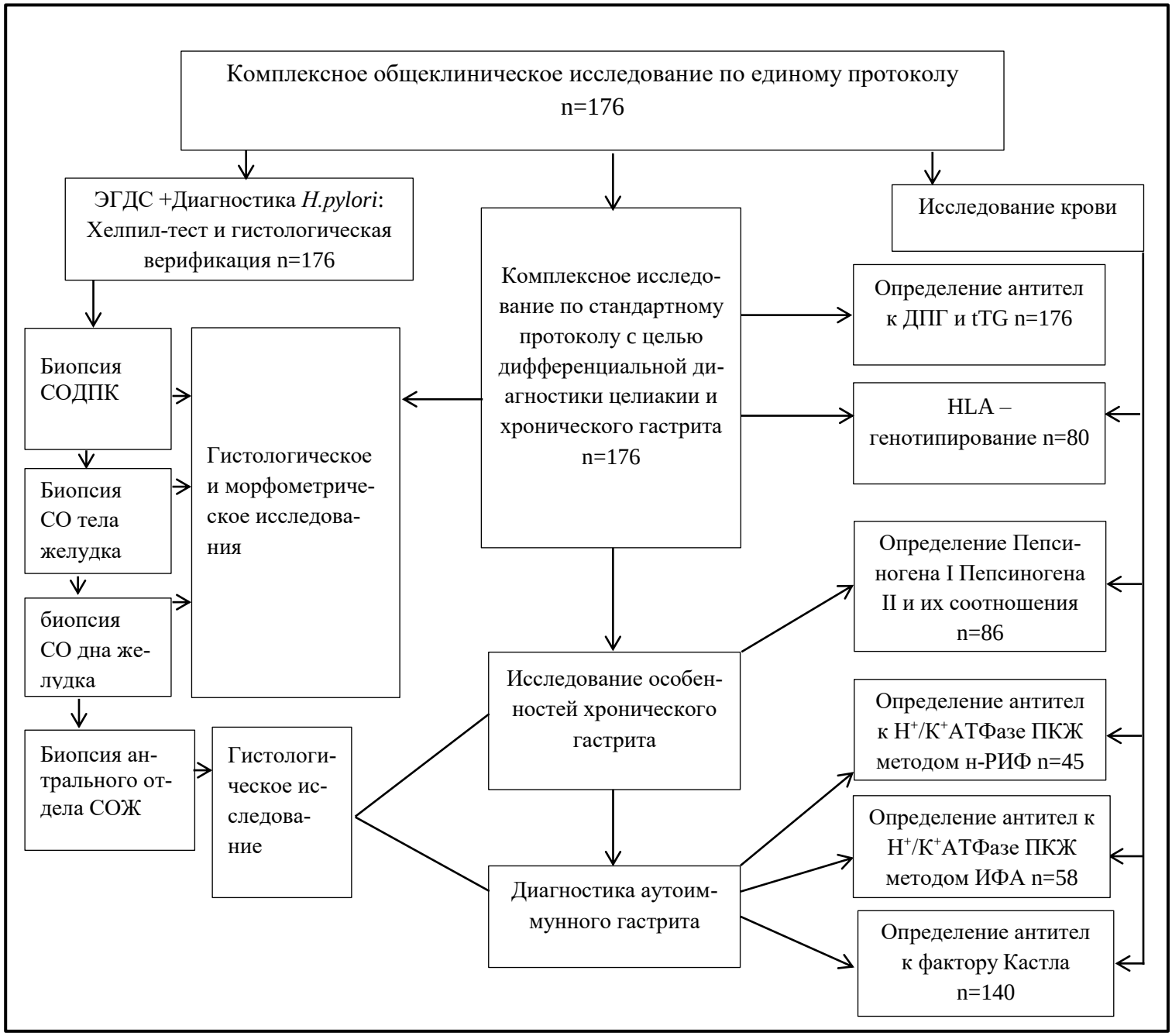


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Примечание. ЭГДС-эзофагогастродуоденоскопия, ДПГ-деамидированные пептиды глиадина, tTG-тканевая трансглутаминаза, ПЖК- париетальные клетки желудка, нРИФ- непрямая иммунофлюоресценция, ИФА- иммуноферментный анализ.

2.2. Методы исследования

Обследование включало различные исследования:

- общеклинические методы исследования;
- гастроэнтерологические: эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), верификация хеликобактерной инфекции различными способами (экспресс- Хелпил-тест, микроскопический - гистологическое выявления палочковых форм HP);
- морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка и СОДПК, морфометрическое исследование биоптатов слизистых оболочек фундальных отделов СОЖ и СОДПК;
- серологическое обследование: определение антител к деамидированным пептидам глиадина, к тканевой трансглутаминазе, к париетальным клеткам желудка (ПКЖ), аутоантител, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями печени;
- HLA - генотипирование.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Общие клинические методы состояли из традиционного гастроэнтерологического обследования. Собирались клинико-анамнестические данные: сбор анамнеза жизни, включая генеалогический, анамнеза заболевания, физикальное обследование, в том числе антропометрия с оценкой по стандартным центильным и сигмальным таблицам ВОЗ от 2006г и определением трофологического статуса. Обязательный клинический минимум включал: клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, выявление яиц глистов и цист простейших в кале, соскоб на энтеробиоз. Помимо этого, в стандарт обследования входило определение: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотранферазы (АСТ), общего и прямого

билирубина, общего белка, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), панкреатической альфа-амилазы, глюкозы, ионов калия, общего кальция, хлора, натрия, общего белка, холестерина, выполнение ЭКГ, ультразвукового исследования органов брюшной полости на аппаратах экспертного класса Voluson 730 Expert, Acuson Sequoia 512 (Siemens); Voluson 730 PRO (GE), HDI 1500 (Philips).

Оценка антропометрических данных.

Всем детям рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

ИМТ = Вес ребенка (кг) / рост ($м^2$).

Оценка антропометрических показателей производилась с использованием программного средства ВОЗ-WHO AnthroPlus (2009 г.), с определением величин Z-score: WAZ «Weight-for-Age Z-score» (масса тела по возрасту), при норме от -2SD до HAZ «Height-for-Age Z-score» (рост по возрасту) при норме от -2SD до +2SD); BAZ «BMI-for-Age Z-score» (индекс массы тела по возрасту), при норме от -2SD до +1SD. При значениях индексов ниже нормы диагностировали дефицит массы тела (WAZ <-2), низкорослость (HAZ <-2) и/или недостаточность питания (BAZ < -2), выше нормы -избыточную массу тела (WAZ >2; +1 < BAZ <+2) или ожирение (WAZ >2; BAZ >2) и/или высокорослость (HAZ >2). При помощи программного средства ВОЗ Anthro, версия 3 рассчитывался показатель WHZ «weight-for-length/height z-score» (вес по росту) (норма от -2SD до +2SD, дефицит веса WZH < -2, избыточная масса WZH >2) [239].

Кроме того, с целью оценки белково-энергетической недостаточности рассчитывалась процентная масса тела (ПМТ). В литературе данный термин также встречается под названием «показатель отклонения массы тела» (ПОМТ) [240]. Показатель представляет собой отношение фактической массы тела (ФМТ) к рекомендованной массе тела (РМТ-медиана в таблицах ВОЗ); вычисляется по формуле: ПМТ = ФМТ х100 / РМТ, где результат 100% соответствует РМТ, норме. Таким образом, при ПМТ = 90%, является дефицитом массы тела – 10 %, а ПМТ=110%, избытком в 10%. При хронической БЭН, легкая степень диагностируется при ПМТ 90-95%; умеренная 85%-89%; тяжелая <85% [241].

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Определение антител к деамидированным пептидам глиадина и тканевой трансглутаминазе

Антитела к тканевой трансглутаминазе-2 IgA, IgG определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) при помощи наборов реактивов «Anti-Tissue Transglutaminase ELISA» фирмы «Euroimmun» Medizinische Labordiagnostica AG, Германия. Определение антител производилось в условных единицах, с нормальными показателями <20 ед/мл, при возможности определения в диапазоне 2-200 ед/мл.

Антитела к деамидированным пептидам глиадина IgG определялись в плазме крови методом ИФА (ELISA) при помощи наборов реактивов фирмы «Euroimmun» Medizinische Labordiagnostica AG, Германия. Определение антител производилось в условных единицах, с нормальными показателями <25 ед/мл, при возможности определения в диапазоне 2-200 ед/мл.

Показатели >200 ед/мл не имели точного цифрового определения. Такое повышение условно нами называлось значительным.

Постановка ИФА производилась на микропланшентном ридере Boi-Tek ELx800.

Исследование было выполнено в Лаборатории Аутоиммунных Заболеваний, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова.

Генотипирование локусов DQA1 и DQB1

Выделение геномной ДНК ядросодержащих клеток из венозной крови выполняли методом высаливания раствором $(NH_4)_2SO_4$, преципитирующим белки [242].

HLA – генотипирование проводили методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе DTlite (Real-time), модификация «DTlite5» со спектральным диапазоном 470-731 нм и пятью каналами флуоресценции. В систему ПЦР Real-time DTlite входил 2х секционный термоблок, модификации S2 с температурным диапазоном 0º - 100ºС, двумя моноблоками модификации S1 и L. HLA - генотипирование локусов

DQA1 и DQB1 выполнялось при помощи наборов комплектов реагентов: «HLA-ДНК-ТЕХ(HLA-DQA)» и «ДНК-ТЕХ(HLA-DQB)» фирмы «ДНК-Технология», Россия.

Амплификацию производили в два этапа с использованием многоканального амплификатора. За один цикл выполняли обработку 40 образцов. На первом этапе амплификации локуса DQA1 при помощи праймерной пары выполняли типирование всех доступных вариацией аллелей, на втором этапе амплифицировали специфичности *0101, *0102, *0103, *0201, *0301, *0401, *0501. По аналогичной двухэтапной схеме выполнили определение сначала всех доступных вариаций аллелей DQB1, а затем произвели ампфликацию специфичности *0201, *0301, *0302, *0303, *0304, *0305, *0401/02, *0501, *0502/04, *0503, *0601, *0602/08.

Для анализа продуктов амплификации по завершении ПЦР ДНК-типирования использовался метод гель-электрофореза: реагенты фирмы «ДНК-Технология», Россия, агарозный гель. При выполнении методики наблюдалось оранжевое свечение.

Исследование было выполнено в Лаборатории Аутоиммунных Заболеваний, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова.

Определение антител к Н+/К+АТФазе париетальных клеток СОЖ методом реакции непрямой иммунофлюоресценции

Определение антипариетальных антител IgG к H^+/K^+АТФазе париетальных клеток желудка (ПКЖ), производилось методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ) при помощи наборов реагентов «Euroimmun IIFT Europlus™ Stomach (Monkey)» фирмы «Euroimmun» Medizinische Labordiagnostica AG, Германия. Нормальное значение титра 1:<40. В качестве антигена выступали биочипы, приготовленные из СО желудка приматов. При помощи меченой флюорохромом антиглобулиновой сыворотки, выявлялся комплекс антиген-антитело, зеленое свечение антител наблюдалось в люминесцентном микроскопе. Исследование проводилось на специализированном микроскопе для иммунофлуоресцентных исследований Euro-Star II, фирмы Euroimmun AG, Германия. Определение данных антител разработано

для диагностики аутоиммунного гастрита. Исследование было выполнено в «лаборатории аутоиммунных заболеваний», ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова, врачом-лаборантом Гусевой В.И.

Определение антител к H^+/K^+АТФазе париетальных клеток СОЖ методом иммуноферментного анализа

Антитела IgG к H^+/K^+АТФазе париетальных клеток СОЖ определялись в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) при помощи стандартных наборов «Orgentec» Anti-Parietal Cell (H+/K+-ATPase), ORGenTec Diagnostika, Германия. Антигеном выступали высокоочищенные альфа- и бета-субъединицы H^+/K^+АТФазе свиньи. По причине отсутствия международных стандартных единиц для определения уровня антител к H^+/K^+АТФазе париетальных клеток набор откалиброван в относительных арбитражных единицах с минимальной чувствительностью 0,5 ед/мл с диапазоном измерений 0,5-100 ед/мл. Согласно инструкции, отрицательным результатом является 0-10 ед/мл, положительный >10 ед/мл.

Исследование было выполнено в лаборатории клинической иммунологии научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Определение антител к внутреннему фактору Кастла СОЖ методом иммунноферментного анализа

Антитела IgG к внутреннему фактору Кастла определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) на стандартном фотометре с помощью наборов фирмы «Euroimmun» Medizinische Labordiagnostica AG, Германия. Поскольку не существует стандартных международных единиц измерения уровня антител к фактору Кастла – тест система откалибрована в условных единицах. Согласно инструкции, отрицательный результат составляет 0-20 ед/мл, положительный >20 ед/мл.

Исследование выполнено в лаборатории клинической иммунологии научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Определение уровня пепсиногена-1, пепсиногена2, и их соотношения. Уровни Пепсиногена-1(ПГ1) и Пенсиногена-2 (ПГ2) определялись в плазме крови методом ИФА на стандартном фотометре с использованием наборов «Пепсиноген-

1 – ИФА-БЕСТ» и «Пепсиноген-2 – ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор БЕСТ», Россия, поставщик "Вектор-Бест-Балтика" г. Санкт-Петербург. Метод предполагает одностадийный твердофазный «сэндвич-вариант» ИФА. Набор содержит по два типа моноклональных антител к ПГ1 и ПГ2 сыворотки пациентов.

ПГ1 – белок - предшественник пепсина, продуцируемый главными клетками СОЖ и представляет собой один из показателей пептической функции желудка. Нормальным показателем ПГ1 является 30-130 мкг/л. Согласно инструкции, снижение ПГ1<30 мкг/л служит маркером атрофического фундального гастрита, а повышение >130 мкг/л наблюдается у пациентов с гиперхлоргидрией.

ПГ2 также является белком-предшественником пепсина. Синтезируется теми же клетками что и ПГ1, но помимо фундального отдела, продуцируется и в антральном отделе пилорическими железами. Согласно инструкции, нормальным показателям нужно считать уровень ПГ2 4-22 мкг/л. При воспалительном процессе в любом отделе СОЖ уровень ПГ2 повышается >22 мкг/л, а при атрофии снижается <4 мкг/л.

Согласно инструкции, соотношение ПГ1/ПГ2 в норме у здоровых людей составляет >3, линейно уменьшаясь со степенью выраженности атрофических изменений в фундальных отделах СОЖ, а при глубоком распространенном атрофическом гастрите составляет <2.5 и является маркером риска развития рака желудка.

Исследование было выполнено в лаборатории клинической иммунологии научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

2.2.3. Инструментальные и гистологические методы исследования.

Эндоскопический метод представлял собой проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), которая выполнялась на аппарате гастроскоп Evis Ex era 2 «Olympus» типа HGi 180 (Япония) по стандартной методике опытными врачами-эндоскопистами: заведующей отделения эндоскопии СПбГПМУ, к.м.н. С.В. Гольбиц, заведующим отделения эндоскопии КДЦ№2 В.Б. Ревновым.

Большинству детей исследование выполнялось без премедикации, в некоторых случаях по желанию родителей было проведено анестезиологическое пособие.

Эндоскопическая оценка проводилась по Сиднейской системе [243]. Стандартными щипцами, входящими в гастроскопический набор, производился забор биологического материала - биоптатов СОЖ и СОДПК: один биоптат антрального отдела желудка по большой кривизне, один биоптат слизистой оболочки из средней трети тела и один биоптат из дна желудка, по одному биоптату из средней и дистальной частей СОДПК. После чего биоптат антрального отдела СОЖ помещался на диагностический диск и подвергался уреазному экспресс Хелпил-тесту производства ООО «АМА», (Санкт-Петербург, Россия), который оценивался через 3 минуты. Все биоптаты фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. Гистологическое и последующее морфометрическое исследование СОДПК выполнялось на кафедре патологической анатомии СПбГПМУ, а биоптаты СОЖ отправлялись в этот же день на патологоанатомическое отделение городской больницы Святого Великомученика Георгия для последующего гистологического исследования.

Гистологический и морфометрический методы исследования СОЖ

Подготовка материала для гистологического исследования. Биоптаты СОЖ фиксировались 10% нейтральным формалином в течение одних суток. Обезвоживание и уплотнение материала проводилось при помощи стандартной проводки, затем были приготовлены парафиновые срезы толщиной до 5 мкм. После монтирования на стекло, депарафинизации и обезжиривания были выполнены различные окраски: гематоксилином и эозином, по Романовскому - Гимзе, Ван Гизону и альциановым синим.

Морфологическое исследование проводилось заведующей патологоанатомическим отделением городской больницы Святого Великомученика Георгия, к.м.н. С.В. Азанчевской.

Гистологическая оценка препаратов слизистой оболочки желудка проводилась по стандартной визуально-аналоговой шкале, полуколичественным методом [244]. Степень инфильтрации оценивалась по визуально-аналоговой шкале: 0 - нет инфильтрации, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная инфильтрация, как представлено на рисунке 2.2 [245].

Визуально-аналоговая шкала градации степени нейтрофильной инфильтрации представлена на рисунке 2.2.

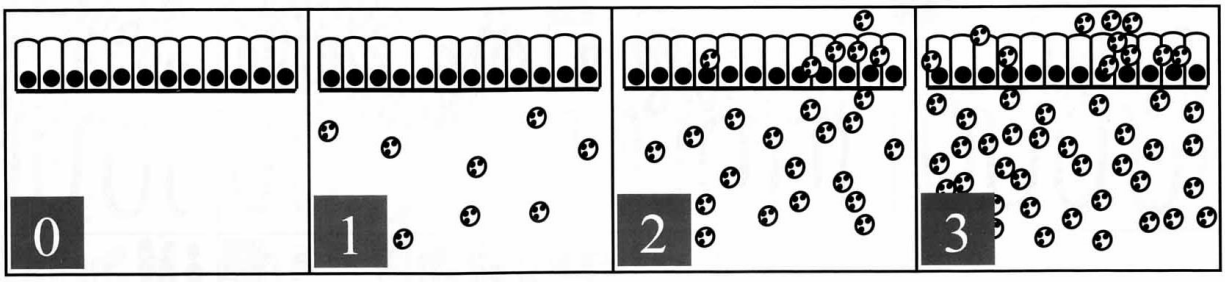


Рисунок 2.2 – Визуально-аналоговая шкала градации нейтрофильной инфильтрации СОЖ

Дополнительно во всех биоптатах оценивали степень выраженности отека, наличие фиброза стромы, гиперсекрецию слизи, выявляли нарушения микроциркуляции в виде микротромбозов и кровоизлияний. Кроме того, по единому гистологическому протоколу оценивался состав клеточного инфильтрата полуколичественным методом, отмечались лимфоидные фолликулы.

В препаратах фундальных отделов СОЖ исследовался дополнительный маркер аутоиммунного гастрита - степень деструкции желез, которая оценивалась по балльной системе:

- 0 баллов - деструкция отсутствует: при возможном отеке стромы и лимфоплазмоцитарной инфильтрации нет изменений строения железы и эпителиоцитов;
- 1 балл - начальная деструкция: при умеренной деформации клеток эпителия определяется типичная структура железы - вакуоли цитоплазмы мелкие и ядра отчетливо контурируются. Умеренная инфильтрация межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ);
- 2 балла – умеренная деструкция: определяется деформация желез и их структурных клеток - исчезновение клеточных мембран, вакуолизированная просветленная цитоплазма без ядер. Выраженная инфильтрация МЭЛ;
- 3 балла – выраженная деструкция: железы и клетки эпителия значительно деформированы. Выраженная инфильтрация МЭЛ [195].

Морфометрическое исследование биопататов фундального отдела желудка

Морфометрическое исследование биоптатов СО тела и дна желудка проводилось на микроскопе, оснащенном камерой «Olympus DP22», с использованием системы Видеотест, программы «Морфология 5.0»

Оценка морфометрических показателей выполнялась в пяти полях при увеличении х 40 на площади 88569,163 мкм^2, выражалась в мкм.

Произведено измерение (в мкм): толщины СО, глубины желудочных ямок, длины желез, высоты поверхностного эпителия, высоты железистого эпителия, определено количество париетальных клеток в 1 см^2. Выполнение измерений представлено на рисунке 2.3.

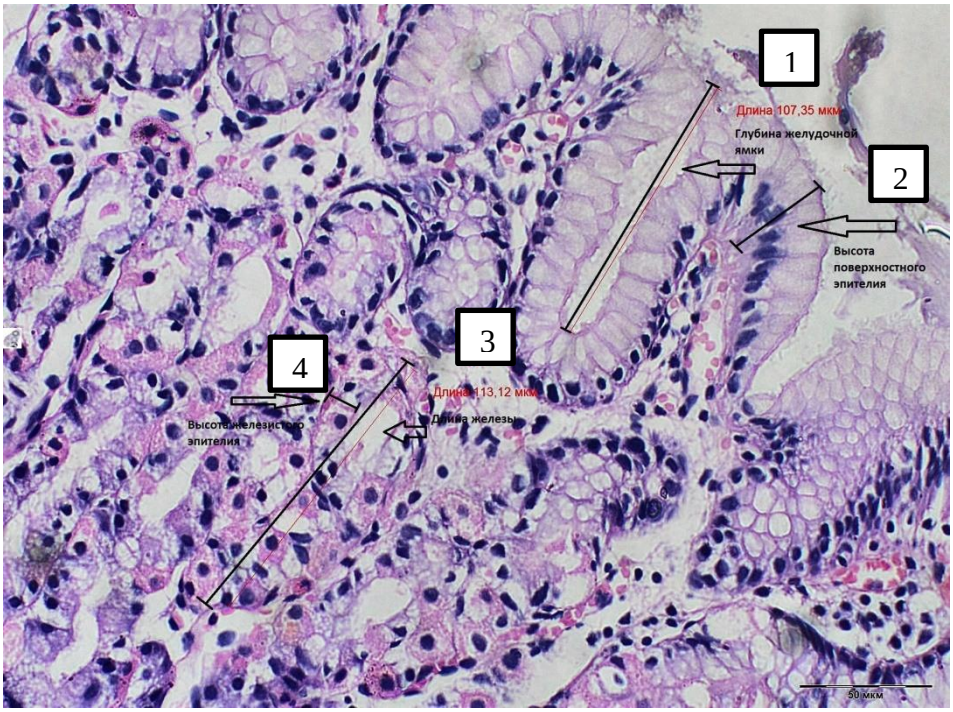


Рисунок 2.3 – Морфометрическое исследование слизистой оболочки тела желудка, х400 , окраска гематоксилином и эозином

Примечание: 1-глубина желудочной ямки; 2-высота поверхностного эпителия; 3-длина железы; 4-высота железистого эпителия. Исследование было выполнено в Лаборатории клеточной биологии, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта», при участии к.м.н. Ю.С. Крыловой.

Гистологический и морфометрический методы исследования СОДПК. Подготовка материала для гистологического исследования. Биоптаты СОДПК фиксировались 10% формалином в течение одних суток. Обезвоживание и уплотнение материала проводилось при помощи стандартной проводки, после чего на микротоме были приготовлены парафиновые срезы толщиной до 5 мкм. После обезжиривания были выполнены окраски гематоксилином и эозином, по Романовскому - Гимзе, Ван Гизону и альциановым синим. Морфологическая оценка хронического дуоденита производилась по классификации R.Whitehead (1990 г.). Морфометрическая оценка выполнялась по модифицированной классификации Marsh - Oberhuber (1999 г.) [119]. Определялись следующие показатели СОДПК (в мкм):

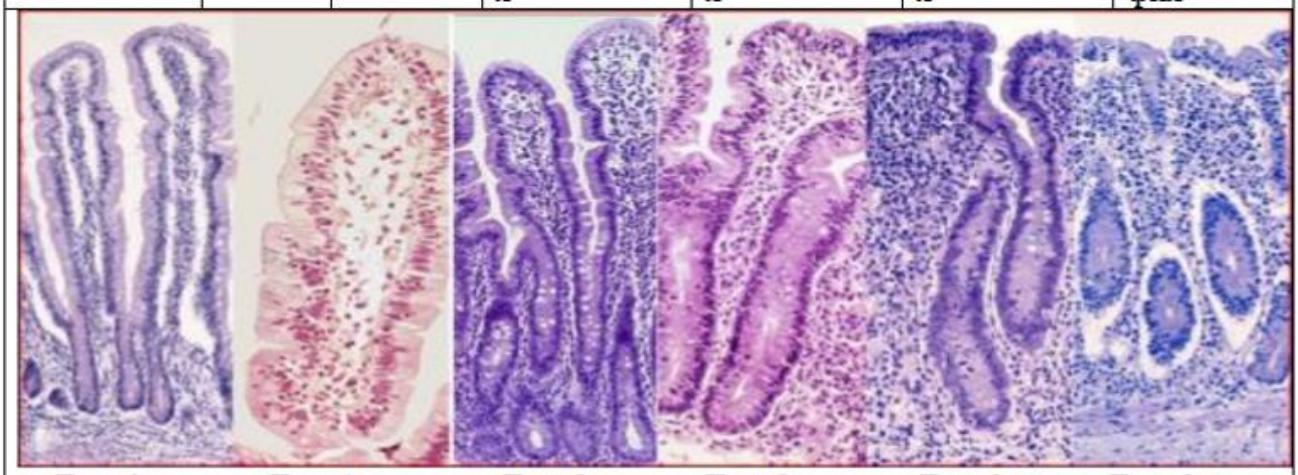
- толщина СОДПК: от собственной мышечной пластинки СО до верхушек ворсинок всасывающего эпителия;
- высота ворсинок: от основания до верхушки;
- глубина крипт: от наружного края устья до дна по базальной мембране;
- отношение высота ворсинок/глубина крипт;
- ширина ворсинок: по их поперечнику от краев стенок в области верхушки;
- количество интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) на 100 эпителиоцитов.

Все измерения производились не менее чем в пяти полях, с вычислением максимального, минимального и среднего значения.

Для вычисления метрических показателей исследуемых объектов использовалась стандартная окулярная шкала микроскопа:100 делений в окуляре с увеличением х7. Подсчет количества ИЭЛ на 100 эпителиоцитов был осуществлен при помощи специального морфометрического квадрата с фиксированными в окуляр микроскопа опорными точками. Классификация Marsh - Oberhuber предполагает возможность постановки диагноза целиакии при наличии атрофии не менее 3а. Показатели атрофии на настоящий момент не имеют единых цифровых значений, за

исключением количества ИЭЛ. При норме менее 10 на 100 эпителиоцитов, значимым увеличением Количества ИЭЛ считается от 25. Классификация представлена на рисунке 2.4 [1,119].

Показатель	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3а	Тип 3в	Тип 3с
ИЭЛ	норма	увеличено	увеличено	увеличено	увеличено	увеличено
Ворсинки	норма	норма	норма	умеренная атрофия	Выраженная атрофия	Тотальная атрофия
Крипты	норма	норма	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия



Тип 0 Тип 1 Тип 2 Тип 3а Тип 3в Тип 3с

Рисунок 2.4 – Гистологическая классификация Marsh-Oberhuber, 1999г

Гистологическое исследование биоптатов СОДПК производилось на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Диагностика хеликобактерной инфекции

Диагностика хеликобактерной инфекции выполнялась прямым и непрямым методами. *Непрямой метод*. Во время выполнения ЭГДС, забирались биоптаты антрального отдела, один из которых помещался на индикаторный диск тест-системы Хелпил, фирмы «АМА» РФ, представляющий собой экспресс-тест инвазивной диагностики *Helicobacter pylori* по уреазной активности в биоптате. Регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00378 от 22.04.2009 г. Через 3 минуты оценивался результат. Появление темного пятна на светлом диске свидетельствовало об уреазной активности биоптата и соответствовало положительному НР – статусу. Материал

диагностического диска не изменяет структуру биоптата, что позволило использовать этот биоптат для последующего гистологического исследования.

Прямой метод. Гистологическое и морфометрическое исследование биоптатов СО желудка было выполнено с полуколичественной оценкой наличия активных (палочковых) форм *Helicobacter pylori*. Степень обсемененности оценена во всех отделах СОЖ.

Совпадение результатов прямого и непрямого методов позволяло определить Н.Р. статус пациентов.

2.3. Методы статистического анализа данных

Статистический анализ был проведен с использованием пакета программ «IBM SPSS Statistics 23». Для статистической оценки генетических показателей использовалась специализированная программа «Genepop». Предварительный анализ включал расчет описательных статистик таких, как средневыборочные значения, границы 95% доверительных интервалов (ДИ), медианы, среднеквадратичные отклонения, верхняя и нижняя квартили. Качественные данные представлены в виде таблиц сопряженности. Для анализа таблиц сопряженности использован точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Исходя из результатов проверки количественных данных на нормальность (критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова) и на однородность дисперсий (критерий Ливиня), были выбраны критерии для сравнения средних в выборках. Использовались t-критерий Стьюдента для независимых выборок, и непараметрический критерий Манна-Уитни. Для описания тесноты связи между показателями рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена, а также их значимость. Уровень значимости во всех исследованиях принят за 0,05. Выполненен многомерный корреляциооно-регрессионный анализ, получена математическая модель, качество которой оценено при помощи постороения ROC-кривой (определялись «площадь под кривой», чувствительность и специфичность). Статистический анализ данных осуществлен согласно руководству по описанию медицинской статистики Т.А. Ланг (2016 г.) для авторов, редакторов и рецензентов [246].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

3.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Распределение обследованных больных по половозрастному составу

Группы участников исследования были однородны по возрастному составу. В Группе 1 средний возраст составил 10,53±1,22 лет (95%ДИ 9,29;11,78), в группе 2 -9,53±1,38 лет (95% ДИ 8,11; 10,95) и в группе 3 - 11,42±0,92 лет (95%ДИ 10,48;12,36) $t_{1,2}$=0,286; $t_{1,3}$=0,257; $t_{2,3}$=0,280.

Также группы были однородны по половому составу. Данные представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение по половому составу в обследованных группах пациентов

Группа	Пол	Объемы выборок, n	%	P
Группа 1	м	35	60,3%	$P_{1,2}$=0,354
	ж	23	39,7%	$P_{1,2}$=0,360
Группа 2	м	35	71,4%	$P_{2,3}$=0,182
	ж	14	28,6%	$P_{2,3}$=0,091
Группа 3	м	38	55,1%	$P_{1,3}$=0,686
	ж	31	44,9%	$P_{1,3}$=0,688

* *Примечание.* Данные представлены абсолютными (n) и долевыми (%) значениями. При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера

Таким образом, обследованные больные были однородны по половозрастному составу.

Форма и течение заболевания, жалобы и особенности анамнеза у больных изучаемых групп

У наблюдаемых больных с целиакией преобладала типичная (классическая) клиническая форма заболевания. Среди больных с впервые выявленной целиакией

в 1 группе она выявлена в 66,1% случаев, а среди больных уже соблюдающих БГД более года во 2 группе –в 81,6% ($P_{1,2}$=0,080). Остальные дети страдали атипичной целиакией: 33,9% в 1 группе и 18,4% во 2 группе ($P_{1,2}$=0,121). Другие формы не наблюдались.

Наличие астенических жалоб было наиболее характерно для детей из группы 1. Данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Астенические жалобы в обследованных группах пациентов

Жалобы	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
Повышенная утомляемость	29 50,0%	7 14,3%	22 31,9%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,046 $P_{2,3}$=0,032
Головные боли, головокружения	27 46,6%	8 16,3%	19 27,5%	$P_{1,2}$=0,001 $P_{1,3}$=0,041 $P_{2,3}$=0,186
Раздражительность, плаксивость	20 34,5%	6 12,2%	14 20,3%	$P_{1,2}$=0,012 $P_{1,3}$=0,107 $P_{2,3}$=0,323
Нарушения внимания, снижение успеваемости	7 12,1%	5 10,2%	6 8,7%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,569 $P_{2,3}$=1,000
Сонливость	2 3,4%	1 2,0%	8 11,6%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,109 $P_{2,3}$=0,078
Нарушения сна	8 14%	2 4,1%	6 8,7%	$P_{1,2}$=0,103 $P_{1,3}$=0,401 $P_{2,3}$=0,467

* *Примечание.* Данные представлены абсолютными (n) и долевыми (%) значениями. При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Агрессивность в поведении отмечена только у детей с впервые выявленной целиакией, однако значимые различия с другими группами отсутствуют: в группе 1-5%,

в группе 2- 0%, в группе 3-0% ($P_{1,2}$=0,235, $P_{1,3}$= 0,178) Частота жалоб, характерных для дефицита микронутриентов представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Жалобы, характерные для дефицита микронутриентов в обследованных группах пациентов

Жалобы	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
Боли в суставах	2 5,0%	1 2,4%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,616 $P_{1,3}$=0,178 $P_{2,3}$=0,432
Снижен аппетит	21 36,2%	8 16,3%	17 24,6%	$P_{1,2}$=0,029 $P_{1,3}$=0,177 $P_{2,3}$=0,362
Выпадение волос	14 24,1%	2 4,1%	7 10,1%	$P_{1,2}$=0,005 $P_{1,3}$=0,053 $P_{2,3}$=0,302
Нарушение пигментации	3 5,2%	1 2,0%	1 1,4%	$P_{1,2}$=0,623 $P_{1,3}$= 0,331 $P_{2,3}$=1,000
Кровоточивость	3 5,2%	2 4,1%	2 2,9%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,659 $P_{2,3}$=1,000
Дефекты эмали зубов	10 17,5%	2 4,1%	2 2,9%	$P_{1,2}$=0,046 $P_{1,3}$=0,003 $P_{2,3}$=0,810

* *Примечание.* Данные представлены абсолютными (n) и долевыми (%) значениями. При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Как следует из таблицы 3.3, у пациентов с впервые выявленной целиакией значимо чаще, чем в других группах, отмечались плохой аппетит и выпадение волос и дефекты эмали зубов, что типично для синдрома мальабсорбции.

Нарушения стула ожидаемо чаще наблюдались в 1 группе больных с впервые выявленной целиакией и не придерживающихся на момент обследования БГД. Для них было характерно разжижение стула, жирный блеск стула и полифекалия. Запор,

классифицируемый стулом 1 по шкале Бристоль, чаще встречался в группе больных с ХГД. Данные по нарушениям стула у всех детей представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Характеристика стула у пациентов обследованных групп

	Тип	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
Бристольская шкала формы кала	Тип 1	4 6,9%	0 0,0%	5 7,2%	$P_{1,2}$=0,123 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,075
	Тип 2	4 6,9%	7 14,3%	14 20,3%	$P_{1,2}$=0,339 $P_{1,3}$=0,041 $P_{2,3}$=0,470
	Тип 3,4	19 32,8%	33 67,3%	32 46,4%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,147 $P_{2,3}$=0,026
	Тип 5,6,7	17 29,3%	3 6,1%	6 8,7%	$P_{1,2}$=0,002 $P_{1,3}$=0,005 $P_{2,3}$=0,734
Неустойчивый стул		14 24,1%	6 12,2%	12 17,4%	$P_{1,2}$=0,052 $P_{1,3}$=0,079 $P_{2,3}$=0,817
жирный стул		11 19,0%	4 8,2%	3 4,3%	$P_{1,2}$=0,162 $P_{1,3}$=0,011 $P_{2,3}$=0,447
полифекалия		9 15,5%	2 4,1%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,062 $P_{1,3}$=0,001 $P_{2,3}$=0,170

* *Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

Жалобы на вздутие живота были характерны для детей в группе 1 (58,6%, 16,3%, 10,1%; $P_{1,2}$=0,000; $P_{1,3}$=0,000; $P_{2,3}$=0,482). Среднее значение индекса Андронеску было выше в группе 1 (52,67±6,25, 40,24±3,11, 39,15±3,44; $t_{1,2}$=0,000, $t_{1,3}$=0,000, $t_{2,3}$=0,057). Пациенты всех групп жаловались на боли в животе различной интенсивности. Неинтенсивные боли встречались чаще в 1 и 3 группах в сравнении

со 2 группой детей, соблюдающих БГД (39,7%, 12,2%, 39,1%; $P_{1,2}$=0,002; $P_{1,3}$=1,000; $P_{2,3}$=0,002). Умеренные боли встречались одинаково часто в обеих группах (12%, 16,3%, 27,5%; $P_{1,2}$=0,62; $P_{1,3}$=0,012; $P_{2,3}$=0,28). Интенсивные боли также одинаково часто были распространены среди всех пациентов (15,5%, 6,1%, 17,4%; $P_{1,2}$=0,218; $P_{1,3}$=0,815; $P_{2,3}$=0,094). У большинства детей с целиакией, соблюдающих БГД, боль в животе отсутствовала, что значимо чаще, чем в других группах (32,8%, 65,3%, 15,9%; $P_{1,2}$=0,001; $P_{1,3}$=0,036; $P_{2,3}$=0,000).

Дети с ХГД чаще указывали на множественную локализацию болей, как в околопупочной, так и в эпигастральной областях. Боли в околопупочной области и гипогастрии были одинаково распространены во всех группах: околопупочная локализация (25,9%, 18,4%, 43,5%; $P_{1,2}$=0,486; $P_{1,3}$=0,043; $P_{2,3}$=0,005); боли в гипогастрии (3,4%, 4,1% 2,9%; $P_{1,2}$=1,000; $P_{1,3}$=1,000; $P_{2,3}$=1,000). Боли в правом подреберье оказались более распространены среди детей с ХГД в сравнении с детьми на БГД (12,1%, 4,1%, 21,7%; $P_{1,2}$=0,175; $P_{1,3}$=0,167; $P_{2,3}$=0,007). Характерная эпигастральная локализация болей преимущественно встречалась у больных с ХГД, но вместе с тем присутствовала и среди больных с впервые выявленной целиакией (34,5%, 12,2%, 44,9%; $P_{1,2}$=0,012; $P_{1,3}$=0,277; $P_{2,3}$=0,000). В то же время боль в левом подреберье наблюдалась исключительно у больных с ХГД (0%, 0%, 11,6%; $P_{1,3}$=0,008; $P_{2,3}$=0,020).

Боли в животе, связанные с приемом пищи, ночные и тощаковые боли статистически значимо чаще демонстрировались среди больных 3 группы с ХГД: связь боли в животе с приемом пищи (31,0%, 18,4%, 52,2%; $P_{1,2}$=0,181; $P_{1,3}$=0,020; $P_{2,3}$=0,000); ночные боли (1,7%, 0,0%, 8,7%; $P_{1,2}$=1,000; $P_{1,3}$=0,125; $P_{2,3}$=0,041). Тощаковые боли также часто, как у детей с ХГД наблюдались у детей с целиакией, не получающих диету (24,1%, 6,1%, 34,8%; $P_{1,2}$=0,016; $P_{1,3}$=0,244; $P_{2,3}$=0,000).

Анализ частоты диспепсических жалоб, таких как рвота, отрыжка, горечь во рту не показал статистически значимой разницы в группах. При этом, тошнота была более распространена среди больных с ХГД в сравнении с детьми на БГД. Отсутствие диспепсических жалоб было наибольшим в группе детей на БГД, а наименьшим в группе ХГД. Подробнее данные представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Диспепсические жалобы у пациентов обследованных групп

Жалобы	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
Диспепсических жалоб нет	34 58,6%	39 79,6%	26 37,7%	$P_{1,2}$=0,023 $P_{1,3}$=0,021 $P_{2,3}$=0,000
Тошнота	10 17,5%	4 8,2%	18 26,1%	$P_{1,2}$=0,249 $P_{1,3}$=0,287 $P_{2,3}$=0,016
Рвота	8 13,8%	3 6,1%	10 14,5%	$P_{1,2}$=0,221 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,233
Отрыжка, изжога	5 8,6%	5 10,2%	13 18,8%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,128 $P_{2,3}$=0,299
Горечь во рту	6 10,3%	4 8,2%	12 17,4%	$P_{1,2}$=0,751 $P_{1,3}$=0,313 $P_{2,3}$=0,180

**Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями (n) и долями (%). При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

У большинства пациентов (63,8%) длительность жалоб до установления диагноза составляла более 3 лет. Данные представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 − Длительность жалоб до установления диагноза у обследованных больных.

Продолжительность жалоб до установления диагноза	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
менее года	2 3,4%	2 4,1%	15 21,7%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,003 $P_{2,3}$=0,007
1-3 года	19 32,8%	20 40,8%	23 33,3%	$P_{1,2}$=0,425 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,442
больше 3 лет	37 63,8%	27 55,1%	31 44,9%	$P_{1,2}$=0,430 $P_{1,3}$=0,049 $P_{2,3}$=0,350

**Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями (n) и долями (%). При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

Таким образом, для первой группы было характерно разжижение стула, неустойчивый стул или оформленный, с жирным блеском и полифекалия. Боли в животе были неинтенсивными или отсутствовали и локализовались как в эпигастральной, так и в околопупочной областях. В группе 2 было наименьшее количество жалоб. Нормальный стул чаще отмечался наиболее именно в этой группе. Боли в животе были редкими. Клиническая картина у детей с целиакией и без таковой отличалась в сравнении с группой 3 пациентов с ХГД: дети с целиакией реже предъявляли жалобы, ассоциированные с синдромом поражения желудка.

Данные анамнеза жизни у пациентов с целиакией и хроническим гастродуоденитом.

Анализ наследственной отягощенности выявил, что в семьях детей с целиакией значимо чаще выявлялись больные с аутоиммунными заболеваниями и ожирением. Данные представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7– Наследственный анамнез у пациентов с целиакией и ХГД

Отягощенная наследственность	Целиакия n=107	ХГД n=69	P
По целиакии первой линии родства	3 3,7%	1 1,4%	P=0,767
По заболеваниям гепатобилиарной системы	20 18,7%	11 15,9%	P=0,690
По язвенной болезни желудка и ДПК	2 2,4%	4 5,8%	P=0,595
По другим заболеваниям желудка	45 42,1%	34 49,3%	P=0,357
По заболеваниям кишечника	9 8,4%	3 4,3%	P=0,370
По ожирению	3 2,8%	7 10,1%	P=0,050
По эндокринной патологии	15 14,0%	7 10,1%	P=0,493
По онкологии ЖКТ	6 5,7%	4 5,8%	P=1,000
По аутоиммунным заболеваниям	11 10,3%	1 1,4%	P=0,030
Неотягощенная наследственность	25 23,4%	15 21,7%	P=0,855

**Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями (n) и долями (%). При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

Ранний анамнез также был чаще отягощен у больных с целиакией: патология беременности наблюдалась в 83,2% случаев, что статистически значимо чаще, чем в группе больных ХГД - 62,3% (p=0,002); продолжительность грудного вскармливания менее 6 месяцев в группе 1 отмечена в 47,7% в сравнении с 23,2% в группе больных с ХГД (p=0,010).

Таким образом, у детей с целиакией отмечено преобладание таких факторов риска, как отягощенный анамнез беременности и снижение продолжительности грудного вскармливания.

Среди сопутствующих хронических заболеваний в группе 1 статистически значимо чаще, чем в группе 3 диагностирована патология эндокринной и центральной нервной систем. Чаще, чем в группе 2 у детей первой группы выявлены заболевания опорно-двигательного аппарата, анемия. У детей второй группы чаще, чем в группе 3 диагностирован атопический дерматит и реже- заболевания мочевыделительной системы. Данные представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Коморбидные хронические заболевания в обследованных группах пациентов

Заболевания	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
Коморбидные заболевания ЖКТ	29 50,9%	29 59,2%	35 50,7%	$P_{1,2}$=0,437 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,454
Заболевания эндокринной системы	9 22,0%	6 14,3%	4 5,8%	$P_{1,2}$=0,405 $P_{1,3}$=0,015 $P_{2,3}$=0,174
Заболевания опорно-двигательного аппарата	29 50,0%	14 28,6%	24 34,8%	$P_{1,2}$=0,030 $P_{1,3}$=0,105 $P_{2,3}$=0,551
Заболевания ЛОР-органов	20 34,5%	7 14,3%	17 24,6%	$P_{1,2}$=0,021 $P_{1,3}$=0,245 $P_{2,3}$=0,246
Заболевания нервной системы	16 27,6%	9 18,4%	7 10,1%	$P_{1,2}$=0,360 $P_{1,3}$=0,019 $P_{2,3}$=0,275
Заболевания сердечно-сосудистой системы	5 8,6%	2 4,1%	3 4,3%	$P_{1,2}$=0,450 $P_{1,3}$=0,468 $P_{2,3}$=1,000
Бронхиальная астма	2 3,4%	3 6,1%	3 4,3%	$P_{1,2}$=0,659 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,691
Атопический дерматит	16 27,6%	14 28,6%	5 7,2%	$P_{1,2}$=0,994 $P_{1,3}$=0,034 $P_{2,3}$=0,021

Продолжение теблицы 3.8

Заболевания	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
Анемия	11 18,9%	1 2,0%	3 4,3%	$P_{1,2}$=0,021 $P_{1,3}$=0,032 $P_{2,3}$=0,639
Лямблиоз	6 10,3%	5 10,2%	10 14,5%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,595 $P_{2,3}$=0,582
Глистная инвазия	1 1,8%	2 4,1%	2 2,9%	$P_{1,2}$=0,595 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=1,000

**Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями (n) и долями (%). При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

Задержка полового развития была диагностирована только в группе детей с впервые выявленной целиакией (6,9%, 0%, 0%; $P_{1,3}$=1,000). Задержка психомоторного развития также отмечалась только в 1 группе (7,3%, 0%, 0%; $P_{1,3}$=1,000). Увеличение размеров щитовидной железы было отмечено статистически значимо чаще в группе 1 в сравнении с группами 2 и 3 (19,0%, 4,1%, 4,3%; $P_{1,2}$=0,044 $P_{1,3}$=0,045 $P_{2,3}$=1,000).

Таким образом, для целиакии было характерно наличие таких факторов риска, как отягощенный анамнез беременности и сокращение сроков грудного вскармливания. Коморбидный фон был отягощен во всех группах, однако различался по структуре заболеваемости: при целиакии было характерно наличие анемии, атопического дерматита, эндокринных заболеваний и повышение частоты патологии нервной системы по сравнению с группой сравнения 3. Безглютеновая диета значимо уменьшала частоту патологии опорно-двигательной системы, заболеваний ЛОР-органов и анемии у детей с целиакией.

Данные физикального исследования у детей обследованных групп

При осмотре кожных покровов и видимых слизистых оболочек в группе детей с впервые выявленной целиакией по сравнению с группами 2 и 3 значимо чаще

выявлялись бледность кожи, хлейлит и заеды, а по сравнению с группой 3 - сухость кожи. Обложенность языка реже, чем в других группах, выявлена у больных на БГД. Данные представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Симптомы поражения кожи и слизистых оболочек у обследованных больных.

Симптом	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
Сухость кожных покровов	30 51,7%	12 24,5%	18 26,1%	$P_{1,2}$=0,003 $P_{1,3}$=0,004 $P_{2,3}$=0,714
Фолликулярный гиперкератоз	7 12,1%	6 12,2%	11 15,9%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$= 0,615 $P_{2,3}$=0,608
Бледность кожных покровов	29 50,0%	5 10,2%	20 29,0%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,018 $P_{2,3}$=0,021
Хейлит, заеды	11 19,0%	0 0,0%	3 4,3%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,011 $P_{2,3}$=0,265
Обложенность языка белым налетом	28 48,3%	13 26,5%	41 59,4%	$P_{1,2}$=0,028 $P_{1,3}$= 0,217 $P_{2,3}$=0,001

**Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями (n) и долями (%). При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

Вздутие живота статистически значимо чаще было выявлено в группе 1 (39,7%, 10,2%, 15,9%; $P_{1,2}$=0,006; $P_{1,3}$=0,034; $P_{2,3}$=0,499).

Пальпация живота у детей группы 2 чаще была безболезненна; также в этой группе реже обнаруживалась болезненность во всех областях и точках проекции желчного пузыря и поджелудочной железы. В группе 1 чаще выявлялась боль в мезогастрии. В группе 3 чаще отмечалась болезненная пальпация эпигастральной области. Данные представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Результаты пальпации живота у обследованных больных.

Болезненность при пальпации в	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
Пилородуоденальной зоне	9 15,5%	2 4,1%	11 15,9%	$P_{1,2}$=0,062 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,070
По ходу кишечника	16 27,6%	3 6,1%	11 15,9%	$P_{1,2}$=0,005 $P_{1,3}$= 0,130 $P_{2,3}$=0,149
В эпигастральной области	22 37,9%	13 26,5%	50 72,5%	$P_{1,2}$=0,223 $P_{1,3}$=0,000 $P_{2,3}$=0,000
В мезогастрии	11 19,3%	3 6,1%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,082 $P_{1,3}$= 0,006 $P_{2,3}$=0,259
В гипогастрии	2 5,0%	0 0,0%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,241 $P_{1,3}$=0,495 $P_{2,3}$=-
В правом подреберье и /или положительные панкреатические симптомы	20 34,5%	3 6,1%	24 34,8%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,000
В левом подреберье	4 6,9%	1 2,0%	4 5,8%	$P_{1,2}$=0,372 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,401
Положительные пузырные симптомы	21 36,2%	3 6,1%	18 26,1%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,250 $P_{2,3}$=0,006
Симптом Менделя	6 10,3%	0 0,0%	8 11,6%	$P_{1,2}$=0,030 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,020
Живот безболезнен	20 34,5%	35 71,4%	10 14,5%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,011 $P_{2,3}$=0,000

**Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями (n) и долями (%). При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

При объективном обследовании у детей группы 1 чаще, чем в других группах отмечалась гипертрофия небных миндалин. В группе 3, по сравнению со 2-й группой выявлено снижение артериального давления. Функциональный шум сердца реже всего обнаруживался во второй группе. Данные представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Симптомы, выявленные при объективном обследовании у больных в изучаемых группах.

Симптом	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
Брадикардия	1 1,7%	2 4,1%	5 7,2%	$P_{1,2}$=0,592 $P_{1,3}$=0,218 $P_{2,3}$=0,698
Тахикардия	1 1,8%	1 2,0%	4 5,8%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,377 $P_{2,3}$=0,401
Аритмия	1 1,7%	0 0,0%	2 2,9%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=1,000 P_{23}=0,510
АД повышено	3 5,2%	0 0,0%	1 1,4%	$P_{1,2}$=0,248 $P_{1,3}$=0,331 $P_{2,3}$=1,000
АД понижено	1 1,7%	0 0,0%	6 8,7%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,125 $P_{2,3}$=0,041
Функциональный шум сердца	12 20,7%	2 4,1%	13 18,8%	$P_{1,2}$=0,019 $P_{1,3}$=0,826 $P_{2,3}$=0,023
Гипертрофия небных миндалин	19 32,8%	6 12,2%	15 21,7%	$P_{1,2}$=0,021 $P_{1,3}$=0,227 $P_{2,3}$=0,227

**Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями (n) и долями (%). При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

Таким образом, для больных целиакией были характерны косвенные признаки нутритивной недостаточности (хейлит, заеды, сухость кожных покровов; бледность) и функциональный шум сердца, как возможный признак анемии. Болевой

гастритический синдром был более характерен для группы больных ХГД. У больных с целиакией из 1 группы болевой синдром был неспецифическим, в то время как для группы 2 было характерно отсутствие болевого синдрома.

Антропометрические данные у обследованных детей

Изучаемые группы, несмотря на отсутствие статистически значимых различий по полу и возрасту, имели различия в антропометрических показателях. Для их анализа использовался непараметрический однофакторный дисперсионный анализ на основе критерия Краскала-Уоллиса. Все исследуемые группы были высоко неоднородны: по росту (см) –p=0,002; по массе тела (кг) p=10-4; по индексу массы тела (ИМТ)- p= 2·10-4. Средний рост группах (см): 142,13±6,76 в группе 1; 135,18±7,85 в группе 2; 148,60±4,68 в группе 3 ($t_{1,2}$=0,003; $t_{1,3}$=0,009; $t_{2,3}$=0,001). Средняя масса тела в группах (кг): 36,5±4,12 в группе1; 34,4±5,91 в группе 2; 42,10±4,80 в группе 3 ($t_{1,2}$=0,056; $t_{1,3}$=0,007; $t_{2,3}$=0,002). Средний индекс массы тела (ИМТ) был значимо меньше в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3. Средний ИМТ: 16,57±3,29 в группе 1; 16,96±3,96 в группе 2; 18,17±3,22 в группе 3 (t-критерий Стьюдента; $t_{1,2}$=0,573; $t_{1,3}$=0,007; $t_{2,3}$=0,009). Использовались критерии нормального распределения Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, однородность дисперсии выборок проверена критерием Ливиня. Медиана ИМТ, с указанием нижней и верхней границ представлена на рисунке 3.1.

Кроме ИМТ рассчитывалась процентная масса тела (ПМТ), которая в литературе также встречается под названием показатель отклонения массы тела (ПОМТ), выраженная в процентах (%). Данный показатель показал статистически значимую сильную прямую корреляционную связь с ИМТ; r =0,82; P =10^{-29}, где r – линейный коэффициент корреляции Пирсона, p-значимость. Данные представлены на рисунке 3.2.

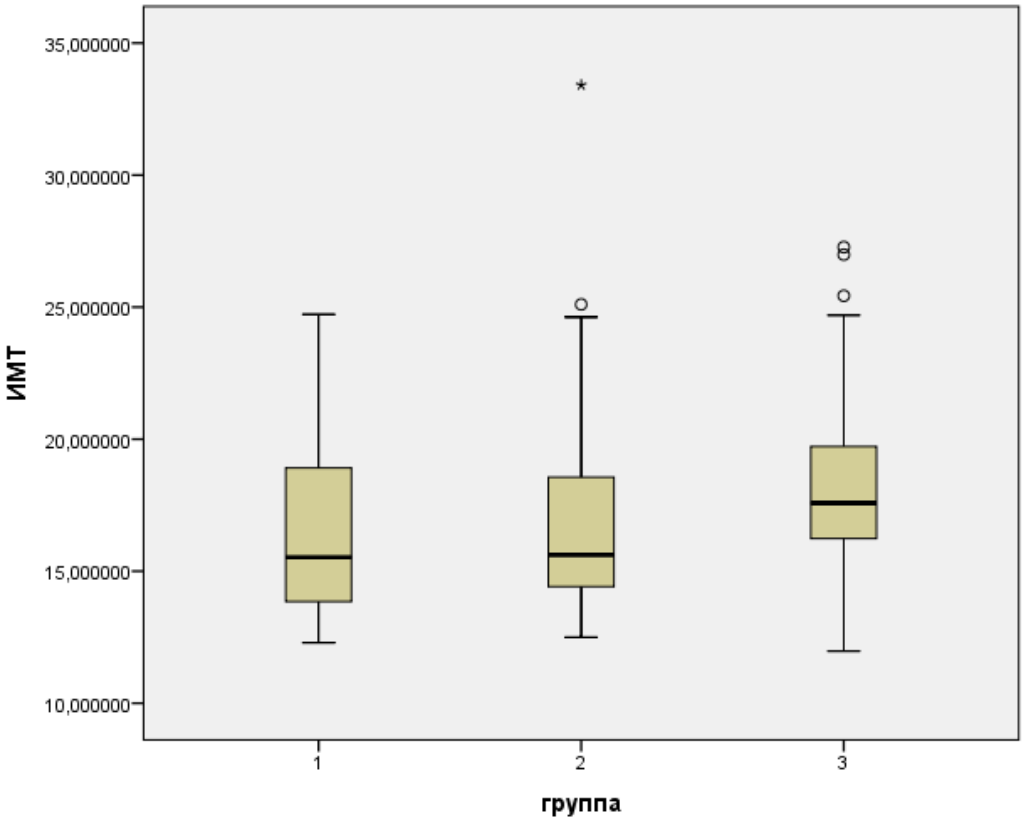


Рисунок 3.1 – Медиана ИМТ в исследуемых группах.

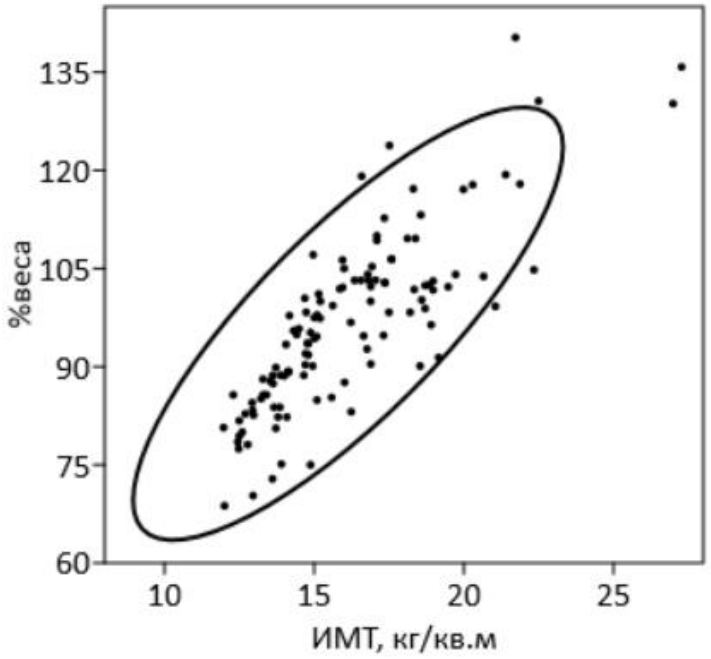


Рисунок 3.2 – График рассеивания. Корреляция ИМТ и ПМТ у обследованных детей.

Примечание. % массы тела - по вертикальной оси обозначена ПМТ, по горизонтальной ИМТ, в виде эллипса показан 95% ДИ. График построен при помощи программы PAST.

С целью сравнительной характеристики антропометрических параметров, (рост, масса тела, ИМТ) была выполнена z-оценка (z-score) с расчетом средних показателей. Z-оценка массы тела детей с целиакией в группах 1 и 2 была значимо меньше, чем в группе 3; массы тела детей относительно фактического роста была статистически значимо меньше у детей из группы 1 по сравнению с группой 3; роста детей группы 2 была статистически значимо ниже, чем в группе 3; ИМТ была статистически значимо меньше у детей из группы 1, по сравнению с группой 3. Данные представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12– Z-оценка антропометрических показателей в изучаемых группах.

Группа1		Группа 2		Группа 3		t
среднее	95%ДИ	среднее	95%ДИ	среднее	95%ДИ	
WAZ,SD (масса тела обследованных детей), z-score						
-0,4587±1,24	-0,9209; 0,0036	-0,2483±1,05	-0,6491; 0,1525	0,5439±0,47	-0,0406 ;1,1285	$t_{1,2}$=0,468 $t_{1,3}$=0,007 $t_{2,3}$=0,025
WHZ,SD (масса тела к росту у обследованных детей), z-score						
-1,1040±0,99	-1,8129; -0,3951	-0,4679±0,74	-0,8936; -0,0421	0,4200±1,39	-0,5635;1,4035	$t_{1,2}$=0,048 $t_{1,3}$=0,009 $t_{2,3}$=0,067
HAZ, SD (рост обследованных детей), z-score						
-0,3928±1,13	0,0931; 0,6925	0,0133±1,06	-0,2899; 0,3165	0,4664± 1,15	0,1901; 0,7427	$t_{1,2}$=0,008 $t_{1,3}$=0,004 $t_{2,3}$=0,031
BAZ, SD (ИМТ обследованных детей), z-score						
-0,7944±1,24	-1,1241;-0,4646	-0,4216±1,28	-0,7894; -0,0538	-0,0371±1,39	-0,3708; 0,2966	$t_{1,2}$=0,132 $t_{1,3}$=0,002 $t_{2,3}$=0,124

Примечание. Данные представлены средним значением со среднеквадратичным отклонением. 95%ДИ-95% доверительный интервал: верхняя и нижняя границы. Использовался t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя) $p<0.05$

Дефицит масса тела чаще наблюдался у больных в группе 1 (56,8%, 4,1%, 23,2%; $P_{1,2}$=0,00; $P_{1,3}$=0,00; $P_{2,3}$=0,02). Ожирение было выявлено в группах одинаково часто (1,7%, 4,1%, 4,3%; $P_{1,2}$=0,00; $P_{1,3}$=0,01; $P_{2,3}$=0,04). Нормальная масса тела наиболее часто встречалась в группах 2 и 3 (39,7 %, 91,8%, 72,5%; $P_{1,2}$=0,00; $P_{1,3}$=0,01; $P_{2,3}$=0,04). Графически, данные Распределение больных по массе тела в группах представлены на рисунке 3.2.

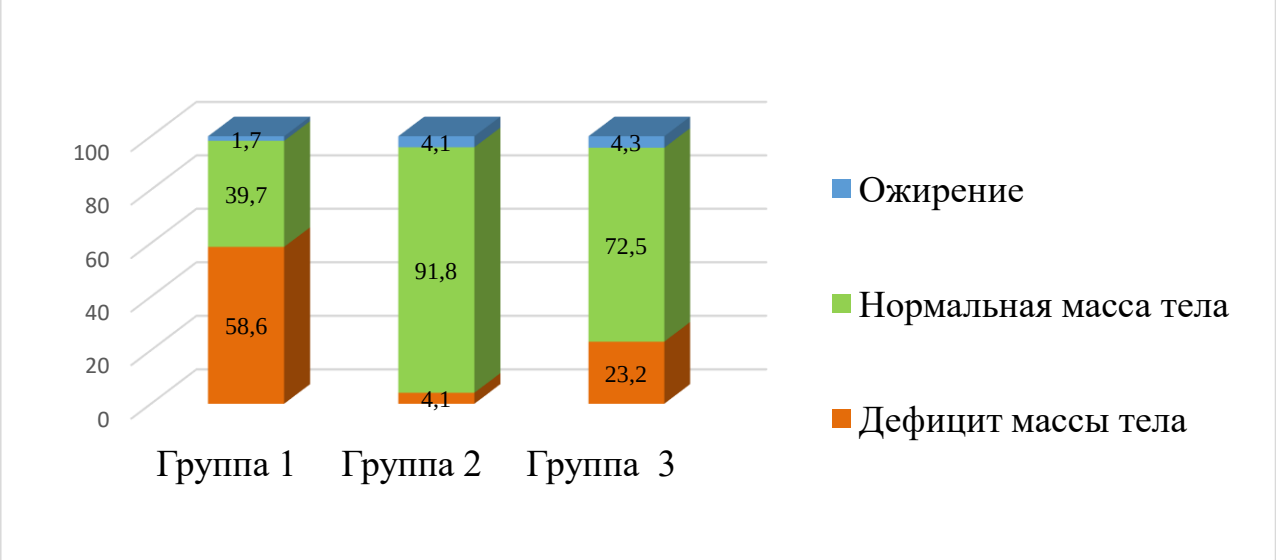


Рисунок 3.2 – Распределение больных по массе тела в группах

Примечание. БЭН $P_{1,2}$=0,000; $P_{1,3}$=0,006; $P_{2,3}$=0,020

Оценка белково-энергетичекой недостаточности (БЭН)

Хроническая БЭН легкой и средней степеней чаще встечались в группе 1 по сравнению как с группой 3 так и с группой 2, а тяжелая степень не была выявлена в группе 2, что статистически значимо по сравнению с группами 1 и 3. Данные представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13– Хроническая белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у обследованных больных

Степень тяжести БЭН	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
БЭН 1 легкая	13 22,4%	2 4,1%	6 8,7%	$P_{1,2}$=0,010 $P_{1,3}$=0,045 $P_{2,3}$=0,467
БЭН 2 средняя	10 17,2%	0 0,0%	4 5,8%	$P_{1,2}$=0,002 $P_{1,3}$=0,049 $P_{2,3}$=0,140
БЭН 3 тяжелая	11 19,0%	0 0,0%	6 8,7%	$P_{1,2}$=0,001 $P_{1,3}$=0,118 $P_{2,3}$=0,041

**Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями (n) и долями (%). При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера

Известно, что для детей с типичной формой целиакии характерны дефицит веса, задержка физического развития. В нашем исследовании массо-ростовые показатели у детей в группе 1 также были сниженными в сравнении с детьми из групп 2 и 3.

3.2. Лабораторные исследования у детей в изучаемых группах

Рутинные лабораторные данные в изучаемых группах.

В клиническом анализе крови средний уровень гемоглобина (г/л) был наиболее низким в группе 1, со статистически значимой разницей: в группе 1- 120,10±16,64; в группе 2- 128,74±14,01; в группе 3- 133,78±10,80 (U1,2=0,020; U1,3=0,000; U2,3=0,022). Средний уровень эритроцитов (10^{12}л) в группе 1также был наиболее низким: в группе 1-4,16±0,59; в группе 2-4,54±0,50; в группе 3-4,82±0,36 ($U_{1,2}$=0,002; $U_{1,3}$=0,000; $U_{2,3}$=0,016). Средний уровень MCV (средний корпускулярный объем, фл.) эритроцитов не различался статистически значимо: 83,60 ± 0,90 в группе 1; 83,95 ± 1,70 в группе 2; 85,13 ± 1,73 в группе 3 ($U_{1,2}$ = 0,848; $U_{1,3}$ = 0,180; $Ut_{2,3}$ = 0,416). Средний уровень MCH (количество гемоглобина в эритроците, ед.) не различался в группах: 28,24 ± 0,61 в группе 1; 28,51 ± 0,58 в группе 2;

28,05 ± 0,45 в группе 3 ($U_{1,2}$ = 0,864; $U_{1,3}$ = 0,663; $U_{2,3}$ = 0,835). Средний уровень МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците, пг.) отличалась статистически значимо для групп 1 и 3: 32,51 ± 0,44 в группе 1; 33,31 ± 0,57 в группе 2; 33,56 ± 0,53 ($U_{1,2}$ = 0,051; $U_{1,3}$ = 0,007; $U_{2,3}$ = 0,6).

В биохимическом анализе крови средний уровень общего белка (г/л) статистически отличался в группах 1 и 3 (66,60±4,21; 69,27±6,98; 72,11±5,18; $U_{1,2}$=0,087; $P_{1,3}$=0,044; $U_{2,3}$=0,160). Средний уровень глюкозы (ммоль/л) был одинаковым в группах (4,92±0,59; 4,63±0,64; 4,72±0,61; $U_{1,2}$=0,488; $U_{1,3}$=0,763; $U_{2,3}$=0,096). Средний уровень трансаминаз был выше в группе 1- аланинаминотрансфераза (ед/л): в группе 1(16,63±6,86; 13,41±4,23; 13,01±2,44; $U_{1,2}$=0,04; $U_{1,3}$=0,002; $U_{2,3}$=0,961); аспартатаминотрансфераза (ед/л) в группе 1 (28,25±5,12; 25,20±5,28; 21±6,54; $U_{1,2}$=0,142; $U_{1,3}$=0,006; $U_{2,3}$=0,167). Средний уровень амилазы (мкмоль/л) не отличался в группах (59,43±9,11; 55,67±7,96; 54,04±8,74; $U_{1,2}$=0,412; $U_{,3}$=0,489; $U_{2,3}$=0,828). Средний уровень гамма глутамилтранспептидазы (ед/л) был одинаковым в группах (12±3,87; 11,50±2,44; 11,33±3,97; $U_{1,2}$=0,516; $U_{1,3}$=0,475; $U_{2,3}$=0,934). *Примечание*. При парном сравнении использовался U-критерий Манна-Уитни.

В копрограмме стеаторея 1 наблюдалась без статистически значимой разницы в группа (22,4%; 18,37%; 10,1% $P_{1,2}$=0,690; $P_{1,3}$=0,249; $P_{2,3}$=0,832), стеаторея 2 типа чаще наблюдалась в группе 1(48,8%; 24,5%; 15,9% $P_{1,2}$=0,047; $P_{1,3}$=0,005; $P_{2,3}$=0,364).

Таким образом, для детей из группы 1 было характерно: более низкий уровень гемоглобина и уровень эритроцитов, более низкий средний уровень общего белка, более высокий средний уровень трансаминаз и стеаторея 2 типа, что является типичным для больных целиакией.

Антитела к тканевой трансглутаминазе-2 (tTG) IgG, IgA, ед/мл, и к деамидированным пептидам глиадина (ДПГ) IgG, ед/мл, в изучаемых группах.

В группе 1 повышение антител к tTG обнаружено у 60% больных, тогда как в группах 2 и 3 их не обнаружено-0% ($P_{1,2}$=0,000; $P_{1,3}$=0,000; $P_{2,3}$=0,000). В группе 1 у

32,7% диагностировано значительное повышение титра более 200 ед/мл, что статистически значимо чаще по сравнению с группами 2 и 3, где значительное повышение титра не было выявлено ($P_{1,2}$=0,000; $P_{1,3}$=0,000; $P_{2,3}$= -). Повышение титра антител IgG к ДПГ наблюдалось значимо чаще в группе 1 – 71,9%, по сравнению группами 2 – 6,1% и 3- 2,6% ($P_{1,2}$=0,000; $P_{1,3}$= 0,000; $P_{2,3}$=0,486). Средний уровень антител к tTG и ДПГ представлен в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Средний уровень антител к tTG и ДПГ в группах.

Группа 1		Группа 2		Группа 3		t
IgG ДПГ, ед/мл						
Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Критерий Стьюдента
49,96±14,12	34,18; 68,78	4,34±0,68	2,55; 5,48	2,39±0,97	1,91; 3,34	$t_{1,2}$=0,000 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,737
IgG tTG, ед/мл						
79,91±55,59	76,71; 42,73	3,36±2,70	3,97; 1,44	2,06±1,10	0,94; 3,17	$t_{1,2}$=0,000 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,890
IgA tTG, ед/мл						
87,29±44,26	37,34; 124,80	4,18±3,94	0,28; 8,14	3,54±2,09	0,91; 3,75	$t_{1,2}$=0,000 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,737

* *Примечание.* Использовались критерии нормального распределения Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, однородность дисперсии выборок проверена критерием Ливиня. 95% ДИ - 95% доверительный интервал; среднее рассчитывалось с указанием верхней и нижней границ, медианы, среднеквадратичного отклонения. Для сравнения средних применялся t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя) $p<0.05$.

Таким образом, повышение уровня антител к tTG и ДПГ закономерно наблюдалось у больных в группе 1, причем более, чем у трети отмечено значительное повышение антител к tTG >200 ед/мл. Уровень антител к tTG и ДПГ в группе 2 был низким и не отличался от уровня в группе 3, что свидетельствует о хорошем комплаенсе БГД во 2 группе.

3.3. Морфологическая характеристика слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у обследованных больных

Все морфометрические показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (толщина слизистой оболочки, высота ворсинок, глубина крипт, отношение ворсинка: крипта, толщина ворсинок, количество ИЭЛ) в группе 1 статистически значимо отличались от показателей в группе 3 ($p \leq 0{,}001$). Группа 2 статистически значимо отличалась от группы 3 по таким показателям как высота ворсинок (P=0,001), глубина крипт (P=0,048), отношение ворсинка:крипта (P=0,000), количество ИЭЛ (P=0,003). Данные представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Морфометрическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Группа 1		Группа 2		Группа 3		t*
Толщина слизистой оболочки, в мкм						
Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	$t_{1,2}$=0,001 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,090
579,91±55,59	560,52; 599,31	618,24±61,74	599,00; 637,48	643,65±58,57	623,21; 664,09	
Высота ворсинок, в мкм						
339,53±81,40	311,13; 367,93	434,14±52,24	417,86; 450,42	461,46±70,37	436,91; 486,02	$t_{1,2}$=0,000 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,001
Глубина крипт, в мкм						
215,26±32,61	203,89; 226,64	182,07±17,76	176,54; 187,61	177,67±24,00	169,30; 186,04	$t_{1,2}$=0,000 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,048
Отношение ворсинка/крипта						
1,62±0,45	1,46; 1,77	2,40±0,32	2,30; 2,50	2,66±0,56	2,46; 2,85	$t_{1,2}$=0,000 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,000
Толщина ворсинок, в мкм						
130,35±17,74	124,16; 136,54	118,12±8,09	115,60; 120,64	116,94±13,28	112,31; 121,57	$t_{1,2}$=0,001 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,558

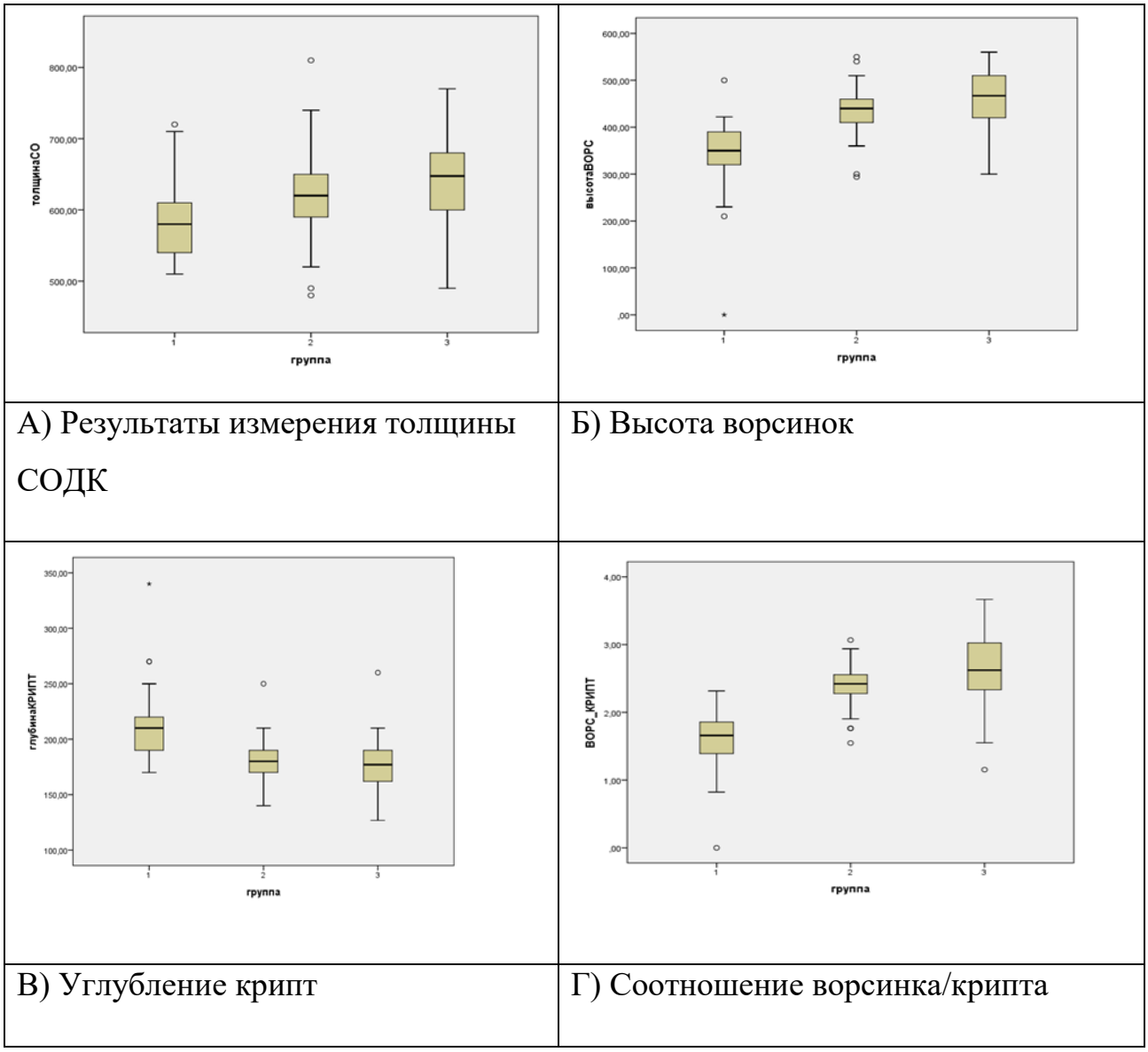
Продолжение таблицы 3.15

Группа 1		Группа 2		Группа 3		t*
ИЭЛ						
29,27±10,79	21,74; 32,00	11,89±4,14	10,60; 13,18	14,41±11,74	12,26; 16,57	$t_{1,2}$=0,001 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,003

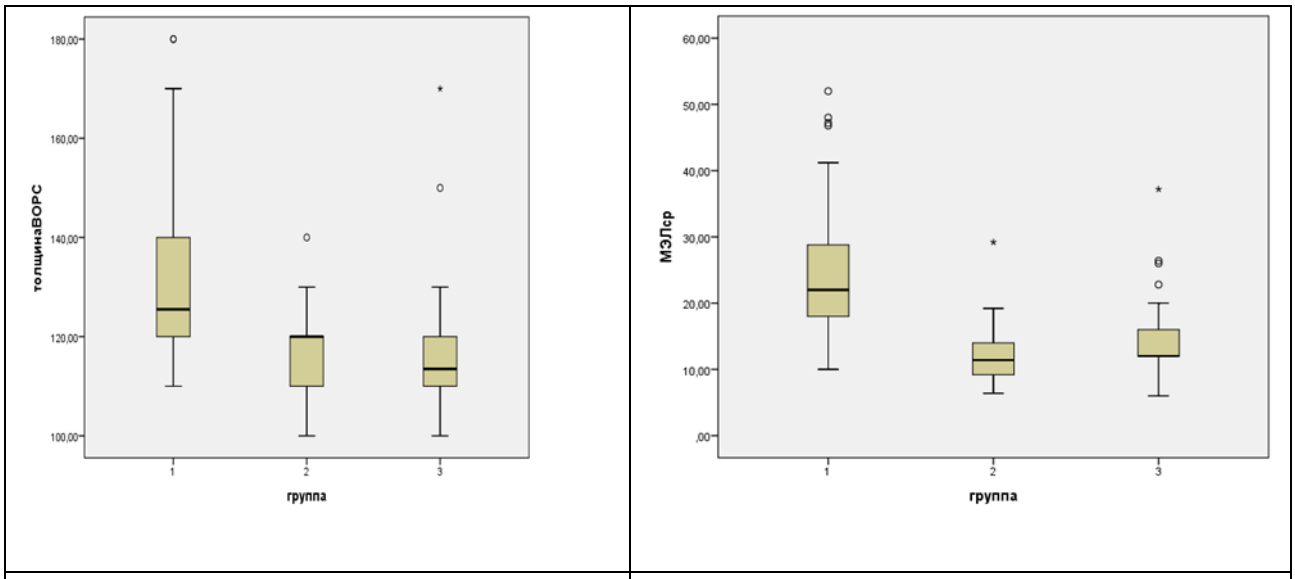
Примечание. Данные представлены средним значением, минимальным и максимальным значениями, среднеквадратичным отклонением с 95% доверительным интервалом (95%ДИ), при парном сравнении использовался t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя) $p<0.05$.

Критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка выявили отклонения от нормальности распределения, но дисперсии выборок однородны, что проверено критериями Ливиня и Манна-Уитни.

Результаты измерения толщины СОДПК представлены на рисунке 3.3а. Как следует из рисунка 3.3а, она минимальна в группе 1.



А) Результаты измерения толщины СОДК	Б) Высота ворсинок
В) Углубление крипт	Г) Соотношение ворсинка/крипта



Д) Толщина ворсинок	Е) Количество интраэпителиальных лимфоцитов

Рисунок 3.3 – Результаты морфометрических измерений СОДК у обследованных больных.

Высота ворсинок снижена в большей степени также в группе 1. При этом в группе 2 высота меньше, чем в группе 3 (Рис. 3.3Б). Углубление крипт наиболее выражено в группе 1, а в группе 2 выражено более, чем в группе 3 (Рис. 3.3В). Соотношение ворсинка/крипта было наименьшим в группе1, причем в группе 2 соотношение также было меньше, чем в группе 3 (Рис. 3.3Г). Ворсинки были утолщены в большей степени в группе 1 (Рис. 3.3Д), а количество ИЭЛ было максимальным в группе 1, причем в группе 2 количество ИЭЛ было больше, чем в группе 3 (Рис. 3.3Е).

Атрофия СОДПК, оцененная согласно классификации Marsh-Oberhuber, в большей мере была выражена в группе 1- третья степень диагностирована чаще, в сравнении с группами 2 и 3. В то же время, в группе 2 третья степень атрофии встречалась чаще по сравнению с группой 3. Распределение атрофии СОДПК по Marsh-Oberhuber в группах представлено в таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Классификация атрофии СОДПК по Marsh-Oberhuber у обследованных больных.

Степень	Группа 1 n=58	Группа 2 n=49	Группа 3 n=69	P*
0	0 0,0%	0 0,0%	2 2,9%	$P_{1,2}$=- $P_{1,3}$=0,499 $P_{2,3}$=0,507
1	0 0,0%	11 22,4%	38 55,1%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,000 $P_{2,3}$=0,000
2	10 17,2%	34 69,4%	27 39,1%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,017 $P_{2,3}$=0,001
3а	32 55,2%	4 8,2%	2 2,9%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,000 $P_{2,3}$=0,235
3б	14 24,1%	0 0,0%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,000 $P_{2,3}$=-
3с	2 3,5%	0 0,0%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,498 $P_{1,3}$=0,209 $P_{2,3}$=

**Примечание.* Данные представлены абсолютными значениями (n) и долями (%). При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

Таким образом, в группе 1 наблюдалась типичная гистологическая картина целиакии, соответствующая 3й степени атрофии по Marsh-Oberhuber, в то время как в группе контроля атрофии СОДПК не наблюдалось. В то же время, в группе 2 гистологическая картина отличалась от группы сравнения. Несмотря на отчетливые позитивные различия, полного восстановления СОДПК не наблюдалось. Гистологическая картина, идентичная с группой сравнения, отмечена в 1/3 случаев; в основном имела место незначительная, начальная атрофия ворсинок.

Корреляционный анализ уровня гемоглобина и морфологических показателей СОДПК 1 и 2 выявил обратную умеренную корреляционную связь уровня гемоглобина со степенью атрофии СОДПК по Marsh, глубиной крипт, и умеренную прямую корреляционную связь с отношением ворсинка:крипта СОДПК и с высотой ворсинок СОДПК. Данные представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Анализ линейной корреляционной связи уровня гемоглобина и морфологических показателей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Показатель, в мкм	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	r	p	r	p	r	p
Степень атрофии СОДПК по Marsh-Oberhuber	-0,486	0,000	-0,397	0,000	0,064	0,763
Высота ворсинок	0,677	0,000	0,420	0,000	0,211	0,034
Глубина крипт	-0,593	0,000	-0,487	0,000	-0,239	0,196
Отношение ворсинка:крипта	0,512	0,000	0,438	0,000	0,099	0,872

Примечание. Использовался ранговый коэффициент Спирмена r, значимость $p<0,05$. Качественная характеристика линейной связи: $r \leq 0,3$ слабая; $0,3 < r \leq 0,5$ умеренная; $0,5 < r \leq 0,7$ значительная; $0,7 < r \leq 0,9$ сильная; $0,9 < r \leq 1$ очень сильная.

3.4. Генетическая характеристика HLA-DQ в исследуемых группах

Известно, что ведущим предиктором заболевания является *HLA-DQ*, который состоит из α и β цепей, αβ гетеродимеров, кодирующихся *HLA-DQA1* и *HLA- DQB1*- соответственно. Генетический тип целиакии представляет собой комплекс типов и конфигураций *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* аллелей. Целиакия ассоциирована с обширным наследственным гаплотипом HLA II класса, который наблюдается у 96-99% больных: *HLA-DQ2.5 (DQA1* 05 /DQB1* 02), HLA-DQ2.2 (DQA1* 02 /DQB1* 02), HLA-DQ8 (DQA1* 03 / DQB1* 03:02)*. Немногие пациенты с целиакией, которые не являются носителями *DQ2.5, DQ2.2* или *DQ8*, чаще всего имеют *DQ7.5 (DQA1* 05/ DQB1* 03:01*) [28, 58-60].

Анализируемые нами группы были статистически высоко значимо неоднородны по гаплотипам (p=10^{-7}). Однако, распределения гаплотипов в группах 1 и 2 не отличаются друг от друга (p=0,20), что ожидаемо, так как соблюдение или несоблюдение безглютеновой диеты, не влияет на генетическую характеристику. По данной причине группы 1 и 2 можно объединить в одну группу пациентов с целиакией. Значимые гаплотипы у обследованных детей представлены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Значимые гаплотипы у обследованных детей

Гаплотип	Целиакия n=47		ХГД n=33		P*
DQA1/DQB1	n	%	n	%	P
02/02	18	38,30	2	6,06	P=0,000
05/02	25	53,19	2	6,06	P=0,000
03/03	9	19,15	9	27,27	P=0,441
01/06	7	18,89	21	36,63	P=0,000

Примечание. Данные представлены абсолютными (n) и долевыми (%) значениями. *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Для наглядности использованы однозначные обозначения для аллелей, без учета дублирования гаплотипов у больных. Ген *HLA-DQ2* обнаружен у 91,4% пациентов в группе целиакии и 12,12% в группе ХГД (p=0,000), а *HLA-DQ8* у 10,64% и 9,09% (p=0,841).

Закономерно, что частота «нулевых» аллелей была выше в группе 3. Данные представлены в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Частоты «нулевых» аллелей в обследованных группах.

Локус	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Точный критерий Фишера
DQA1	0,000	0,000	0,046	$P_{1,2}$=- $P_{1,3}$=0,000 $P_{2,3}$=0,000
DQB1	0,061	0,043	0,270	$P_{1,2}$=0,746 $P_{1,3}$=0,019 $P_{2,3}$=0,008

Среди пациентов с генотипом *DQ2.5*- 20% имели место сочетание генотипов *DQ2.5/DQ2.2* с дублированной аллелью *02 бета –цепи *DQB1*02:02* (*DQA1 *05:02/DQB1*02:02*). Известно, что наибольший риск целиакии (1:10) связан с данным сочетанием *DQ2.5/DQ2.2*.

Гаплотип *DQA1*0301/DQB1*0302* был диагностирован у 5 пациентов в группе целиакии -10.64%, и у 3 пациентов в группе с ХГД -9.09%, без статистически значимой разницы в группах (p=0,957). Таким образом, частота гаплотипов *DQA1*05/DQB1*02* и *DQA1*02/DQB1*01* у больных целиакией статистически значимо выше, чем у больных ХГД, а частота гаплотипа *DQA1*01/DQB1*06* статистически значимо выше у больных ХГД. Обе группы больных целиакией (группа 1 и группа 2) статистически не различаются по частоте гаплотипов, и частота 3х гаплотипов объединенной группы больных целиакией и больных ХГД статистически различны.

Учитывая, что большой интерес в настоящее время представляет изучение доза-эффект генов «gene dosage effect», а именно эффект аллели *DQB1*02 (0201 /0202)* мы проанализировали частоту отдельных аллелей в локусах *DQA1** и *DQB1** в исследуемых группах.

Анализ частоты отдельных аллелей в локусах DQA1* и DQB1*

Среди больных целиакией статистически значимо чаще встречаются аллели *DQA1*05, DQB1*02*, а среди больных ХГД *DQA1*01, DQB1*06*. Распространенность данных аллей в группах представлена в таблицах 3.20 и 3.21. Частота обнаружения аллелей в локусе *DQA1* представлены в таблице 3.20, частота обнаружения аллелей в локусе *DQB1* в таблице 3.21.

Таблица 3.20 – Частота аллелей локуса *DQA1* у обследованных больных

Аллель *DQA1**	*DQA1*01*	*DQA1*02*	*DQA1*03*	*DQA1*04*	*DQA1*05*	*DQA1*06*
Целиакия n=94	23	19	9	3	39	1
%	24,47%	20,21%	9,57%	3,19%	41,49%	1,06%

Продолжение таблицы 3.20

Аллель *DQA1**	*DQA1*01*	*DQA1*02*	*DQA1*03*	*DQA1*04*	*DQA1*05*	*DQA1*06*
ХГД n=66	43	3	12	0	8	0
%	65,15%	4,55%	18,18%	0%	12,12%	0%
P	P=0,000	P=0,050	P=0,321	P =0,164	P=0,011	P =0,413

Примечание. Для наглядности использованы однозначные обозначения для аллелей. При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера.

Таблица 3.21 – Частота аллелей локуса *DQB1* у обследованных больных

Аллель *DQB1**	*DQB1*01*	*DQB1*02*	*DQB1*03*	*DQB1*04*	*DQB1*05*	*DQB1*06*
Целиакия n=94	3	39	30	5	10	7
%	3,19%	41,49%	31,91%	5,31%	10,64%	7,45%
ХГД n=66	0	3	24	0	18	21
%	0%	4,55%	36,36%	0	27,27%	31,8%
P	P=0,162	P=0,000	P =0,712	P =0,074	P=0,090	P=0,012

Примечание. Для наглядности использованы однозначные обозначения для аллелей. При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Таким образом, показано, что у больных целиакией в локусе *DQA1* значимой является аллель *05, в то время как в локусе *DQB1* аллель *02. Известно, что удвоение аллели *02 (гомозиготность *DQB1*02*) может быть ассоциировано с более молодым возрастом старта целиакии и более тяжелой клинической картиной. В нашем исследовании большинство пациентов имели гаплотип *DQ2.5*, и каждый пятый с данным гаплотипом имел также сочетание с *DQ2.2*, что предполагает удвоение аллели *02 в *DQB1* (*HLA-DQA1 *05:02 DQB1*02:02*). Кроме того, большинство наших пациентов в группе 1 продемонстрировали наличие классической клинической формы и значительное повышение антител к tTG. Обратив внимание на данные факты, мы дополнительно проанализировали *HLA-DQA1*02*, *DQB1*02* в ис-

следуемых группах. Целью было изучить серологические и морфологические особенности целиакии у детей, которые в своем генотипе имеют удвоение *02 аллели в локусе *DQB1*, а именно с генотипами *HLA-DQ2.5/DQ 2.2* (3 аллели *02), *HLA-DQ2.2/DQ 2.2* (4 аллели * 02).

Серологические и морфологические особенности целиакии у детей с генотипами HLA-DQ2.5/DQ 2.2 и HLA-DQ2.2/DQ2.2

Мы разделили пациентов с целиакией на группы. Группу А составили пациенты с исследуемыми генотипами *HLA-DQ2.5/DQ 2.2 и HLA-DQ2.2/DQ2.2*-18 человек, группу Б (сравнения)- пациенты с другими гаплотипами -29 человек. Средний возраст детей в группе А составил 6,83±0,56 лет (ДИ 95%; 4,92-8,75), в группе Б-9,17±1,76 лет (ДИ 95%; 7,11- 11,23), p = 0,091. Целиакия была представлена типичной формой у 76,6% обследованных пациентов и атипичной у 23,4% больных. Статистически значимых различий между группами не обнаружено: типичная форма (83,3% и 72,4%, p=0,492) и атипичная (16,7% и 27,6%, p=0,492) выявлялись одинаково часто. При анализе серологической активности были учтены данные повышения антител к tTG и ДПГ до назначения БГД. Повышение уровня антител к деамидированным пептидам глиадина (ДПГ) выявлено одинаково часто в обеих группах (63,2% и 79,3%; p = 0,16). Повышение антител к тканевой трансглутаминазе наблюдалось у всех больных в группе А, там же чаще наблюдалось повышение антител к tTG >200 ед/мл (44,4% и 3,4%; p=0,001).

Связь генотипов HLA-DQ2.5/DQ2.2 и HLA-DQ2.2/DQ2.2 с выраженностью атрофических изменений в СОДПК.

В группе А отмечалось более выраженные атрофические изменения СОДПК, что проявлялось различиями по основным показателям морфометрии: высота ворсинок была ниже, глубина крипт больше, отношение ворсинка: крипта меньше, количество ИЭЛ больше; статистические различия между группами статистически значимы, данные представлены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Морфометрическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Группа А		Группа Б		t**
Толщина слизистой оболочки, в мкм				
Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	
587,14±78,76	554,53; 619,76	622,22 ±63,91	593,90; 650,54	t=0,009
Высота ворсинок, в мкм				
359,43±54,32	314,96; 403,89	416,81±54,15	389,74; 443,89	t=0,005
Глубина крипт, в мкм				
212,57±48,25	183,53; 241,61	189,00±20,54	180,22;197,78	t=0,016
Отношение ворсинка/крипта				
1,79 ±0,60	1,45; 2,14	2,23±0,41	2,07;2,39	t=0,010
Толщина ворсинок, в мкм				
135,14±21,42	123,53; 146,76	120,67±23,37	114,87;126,47	t=0,012
ИЭЛ на 100 эпителиоцитов				
22,56±12,54	15,02;30,09	15,50±9,78	12,24;18,76	t=0,012

Примечание. Данные представлены средним значением, минимальным и максимальным значениями, *среднеквадратичным отклонением с 95% доверительным интервалом, **использовался t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя); $p<0.05$.

Степень атрофии по классификации Marsh-Oberhuber в группе А также была более выраженной. Данные представлены в таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Степень атрофии по классификации Marsh-Oberhuber.

Степень	группа А (n=18)	группа Б (n=29)	P
1	n=2 11,1%	n=4 13,8%	P=0,300
2	n=5 27,8%	n=13 44,8%	P=0,160
3a	n=5 27,8%	n=12 41,4%	P=0,260
3b	n=5 27,8%	n=0 0,0%	P=0,000
3c	n=1 5,6%	n=0 0,0%	P=0,060

* *Примечание*. Данные представлены абсолютными (n) и долевыми (%) значениями. При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

В настоящее время обсуждается клиническая значимость определенных генотипов и аллелей для больных целиакией. В нашем исследовании, в группе детей с повышенным содержанием копий аллели *02 в генотипе (*HLA-DQ2.5/DQ 2.2* и *HLA-DQ2.2/DQ2.2* – 3 и 4 аллели *02 соответственно) чаще демонстрировалось значительное повышение уровня антител к tTG. На современном этапе серологическое исследование при целиакии выполняет помимо диагностической, и прогностическую задачи. Антитела к тканевой трансглутаминазе признаны маркером кишечной атрофии. Тяжелая кишечная атрофия (Marsh-Oberhuber 3b,3c) наблюдалась исключительно в группе А. Таким образом, повышение содержания копий аллели **02* в генотипе *HLA-DQ* имеет не только диагностическое, но и клиническое значение. Нами была подана заявка на изобретение, учитывающее значимость генотипов целиакии, основанное на учете количества копий аллели **02*. Получен патент «Способ диагностики целиакии» Пат. 2613877 Российская Федерация, МПК A61B 5/145; G01N 33/48. Таким образом, в нашем исследовании, целиакия в группах 1 и 2 была представлена преимущественно классической формой (66,1% и 81,6%), которая характеризовалась симптомами мальабсорбции и мальнутриции. Для анамнеза жизни было характерно наличие отягощенной наследственности по другим аутоиммунным заболеваниям, отягощенного анамнеза беременности и сокращения сроков грудного вскармливания. Мы выявили следующие клинические особенности ХГ у детей с целиакией: пациенты из группы 2, соблюдающие БГД не менее 1 года, продемонстрировали стертую или латентную клиническую картину ХГ. Нивелирование болевого и диспепсического синдромов у детей из группы 2, были статистически значимыми в сравнении не только с группой контроля, но с пациентами с впервые выявленной целиакией. Дети с целиакией реже предъявляли жалобы ассоциированные с синдромом поражения желудка, но клиническая картина ХГ у детей с впервые выявленной целиакией характеризовалась типичным болевым синдромом поражения желудка. При анализе данных генетического исследования пациентов

с целиакией нами было отмечено увеличение частоты значительного повышения уровня антител к tTG и более выраженных атрофических изменений в СОДПК у лиц с генотипами *HLA-DQ2.5/DQ2.2* и *HLA-DQ2.2/DQ2.2*.

ГЛАВА 4. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

4.1. Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в исследуемых группах

В группах 1 и 2, в отличие от группы 3, чаще наблюдалась эндоскопическая норма и реже изолированный поверхностный антральный гастрит. Данные представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки желудка в обследованных группах

Заключение	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P*
Норма	23 39,7%	26 53,1%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,000 $P_{2,3}$=0,350
Поверхностный фундальный гастрит	2 3,4%	2 4,1%	4 5,8%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,687 $P_{2,3}$=1,000
Поверхностный антральный гастрит	23 39,7%	6 12,2%	37 53,6%	$P_{1,2}$=0,002 $P_{1,3}$=0,153 $P_{2,3}$=0,000
Нодулярный антральный гастрит	3 5,2%	4 8,2%	6 8,7%	$P_{1,2}$=0,700 $P_{1,3}$=0,507 $P_{2,3}$=1,000
Поверхностный пангастрит	6 10,3%	9 18,4%	18 26,1%	$P_{1,2}$=0,272 $P_{1,3}$=0,039 $P_{2,3}$=0,379
Атрофический гастрит	0 0,0%	0 0,0%	2 2,9%	$P_{1,2}$=- $P_{1,3}$= 0,500 $P_{2,3}$=0,510
Эрозивный гастрит	1 1,7%	1 2,0%	1 1,4%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=1,000
Полип желудка	0 0,0%	1 2,0%	1 1,4%	$P_{1,2}$=0,458 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=1,000

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Эндоскопическая картина СОДПК: атрофический дуоденит был редким во всех группах (3,4%, 2,0%, 1,4%, $P_{1,2}$=1,000; $P_{1,3}$= 0,59;2 $P_{2,3}$=1,000), наиболее распространен в группах был поверхностный дуоденит (50,0%, 32,7%, 34,8%; $P_{1,2}$=0,080; $P_{1,3}$=0,105; $P_{2,3}$=0,846). Нодулярный бульбит был наиболее распространен в группе 1 в сравнении с группами 2 и 3 (24,6%, 6,3%, 2,9% $P_{1,2}$=0,015; $P_{1,3}$= 0,000; $P_{2,3}$=0,400), а поверхностный бульбит встречался реже в сравнении с группой 3 (36,2%, 28,6%, 46,4%; $P_{1,2}$=0,418; $P_{1,3}$=0,281; $P_{2,3}$=0,058) Эрозивный дуоденит и бульбит были редкими во всех группах (5,2%, 2,0%, 0,0%; P_{12}=0,623; $P_{1,3}$= 0,093; $P_{2,3}$=0,415; 3,4%, 4,1%, 2,9% $P_{1,2}$=1,000; P_{13}= 1,000; P_{23}=1,000).

Моторные нарушения, такие как недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) наблюдались одинаково часто в обследованных группах. Данные представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Эндоскопическая характеристика моторной функции желудка в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P^*
Недостаточность кардии	1 1,7%	4 8,2%	7 10,1%	$P_{1,2}$=0,177 $P_{1,3}$=0,070 $P_{2,3}$=1,000
ГЭР	4 6,9%	5 10,2%	8 11,6%	$P_{1,2}$=0,729 $P_{1,3}$=0,544 $P_{2,3}$=1,000
ДГР	6 10,3%	2 4,1%	12 17,4%	$P_{1,2}$=0,285 $P_{1,3}$=0,313 $P_{2,3}$=0,041
Нормальная моторика	48 82,8%	42 85,7%	50 72,5%	$P_{1,2}$=0,793 $P_{1,3}$=0,205 $P_{2,3}$=0,115

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Инфекция *Helicobacter pylori* была одинаково распространена в исследуемых группах (63,8%, 53,1 %, 68,1%; $P_{1,2}$=0,387; $P_{1,3}$= 0,954; $P_{2,3}$=0,420).

Таким образом, главной эндоскопической особенностью у пациентов с целиакией 1 и 2 групп, в отличие от группы сравнения 3, стала неизмененная СОЖ. Различий по частоте хеликобактериоза и моторных нарушений не получено.

4.2. Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка в исследуемых группах.

По данным морфологического исследования, патологический процесс в слизистой оболочке тела желудка чаще наблюдался в 1 и 2 группах при целиакии, а поражение антрального отдела было более характерно для хронического гастродуоденита. Хронический активный гастрит с поражением обоих отделов желудка был распространен во всех группах без статистически значимой разницы. Хронический неактивный гастрит чаще выявлялся в группе 1, чем в группе 3. Данные представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P^*
Хронический неактивный гастрит	36 62,1%	28 57,1%	25 36,2%	$P_{1,2}$=0,685 $P_{1,3}$=0,040 $P_{2,3}$=0,096
Хронический активный гастрит	12 21,1%	7 14,3%	19 27,5%	$P_{1,2}$=0,477 $P_{1,3}$=0,552 $P_{2,3}$=0,194
Хронический активный гастрит (фундальный)	1 1,7%	0 0,0%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,300 $P_{1,3}$=0,300 $P_{2,3}$=-

Продолжение таблицы 4.3

Показатель	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P*
Хронический неактивный гастрит (фундальный)	0 0,0%	4 8,7%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,020 $P_{1,3}$=- $P_{2,3}$=0,020
Хронический неактивный гастрит (антральный)	4 6,9%	3 6,1%	1 1,4%	$P_{1,2}$=0,897 $P_{1,3}$=0,243 $P_{2,3}$=0,299
Хронический активный гастрит (антральный)	4 6,9%	3 6,1%	20 29,0%	$P_{1,2}$=0,897 $P_{1,3}$=0,018 $P_{2,3}$=0,013
Хронический активный гастрит (антральный) и хронический неактивный гастрит (фундальный)	0 0,0%	0 0,0%	4 5,8%	$P_{1,2}$=- $P_{1,3}$=0,056 $P_{2,3}$=0,056
Хронический активный гастрит (фундальный) и хронический неактивный гастрит (антральный)	1 1,7%	4 8,2%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,206 $P_{1,3}$=0,300 $P_{2,3}$=0,023

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

С целью оценки гистологической картины и выявления морфологических особенностей в антральном и фундальном отделах СОЖ у детей с целиакией, были описаны воспалительные, фибротические, деструктивные, атрофические и микроциркуляторные изменения.

Гистологическая характеристика слизистой оболочки в антральном отделе желудка у обследованных детей.

Гистологическое исследование биоптатов антрального отдела желудка проведено у 176 пациентов (группа 1 – 58 детей, группа 2 – 49 детей, группа 3 – 69 детей). Слабая лимфоцитарная инфильтрация в слизистой оболочке антрального отдела желудка была характерна для больных целиакией в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3, а среди больных в группе 3 преобладала умеренная инфильтрация СОЖ. Данные представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Лимфоцитарная инфильтрация в слизистой оболочке антрального отдела желудка у обследованных детей

Степень инфильтрации	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P*
Нет	0 0,0%	1 2,0%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,485 $P_{1,3}$=- $P_{2,3}$=0,412
Слабая	45 77,5%	36 73,5%	25 36,2%	$P_{1,2}$=0,822 $P_{1,3}$=0,000 $P_{2,3}$=0,000
Умеренная	7 12,1%	11 22,5%	36 52,2%	$P_{1,2}$=0,188 $P_{1,3}$= 0,000 $P_{2,3}$=0,005
Выраженная	6 10,4%	1 2,0%	8 11,6%	$P_{1,2}$=0,205 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,236

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

В слизистой оболочке антрального отдела в группе 3 чаще наблюдалась слабая нейтрофильная инфильтрация, а в группах 1 и 2 она чаще отсутствовала. Данные представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Нейтрофильная инфильтрация в слизистой оболочке антрального отдела желудка в обследованных группах

Степень инфильтрации	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P*
нет	41 70,7%	35 71,4%	26 37,7%	$P_{1,2}$=0,473 $P_{1,3}$= 0,002 $P_{2,3}$=0,000
слабая	13 22,4%	12 24,5%	33 47,8%	$P_{1,2}$=0,951 $P_{1,3}$=0,005 $P_{2,3}$=0,001
умеренная	4 6,9%	2 4,1%	10 14,5%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,068 P_{23}=0,072

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Лимфоцитарные инфильтраты чаще встречались чаще в группах 1 и 2 и не были обнаружены в группе 3 (6,9 %, 6,3%, 0%; P1,2=1,000; P1,3=0,036; P2,3=0,047). Лимфоидные фолликулы чаще встречались в группах 2 и 3, и не обнаружены в группе 1 (0%, 10,2%,10,1%; $P_{1,2}$=0,025; $P_{1,3}$=0,020; $P_{2,3}$=1,000).

Среди нарушений микроциркуляции (отек, микротромбозы, кровоизлияния, гиперсекреция), умеренный отек был более характерен для группы 3 по сравнению с группой 2. Микротромбозы в данном отделе желудка не были диагностированы в группах. Эрозии были наиболее характерны для группы 2 по сравнению с другими группами. Данные представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке антрального отдела желудка у обследованных детей

Признак	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P^*
Умеренный отек	28 48,3%	20 40,8%	46 66,7%	$P_{1,2}$=0,320 $P_{1,3}$=0,085 $P_{2,3}$=0,005
Выраженный отек	4 6,8%	5 10,2%	7 10,1%	$P_{1,2}$=0,738 $P_{1,3}$=0,756 $P_{2,3}$=1,000
Микротромбозы	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	$P_{1,2}$=- $P_{1,3}$=- $P_{2,3}$=-
Кровоизлияния	6 10,3%	2 4,1%	3 4,3%	$P_{1,2}$=0,437 $P_{1,3}$=0,284 $P_{2,3}$=1,000
Гиперсекреция	3 5,2%	0 0,0%	3 4,3%	$P_{1,2}$=0,243 $P_{1,3}$=0,866 $P_{2,3}$=0,264
Эрозии	8 13,8%	0 0,0%	2 2,9%	$P_{1,2}$=0,005 $P_{1,3}$=0,033 $P_{2,3}$=0,539

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Фиброз стромы слизистой оболочки антрального отдела желудка был характерен для групп 1 и 3 со статистически значимой разницей по сравнению с группой 2. Атрофия была одинаково распространена во всех группах. Данные представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Атрофические изменения в слизистой оболочке антрального отдела желудка у обследованных детей.

Степень инфильтрации	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P^*
Фиброз стромы	24 41,4%	9 18,4%	34 49,3%	$P_{1,2}$=0,016 $P_{1,3}$=0,358 $P_{2,3}$=0,000
Атрофия 1 степени	5 8,6%	3 6,1%	9 13,0%	$P_{1,2}$=0,715 $P_{1,3}$=0,775 $P_{2,3}$=0,354

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Таким образом, у детей с целиакией в антральном отделе желудка чаще наблюдались лимфоцитарные инфильтраты, а нейтрофильная инфильтрация была не характерна; у детей в группе 2 чаще отмечались эрозии СО и реже фиброз стромы.

Гистологическая характеристика слизистой оболочки тела желудка.

Гистологическое исследование биоптатов тела желудка проведено у 176 пациентов (группа 1 – 58 детей, группа 2 – 49 детей, группа 3 – 69 детей).

Клеточный состав инфильтрата при воспалительных изменениях в слизистой оболочке тела желудка представлен в таблицах 1,2,3. Отмечено, что выраженная

лимфоцитарная инфильтрация чаще наблюдалась в группе 3, по сравнению со 2 группой. Данные представлены в таблице 4.8.

Таблица 4.8 – Лимфоцитарная инфильтрация в слизистой оболочке тела желудка в обследованных группах

Степень инфильтрации	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P^*
Нет	2 3,4%	3 6,1%	2 2,9%	$P_{1,2}$=0,674 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,648
Слабая	32 55,2%	35 71,4%	36 52,2%	$P_{1,2}$=0,390 $P_{1,3}$=0,188 $P_{2,3}$=0,021
Умеренная	20 34,5%	10 20,4%	20 29,0%	$P_{1,2}$=0,471 $P_{1,3}$=0,683 $P_{2,3}$=0,198
Выраженная	4 6,9%	1 2,0%	11 15,9%	$P_{1,2}$=0,362 $P_{1,3}$=0,264 $P_{2,3}$=0,036

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Для групп 1 и 2 была характерна слабая нейтрофильная инфильтрация, в то время как для группы 3 умеренная, со статистически значимой разницей. Данные представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Нейтрофильная инфильтрация в слизистой оболочке тела желудка в обследованных группах

Степень инфильтрации	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P*
Слабая	29 50,0%	33 67,3%	19 27,5%	$P_{1,2}$=0,300 $P_{1,3}$=0,002 $P_{2,3}$=0,000
Умеренная	17 29,3%	13 26,5%	40 58,0%	$P_{1,2}$=0,666 $P_{1,3}$=0,005 $P_{2,3}$=0,001
Выраженная	2 3,4%	2 4,1%	10 14,4%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,068 $P_{2,3}$=0,072

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Очаговая деструкция желез в незначительном количестве наблюдалась во всех группах без статистически значимой разницы (5,2 %, 2,0%, 2,8%; $P_{1,2}$=0,617; $P_{1,3}$=0,650; $P_{2,3}$=1,000). Очаговая деструкция желез в умеренном количестве наблюдалась также без статистически значимой разницы в группах (1,7%, 6,1%, 2,8%, $P_{1,2}$=0,346; $P_{1,3}$=0,748; $P_{2,3}$=0,533). Лимфоцитарные инфильтраты чаще встречались в группе 2 в сравнении с группой 3 и одинаково часто по сравнению с группой 1 (5,2 %, 14,2%, 2,9%; $P_{1,2}$=0,195; $P_{1,3}$=0,639; $P_{2,3}$=0,033). Лимфоидные фолликулы встречались одинаково часто во всех группах ($P_{1,2}$=0,622; $P_{1,3}$=0,514; $P_{2,3}$=0,254).

Среди нарушений микроциркуляции (отек, микротромбозы, кровоизлияния, гиперсекреция), умеренный отек был более характерен для больных целиакией в группе 1 и 2 по сравнению с группой 3. Данные представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке тела желудка в обследованных группах

Признак		Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P*
Отёк	умеренный	25 43,1%	24 49,0	19 27,5%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,021 $P_{2,3}$=0,020
	выраженный	2 3,4%	0 0,0%	1 1,4%	$P_{1,2}$=0,495 $P_{1,3}$= 0,575 $P_{2,3}$=1,000
Микротромбозы		2 3,4%	1 2,0%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,729 $P_{1,3}$=0,143 $P_{2,3}$=0,261
Кровоизлияния		7 12,0%	8 16,3%	5 7,2%	$P_{1,2}$=0,622 $P_{1,3}$=0,514 $P_{2,3}$=0,254
Гиперсекреция		4 6,9%	4 8,2%	3 4,3%	$P_{1,2}$=0,844 $P_{1,3}$=0,650 $P_{2,3}$=0,517
Эрозии		2 3,4%	2 4,1%	0 0,0%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,181 $P_{2,3}$=0,172

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Фиброз стромы слизистой оболочки тела желудка был характерен для группы 1, со статистически значимой разницей по сравнению с группой 2. Атрофия СОЖ была одинаково распространена во всех группах. Данные представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Атрофические изменения в слизистой оболочке тела желудка в обследованных группах

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=34)	P*
Фиброз стромы	28 48,2%	7 14,2%	19 27,5%	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,007 $P_{2,3}$=0,113
Атрофия 1 степени	2 3,4%	4 8,1%	2 2,9%	$P_{1,2}$=0,431 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,234
Атрофия 2 степени	1 1,7%	2 4,1%	1 1,4%	$P_{1,2}$=0,613 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,570

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Метаплазия слизистой оболочки тела желудка среди обследованных больных не встречалась. Эрозии при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тела желудка были редкими во всех группах (4,0%, 4,2%, 0%; $P_{1,2}$=1,000; $P_{1,3}$=0,181; $P_{2,3}$=0,172).

Таким образом, для группы 1 в СО тела желудка было характерно: слабая нейтрофильная инфильтация, умеренный отек, фибротические изменения. В отличие от 1 группы, в группе 2 реже наблюдался фиброз стромы.

Учитывая широкое распространение ассоциированных аутоиммунных заболеваний среди пациентов с целиакией, отсутствие данных по частоте встречаемости аутоиммунного гастрита у детей с целиакией, при гистологическом исследование фундальных отделов СОЖ мы отдельно исследовали гистологическую характеристику СО дна желудка.

Гистологическая характеристика слизистой оболочки дна желудка

Гистологическое исследование биоптатов дна желудка проведено у 102 пациентов (группа 1 – 30 детей, группа 2 – 38 детей, группа 3 – 34 ребенка).

Клеточный состав инфильтрата при воспалительных изменениях в слизистой оболочке дна желудка представлен в таблицах 1,2,3. Среди пациентов отмечено, что умеренная и выраженная лимфоцитарная инфильтрация отмечалась одинаково часто в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Лимфоцитарная инфильтрация в слизистой оболочке дна желудка в обследованных группах

Степень инфильтрации	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=34)	P*
Нет	0 0,0%	1 2,6%	1 2,9%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$= 1,000 $P_{2,3}$=1,000
Слабая	21 70,0%	25 65,8%	21 61,8%	$P_{1,2}$=0,212 $P_{1,3}$=0,305 $P_{2,3}$=0,817
Умеренная	9 30,0%	12 31,5%	12 35,3%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,591 $P_{2,3}$=0,451

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Наиболее характерна во всех группах была умеренная нейтрофильная инфильтрация. Для всех степеней нейтрофильной инфильтрации (слабой, умеренной, выраженной) статистически значимой разницы в группах не получено. Данные представлены в таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Нейтрофильная инфильтрация в слизистой оболочке дна желудка в обследованных группах

Степень инфильтрации	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=34)	P*
Слабая	1 3,3%	0 0,0%	0 0,0%	$P_{1,2}$=0,441 $P_{1,3}$=0,496 $P_{2,3}$=-

Продолжение таблицы 4.13

Степень инфильтрации	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=34)	P*
Умеренная	27 90,0%	34 89,5%	29 85,3%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,247 $P_{2,3}$=0,164
Выраженная	2 6,7%	4 10,5%	5 14,7%	$P_{1,2}$=0,296 $P_{1,3}$=0,583 $P_{2,3}$=0,613

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Лимфоцитарные инфильтраты чаще встречались в группе 2 в сравнении с группой 3 и одинаково часто по сравнению с группой 1 (15,4 %, 43,5%, 0,0%; $P_{1,2=}$0,143; $P_{1,3}$= 0,072; $P_{2,3}$=0,000). Лимфоидные фолликулы также были более распространены во 2 й группе по сравнению с третьей (6,9%, 21,0%, 2,9%; $P_{1,2}$=0,091; $P_{1,3}$=0,590; $P_{2,3}$=0,002).

Среди нарушений микроциркуляции (отек, микротромбозы, кровоизлияния, гиперсекреция), умеренный отек был наиболее распространен в 1й группе, по сравнению с 2й и 3й. Кровоизлияния были характерны для больных целиакией (группы 1 и 2). Микротромбозы чаще встречались в группе 2. Эрозии чаще наблюдались в группе 2, в сравнении с группой 3. Данные представлены в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке дна желудка в обследованных группах

Признак		Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=34)	P*
Отек	умеренный	20 66,7%	14 36,8%	8 23,5%	$P_{1,2}$=0,027 $P_{1,3}$=0,001 $P_{2,3}$=0,306
	выраженный	2 6,7%	2 5,3%	1 2,9%	$P_{1,2}$=0,814 $P_{1,3}$=0,471 $P_{2,3}$=0,626

Продолжение таблицы 4.14

Признак	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=34)	P*
Микротромбозы	2 6,7%	3 7,9%	0 0,0%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,216 $P_{2,3}$=0,026
Кровоизлияния	3 10,0%	4 10,5%	0 0,0%	$P_{1,2}$=1,000 $P_{1,3}$=0,010 $P_{2,3}$=0,010
Эрозии	2 6,7%	8 21,1%	2 5,8%	$P_{1,2}$=0,167 $P_{1,3}$=1,000 $P_{2,3}$=0,048

Примечание Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнение групп использовался точный критерий Фишера.

Очаговая деструкция желез в СО дна желудка была обнаружена в группе 1 в 6,7%, в группе 2- 7,9%, в группе 3 – не диагностирована, без статистически значимой разницы в группах ($P_{1,2}$=1,000; $P_{1,3}$= 0,216; $P_{2,3}$=0,242).

Для больных целиакией был характерен фиброз стромы СО дна желудка (58,8%, 15,7%, 0%; $P_{1,2}$=0,001; $P_{1,3}$=0,000; $P_{2,3}$=0,026). Атрофия в СО дна желудка не была обнаружена.

Таким образом, в СО дна желудка у детей с целиакией чаще наблюдались нарушения микроциркуляции (кровоизлияния, микротромбозы и умеренный отек); было характерно наличие лимфоцитарных инфильтратов и лимфоидных фолликулов.

С целью определения целесообразности рутинного забора биопсийного материла СО дна желудка у детей с целиакией и ХГ, для выявления различий в гистологической картине фундальных отделов СОЖ, была выполнена сравнительная оценка результатов гистологического исследования СО тела и дна желудка.

При сравнении гистологической картины в области тела и дна СОЖ у детей с целиакией, было отмечено, что статистически значимые отличия отмечены в группе 2. В слизистой оболочке дна желудка, в отличие от тела в группе 2 чаще обнаруживались лимфоцитарные инфильтраты (43,5%, 14,2%; P=0,010) и эрозии

(21,1%, 4,1%; P=0,033). Атрофия желез 1 степени отмечена чаще в области тела желудка (8,1%, 0,0%; P=0,024).

Известно, что структурной мишенью при аутоиммунном гастрите, поражающем фундальный отдел СОЖ, являются париетальные клетки желудка. С целью сравнения количества париетальных клеток в исследуемых группах, было выполнено морфометрическое исследование СО тела и дна желудка.

4.3. Морфометрическое исследование фундального отдела СОЖ в обследованных группах.

При морфометрическом исследовании слизистой оболочки тела желудка, толщина слизистой оболочки была одинаковой во всех группах, ямки наиболее углублены в группе 1 по сравнению как с группой 2, так и с группой 3, длина желез меньше в группе 1 в сравнении с группой 2, высота поверхностного эпителия без статистически значимой разницы в группах, высота железистого эпителия меньше в группе 2 по сравнению с 3й, количество париетальных клеток без статистически значимой разницы в группах. Данные представлены в таблице 4.15 и на рисунке 4.1.

Таблица 4.15 – Морфометрическое исследование слизистой оболочки тела желудка у обследованных лиц

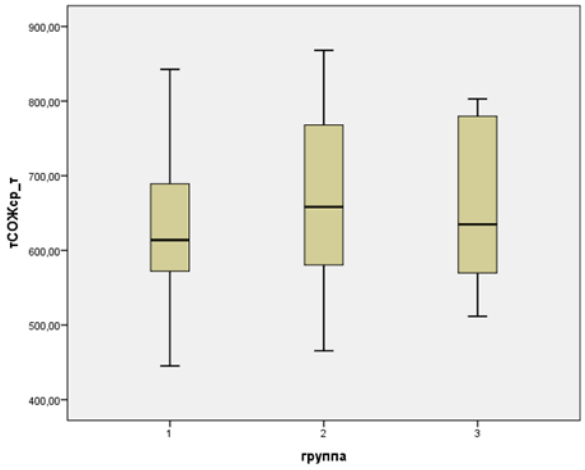
Группа 1		Группа 2		Группа 3		t
Толщина СО, в мкм						
Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Критерий Стьюдента
621,78 ±95,96	574,06; 669,50	669,57±129,21	582,76; 756,38	665,44±116,77	586,99; 743,89	$t_{1,2}$=0,264 $t_{1,3}$=0,283 $t_{2,3}$=0,938
Глубина ямок, в мкм						
186,31±41,07	165,89; 206,73	175,52±62,43	133,58; 217,46	116,39±36,06	92,17; 140,62	$t_{1,2}$=0,617 $t_{1,3}$=0,000 $t_{2,3}$=0,015
Длина желез, в мкм						
56,72±12,84	50,33; 63,10	78,61±27,18	60,35; 96,88	66,70±13,05	57,93;75,46	$t_{1,2}$=0,027 $t_{1,3}$=0,045 $t_{2,3}$=0,205
Высота ПЭ, в мкм						
18,89 ±3,53	17,13; 20,64	19,11±2,38	17,51; 20,70	20,36±6,33	16,10; 24,61	$t_{1,2}$=0,856 $t_{1,3}$=0,427 $t_{2,3}$=0,551

Продолжение таблицы 4.15

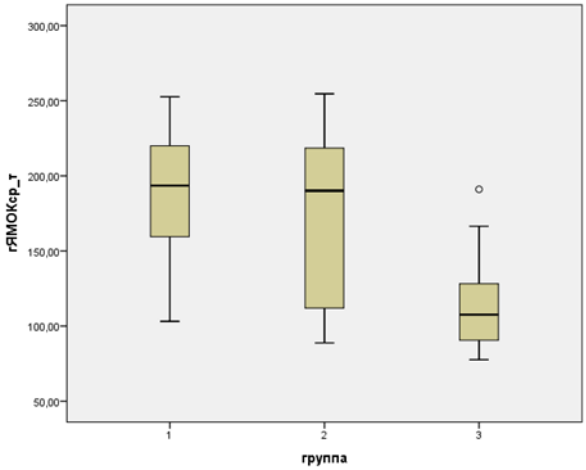
Группа 1		Группа 2		Группа 3		t
Высота ЖЭ, в мкм						
12,14±3,20	10,54; 13,73	10,99±2,19	9,52; 12,46	13,22 ±2,59	11,48; 14,96	$t_{1,2}$=0,305 $t_{1,3}$=0,354 $t_{2,3}$=0,041
КПК в ед. S						
36,89±20,51	26,69; 47,09	47,82±24,51	31,35; 64,29	47,55±23,73	31,60; 63,49	$t_{1,2}$=0,207 $t_{1,3}$=0,212 $t_{2,3}$=0,979

Примечание. Толщина СО - толщина слизистой оболочки, высота ПЭ- высота поверхностного эпителия, высота ЖЭ- высота железистого эпителия, КПК- количество париетальных клеток на единицу площади. S=88569,163 мкм^2.

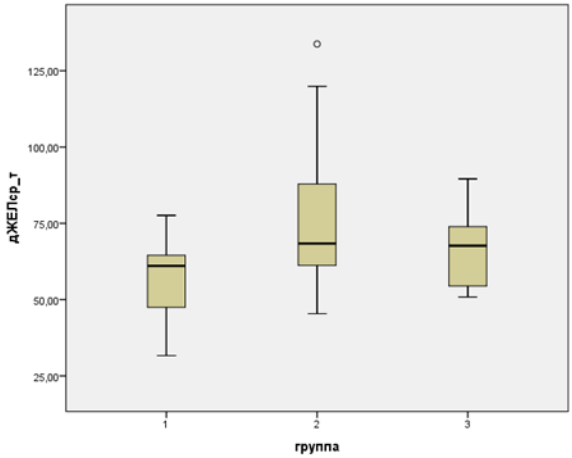
Данные представлены средним значением, с указанием верхней и нижней границ, среднеквадратичным отклонением с 95% доверительным интервалом, при парном сравнении использовался t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя) $p<0.05$. Использованы критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка для выявления отклонения от нормальности распределения, однородность выборок проверена критериями Ливиня и Манна-Уитни.



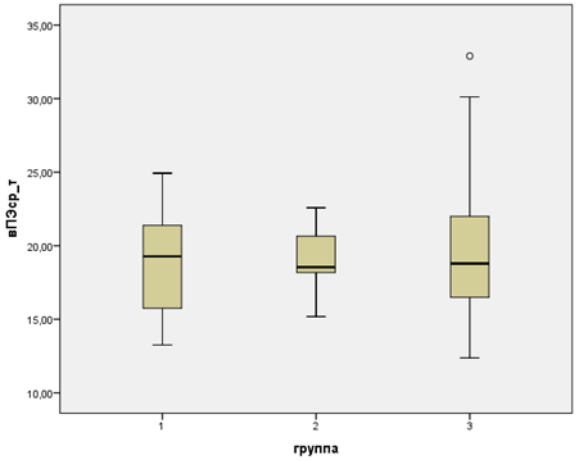
А)Толщина слизистой оболочки тела желудка



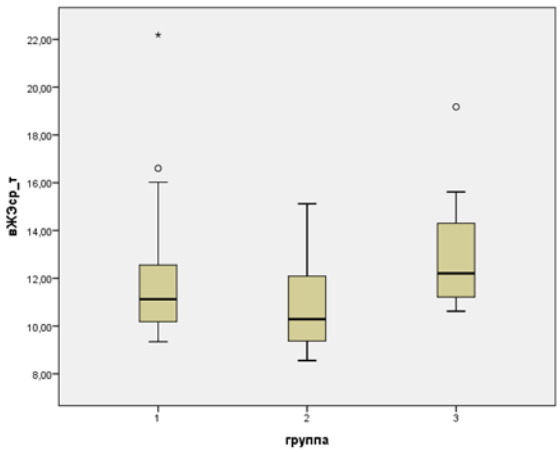
Б) Глубина ямок слизистой оболочки



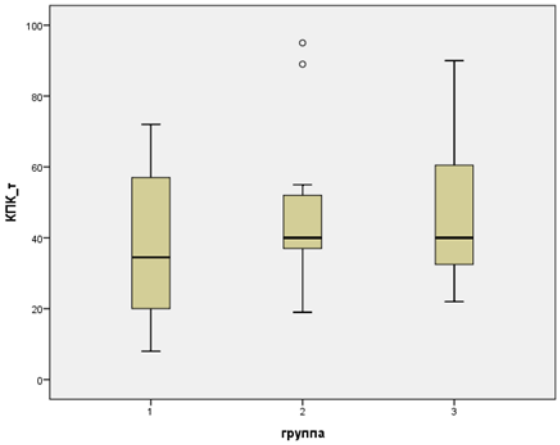
В) Длина желез слизистой оболочки



Г) Высота поверхностного эпителия



Д) Высота железистого эпителия



Е) Количество париетальных клеток

Рисунок 4.1 - Морфометрическое исследование слизистой оболочки тела желудка у обследованных детей.

При морфометрическом исследование слизистой оболочки дна желудка толщина слизистой оболочки была наименьшей в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3, разница в глубине ямок была статистически незначимой, длина желез была меньше в группе 1 в сравнении с группой 3, высота поверхностного и железистого эпителия без статистически значимой разницы в группах, количество париетальных клеток снижено в группе 1 по сравнению с 3-й. Данные представлены в таблице 4.16 и рисунок 4.2.

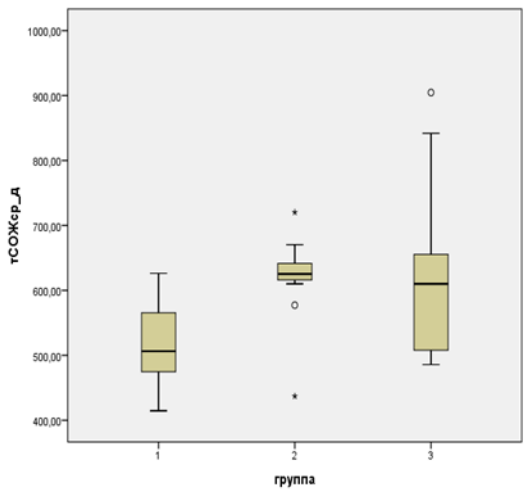
Таблица 4.16 – Морфометрическое исследование слизистой оболочки дна желудка у обследованных детей

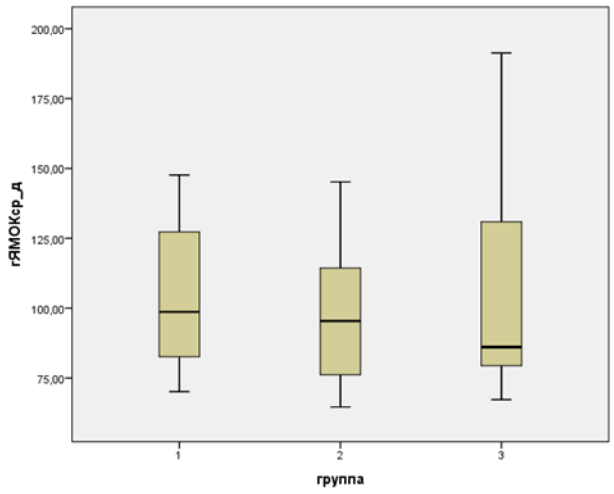
Группа 1		Группа 2		Группа 3		t
Толщина СО, в мкм						
Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Критерий Стьюдента
518,75 ±65,03	472,22; 565,27	618,26 ±70,14	571,14; 665,38	634,24 ±148,8	519,85; 748,63	$t_{1,2}$=0,003 $t_{1,3}$=0,039 $t_{2,3}$=0,755
Глубина ямок, в мкм						
106,53±27,58	88,00; 125,06	97,47±26,41	79,73; 115,22	109,79 ± 41,54	77,86;141,72	$t_{1,2}$=0,441 $t_{1,3}$=0,836 $t_{2,3}$=0,431
Длина желез, в мкм						
64,66±12,54	56,24; 73,09	73,79±24,44	57,37; 90,21	86,84±21,60	70,23; 103,44	$t_{1,2}$=0,284 $t_{1,3}$=0,010 $t_{2,3}$=0,227
Высота ПЭ, в мкм						
20,34 ±4,82	18,00; 23,57	20,23±3,55	17,85; 22,62	17,67±3,42	15,04; 20,31	$t_{1,2}$=0,955 $t_{1,3}$=0,181 $t_{2,3}$=0,121

Продолжение таблицы 4.16

Группа 1		Группа 2		Группа 3		t
Высота ЖЭ, в мкм						
15,32±13,05	6,55; 24,08	11,60±2,62	9,84; 13,35	14,31 ±4,61	10,46; 18,16	$t_{1,2}$=0,365 $t_{1,3}$=0,838 $t_{2,3}$=0,164
КПК в ед. S						
33,21±21,24	20,95; 45,48	41,64±15,34	31,33; 51,94	52,30±21,25	37,10; 67,50	$t_{1,2}$=0,280 $t_{1,3}$=0,041 $t_{2,3}$=0,200

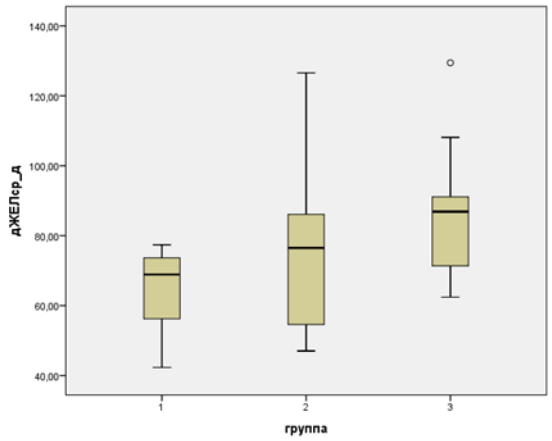
Примечание. Толщина СО- толщина слизистой оболочки, высота ПЭ- высота поверхностного эпителия, высота ЖЭ- высота железистого эпителия, КПК- количество париетальных клеток в единице площади. Данные представлены средним значением, с указанием верхней и нижней границ, среднеквадратичным отклонением с 95% доверительным интервалом (ДИ), при парном сравнении использовался t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя) $p<0.05$. Использованы критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка для выявления отклонения от нормальности распределения, однородность выборок проверена критериями Ливиня и Манна-Уитни.

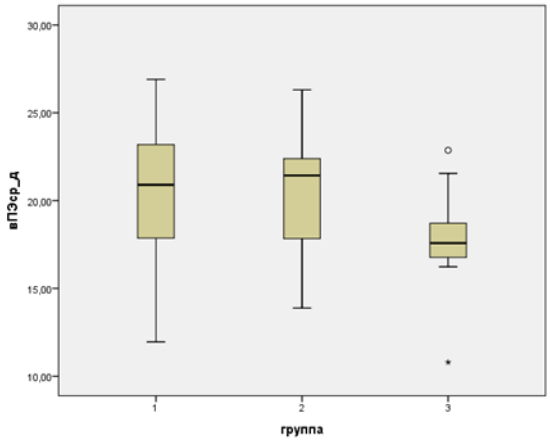




А) Толщина слизистой оболочки дна желудка

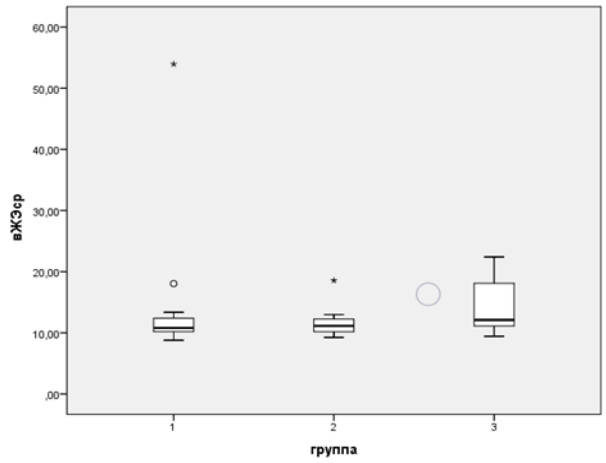
Б) Глубина ямок дна желудка

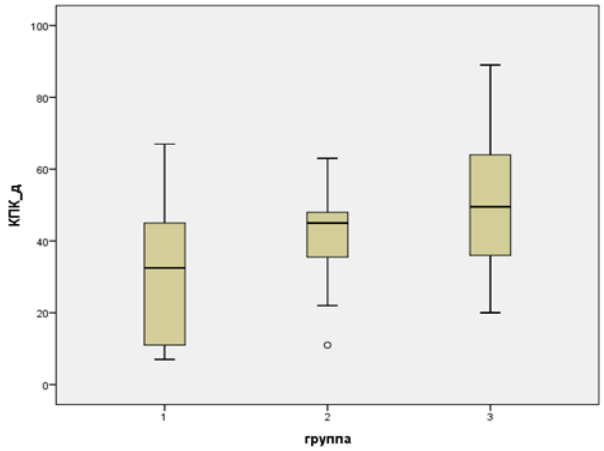




В) Длина желез дна желудка

Г) Высота поверхностного эпителия





Д) Высота железистого эпителия дна желудка

Е) Количество париетальных клеток в слизистой оболочки дна желудка

Рисунок 4.2 – Морфометрическое исследование слизистой оболочки дна желудка у обследованных детей.

Таким образом, в фундальных отделах желудка для группы 1, в отличие от групп 2 и 3 были характерны дистрофические изменения, а в СО дна желудка отмечалось снижение количества париетальных клеток желудка, в сравнении с группой 3.

Связь морфологических изменений (атрофических и дистрофических) СОЖ и СОДПК

Для оценки связи морфологических изменений была представлена характеристика корреляционной линейной связи данных морфометрии слизистой оболочки фундального отдела желудка и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В группе 1 получена сильная прямая, статистически значимая корреляционная связь глубины ямок СОЖ и глубины крипт СОДПК для тела желудка (P=0,001) и дна желудка (P=0,047). В группе 2 выявлена сильная прямая корреляционная связь глубины ямок СО тела желудка (P=0,002) и значительная прямая корреляционная связь глубины ямок СО дна желудка с глубиной крипт СОДПК (P=0,046). В группе 3 статистически значимой корреляционной связи выявлено не было. Данные представлены в таблице 4.17.

Таблица 4.17 – Связь морфологических изменений (атрофических и дистрофических) СОЖ и СОДПК

Группа 1		Группа 2		Группа 3	
СО тела	СО дна	СО тела	СО дна	СО тела	СО дна
Толщина СО/ Толщина СО, мкм					
0,211	0,435	0,176	0,236	-0,325	0,137
Глубина ямок/глубина крипт					
0,614*	0,512*	0,818*	0,611*	-0,066	-0,227
Длина желез/глубина крипт, мкм					
-0,420	0,047	0,135	0,247	0,310	-0,107
Высота Поверхностного эпителия/высота ворсинок, мкм					
0,377	0,356	-0,107	-0,030	0,451	0,333
Высота железистого эпителия/высота ворсинок, мкм					
0,234	0,193	0,118	-0,225	0,130	0,347

Продолжение таблицы 4.17

Группа 1		Группа 2		Группа 3	
Количество париетальных клеток в ед S /ИЭЛ					
-0,418	-0,218	-0,047	-0,369	0,366	0,631

Примечание. Использован выборочный коэффициент Пирсона * отмечены коэффициенты корреляции, имеющие статистическую значимость, p<0,05. Качественная характеристика линейной связи: r ≤ 0,3 слабая; 0,3 < r ≤ 0,5 умеренная; 0,5 < r ≤ 0,7 значительная; 0,7 < r ≤ 0,9 сильная; 0,9 < r ≤ 1 очень сильная.

При анализе линейной корреляционной связи данных морфометрии СО фундального отдела желудка и СОДПК без учета распределения по группам (все группы вместе) получена умеренная прямая корреляционная связь глубины ямок СО тела желудка и глубины крипт СОДПК. Согласно ранговому коэффициенту Спирмена r=0,330, значимость p=0,038. А также получена умеренная прямая корреляционная связь высоты поверхностного эпителия в СО тела желудка и высоты ворсинок СОДПК. Согласно выборочному коэффициенту Пирсона r=0,377, значимость p=0,017.

Выявлена значительная обратная корреляционная связь уровня антител к tTG с длиной желез в фундальном отделе СОЖ в группе 1; P=0,008. Данные представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18 – Характеристика корреляционной линейной связи данных морфометрии слизистой фундальных отделов желудка и уровнем anti-tTG IgA

Показатель, мкм		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Толщина СО	r	0,131	0,509	-0,245
	p	0,757	0,110	0,467
Глубина ямок	r	0,111	0,055	0,155
	p	0,689	0,873	0,650

Продолжение таблицы 4.18

Показатель, мкм		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Длина желез	r	-0,601*	0,400	0,309
	p	0,008	0,233	0,355
Высота поверхностного эпителия	r	-0,235	-0,064	-0,555
	p	0,216	0,853	0,077
Высота железистого эпителия	r	0,013	0,218	-0,328
	p	0,809	0,519	0,325
Количество париетальных клеток, в ед S	r	-0,094	0,296	0,169
	p	0,161	0,377	0,620

Примечание. Использовался ранговый коэффициент Спирмена. *Отмечен коэффициент корреляции, имеющий статистическую значимость. Качественная характеристика линейной связи: $r \leq 0,3$ слабая; $0,3 < r \leq 0,5$ умеренная; $0,5 < r \leq 0,7$ значительная; $0,7 < r \leq 0,9$ сильная; $0,9 < r \leq 1$ очень сильная.

Корреляционный анализ, согласно коэффициенту Пирсона, выявил умеренную взаимосвязь количества париетальных клеток (на ед. S) и уровня гемоглобина (г/л) в группах 1 и 2 (r=0,354, p=0,037; r=0,304, p=0,045), что не было обнаружено в группе 3 (r=0,541, p=0,317).

Таким образом, у детей с целиакией в группах 1 и 2 выявлена взаимосвязь между глубиной ямок СОЖ и глубиной крипт СОДПК, в отличии от группы 3; кроме того, между повышением уровня антител к tTG и укорочением длины желез в фундальном отделе СОЖ в группе 1, в отличие от групп 2 и 3. КПК коррелировало с уровнем гемоглобина в группах 1 и 2.

Таким образом, гистологическая картина СОЖ у детей с целиакией зависела от наличия БГД у детей: без диеты в СОЖ чаще выявлялся фиброз стромы, рассматриваемый, как преатрофический признак. Выявлены статистические различия у детей с целиакией и детей с ХГД по показателям морфометрии СОЖ: толщина СОЖ, длина желез, глубина ямок, количество париетальных клеток, причем группа

2 также отличалась от группы 1, занимая «промежуточное» положение: дистрофические изменения СОЖ были более выражены в сравнении с группой 3 и менее выражены в сравнении с группой 1 по таким показателям, как толщина СОЖ и длина желез. Кроме того, выявлена взаимосвязь дистрофических изменений в СОЖ и атрофических изменений в СОДПК; а также длина желудочных желез в 1 группе коррелировала с количеством антител к tTG.

ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

5.1. Особенности пептической функции желудка в исследуемых группах

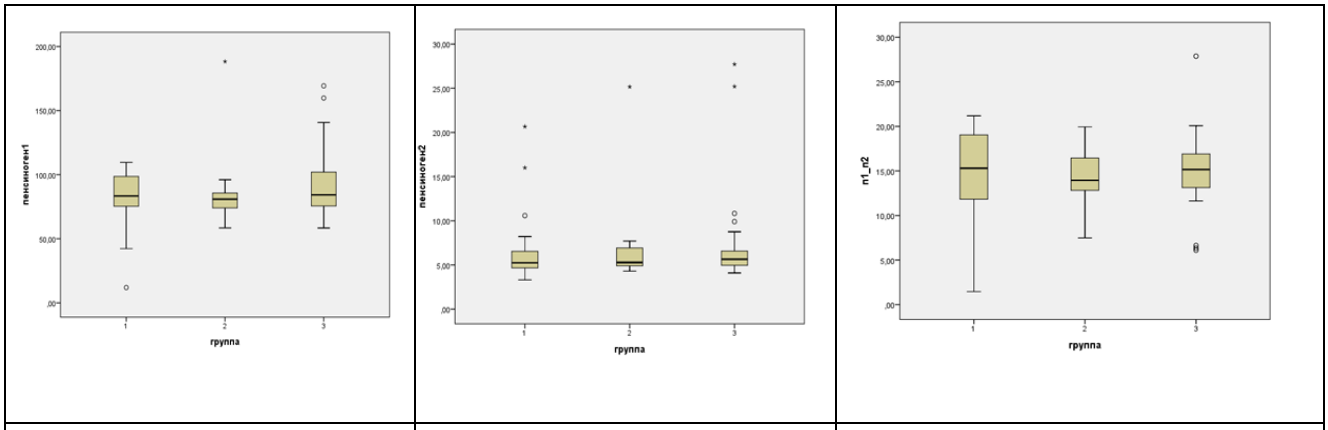
Исследование пептической функции желудка (определение уровней пепсиногена-1 (мкг/л), пепсиногена-2 (мкг/л), отношения пепсиноген-1/пепсиноген-2) проведено у 86 пациентов: у 26 в группе 1, у 26 в группе 2 и у 34 в группе 3. Средние уровни пепсиногена-1, пепсиногена-2, отношение пепсиноген-1/пепсиноген-2 в группах статистически не отличались. Данные представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Показатели пептической функции желудка в обследованных группах

Группа 1		Группа 2		Группа 3		t
Пепсиноген-1, мкг/л						
Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Критерий Стьюдента
80,93 ±21,85	72,10; 89,76	83,78 ±23,28	74,37; 93,18	92,76 ±25,68	83,94; 101,58	$t_{1,2}$=0,651 $t_{1,3}$=0,063 $t_{2,3}$=0,165
Пепсиноген-2, мкг/л						
6,56±3,83	5,01; 8,11	6,39±3,96	4,79; 7,98	7,02 ± 5,09	5,27; 8,77	$t_{1,2}$=0,873 $t_{1,3}$=0,700 $t_{2,3}$=0,600
Отношение пепсиноген-1 / пепсиноген-2						
14,40±5,38	12,23; 16,58	14,24±3,16	12,97; 15,52	15,10±4,06	13,71; 16,50	$t_{1,2}$=0,895 $t_{1,3}$=0,830 $t_{2,3}$=0,681

Примечание Данные представлены средним значением, с указанием верхней и нижней границ, среднеквадратичным отклонением с 95% доверительным интервалом, при парном сравнении использовался t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя) $p<0.05$. Использованы критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка для выявления отклонения от нормальности распределения, однородность выборок проверена критериями Ливиня и Манна-Уитни.

В группе 1 диагностированы снижение уровней пепсиногена-1 и пепсиногена-2 и соотношения пепсиноген-1 / пепсиноген-2 в 3,8%, в то время, как в группах 2 и 3 наблюдались повышение уровней пепсиногена-1, 2 и их соотношения. При этом, в группе 2 уровни пепсиногена-1 и 2 были повышены в 3,8 % случаев, в группе 3 - уровень пепсиногена-1 оказался повышен в 8,8%, а пепсиногена-2 в 5,9% случаев; нарушения соотношения пепсиноген-1/ пепсиноген-2 в группах 2 и 3 обнаружено не было. Таким образом, уровень пепсиногена-1 был статистически значимо чаще повышен в группе 3, по сравнению с группой 1 (8,8% и 0,0% $P_{1,3} = 0,019$). Данные представлены графически на рисунке 5.1.



А. Уровень пепсиногена-1	Б. Уровень пепсиногена-2	В. Отношение Пепсиноген-1/ Пепсиноген-2

Рисунок 5.1 – Показатели пептической функции в изучаемых группах.

Был выполнен корреляционный анализ морфометрических показателей СОЖ с показателями пептической функции желудка. В группе 2 выявлена значительная прямая статистически значимая корреляционная связь длины железы в СО тела желудка и отношения пепсиноген-1 / пепсиноген-2. Данные корреляционного анализа представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Корреляционный анализ линейной связи морфометрических и показателей пептической функции СОЖ

Группа 1							
Показатель		СО Тела желудка			СО дна желудка		
		Пеп 1	Пеп 2	П1/П2	Пеп 1	Пеп 2	П1/П2
КПК, ед S	r	0,291	0,325	-0,238	-0,029	0,344	-0,326
	p	0,241	0,188	0,342	0,923	0,229	0,255
Длина железы, мкм	r	-0,265	-0,430	0,301	0,141	-0,281	0,373
	p	0,287	0,075	0,225	0,680	0,403	0,259
Высота ЖЭ, мкм	r	-0,186	0,002	-0,159	-0,165	-0,076	-0,111
	p	0,461	0,995	0,530	0,627	0,824	0,745
Группа 2							
Показатель		СО Тела желудка			СО дна желудка		
		Пеп 1	Пеп 2	П1/П2	Пеп 1	Пеп 2	П1/П2
КПК в ед. S	r	-0,038	-0,143	0,368	0,142	0,133	0,031
	p	0,677	0,674	0,266	0,913	0,697	0,927
Длина железы, мкм	r	-0,138	-0,255	0,682*	0,034	0,170	-0,258
	p	0,686	0,449	0,021	0,920	0,616	0,444
Высота ЖЭ, мкм	r	0,204	0,040	0,450	-0,231	-0,112	-0,061
	p	0,548	0,907	0,858	0,494	0,743	0,165
Группа 3							
Показатель		СО Тела желудка			СО дна желудка		
		Пеп 1	Пеп 2	П1/П2	Пеп 1	Пеп 2	П1/П2
КПК в ед. S	r	-0,206	-0,090	-0,170	0,052	0,151	-0,234
	p	0,544	0,793	0,616	0,887	0,677	0,514
Длина железы, мкм	r	-0,251	-0,328	0,411	-0,399	-0,415	0,318
	p	0,458	0,325	0,209	0,287	0,267	0,404
Высота ЖЭ, мкм	r	-0,246	-0,185	-0,160	-0,416	-0,381	0,118
	p	0,466	0,587	0,637	0,305	0,351	0,781

Примечание. Учитывая малый объем выборок, использовали r- ранговый коэффициент Спирмена, p- значимость. КПК- количество париетальных клеток в единице площади, высота ЖЭ- высота железистого эпителия. Качественная характеристика линейной связи: r ≤ 0,3 слабая; 0,3 < r ≤ 0,5 умеренная; 0,5 < r ≤ 0,7 значительная; 0,7 < r ≤ 0,9 сильная; 0,9 < r ≤ 1 очень сильная.

П1 – пепсиноген 1, П2 – пепсиноген 2, П1/П2 –отношение пепсиноген 1 /пепсиноген 2. КПК- количество париетальных клеток, высота ЖЭ-высота железистого эпителия. Качественная характеристика линейной связи: r ≤ 0,3 слабая; 0,3 < r ≤ 0,5 умеренная; 0,5 < r ≤ 0,7 значительная; 0,7 < r ≤ 0,9 сильная; 0,9 < r ≤ 1 очень сильная.

Проведенный анализ линейной корреляционной связи показателей пептической функции желудка и частоты встречаемости атрофии СОЖ в фундальном отделе выявил обратную взаимосвязь в группах больных целиакией. Данные представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 − Связь атрофии фундального отдела СОЖ и показателей пептической функции желудка

Показатель, мкг/л	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	r	p	r	p	r	p
Пепсиноген-1	-0,485	0,019	-0,916	0,000	-0,176	0,312
Пеп1/Пеп2	-0,404	0,046	-0,437	0,026	0,052	0,766

Примечание. Пеп1/Пеп2 – отношение пепсиноген 1 / пепсиноген 2, r- выборочный коэффициент Пирсона, p- значимость. Качественная характеристика линейной связи: r ≤ 0,3 слабая; 0,3 < r ≤ 0,5 умеренная; 0,5 < r ≤ 0,7 значительная; 0,7 < r ≤ 0,9 сильная; 0,9 < r ≤ 1 очень сильная.

Таким образом, значимых различий в продукции пепсиногенов у детей с целиакией не выявлено. Снижение показателей пептической функции СОЖ связано с атрофическими и в меньшей степени с дистрофическими изменениями.

5.2. Распространенность антител к париетальным клеткам желудка и аутоиммунного гастрита в исследуемых группах.

Для диагностики аутоимунного гастрита в обследованных группах были определены различные антипариетальные аутоантитела. Уровень IgG антител к внутреннему фактору Кастла определен у 140 детей, у 58 определен уровень IgG антитела к H^+/K^+АТФазе париетальных клеток желудка (ПКЖ) методом ИФА и у 45 детей проводилось определение антител $H^{+/}$К+АТФазе ПЖК, IgG методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ). Средний уровень антител в группах не имел статистически значимых различий. Данные представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Средний уровень антител к париетальным клеткам желудка в изучаемых группах.

Группа 1		Группа 2		Группа 3		t
Антитела к фактору Кастла, ед/мл						
Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Среднее значение	95%ДИ	Критерий Стьюдента
4,06 ±3,73	2,53; 5,54	3,12 ±2,37	1,83; 4,41	8,03 ±2,39	1,37; 17,42	$t_{1,2}$=0,347 $t_{1,3}$=0,464 $t_{2,3}$=0,368
Антитела к H^+/K^+ АТФазе, ед/мл						
16,25±1,93	2,60; 35,11	1,46±1,02	0,40; 3,33	4,75 ± 1,46	1,11; 8,38	$t_{1,2}$=0,352 $t_{1,3}$=0,213 $t_{2,3}$=0,655

Примечание. Данные представлены средним значением, с указанием верхней и нижней границ, среднеквадратичным отклонением с 95% доверительным интервалом, при парном сравнении использовался t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя); $p<0,05$. Использованы критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка для выявления отклонения от нормальности распределения, однородность выборок проверена критериями Ливиня и Манна-Уитни.

В то же время, частота выявления повышенного уровня антител к ПКЖ в исследуемых группах была различна. Повышение антител к H^+/K^+ АТФазе, IgG методом нРИФ обнаружено исключительно в группе 1, что статистически значимо в сравнении с группами 2 и 3. В группе 2 аутоантитела обнаружены не были, что статистически значимо в сравнении с группами 2 и 3. Данные представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Распространенность повышенного уровня АПА в изучаемых группах

Группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P
Больные с повышением уровня антител к фактору Кастла, IgG	n= 42	n=30	n=68	$P_{1,2}$=0,083 $P_{1,3}$=0,945 $P_{2,3}$=0,096
	2 4,76%	0 0,0%	3 4,4%	
Больные с повышением уровня антител к H^+/K^+ АТФазе, IgG, ИФА	n=18	n=7	n=33	$P_{1,2}$=0,000 $P_{1,3}$=0,283 $P_{2,3}$=0,006
	4 22,2%	0 0,0%	4 12,1%	
Больные с повышением уровня H^+/K^+ АТФазе, IgG нРИФ	n=10	n=7	n=28	$P_{1,2}$=0,012 $P_{1,3}$=0,012 $P_{2,3}$=-
	1 10,0%	0 0,0%	0 0,0%	

Примечание Данные представлены долями в %, при парном сравнении использовался точный критерий Фишера.

Как следует из таблицы, антитела к париетальным клеткам желудка выявлялись чаще всего у больных с впервые выявленной целиакией, в то время как среди больных целиакией, находяшихся на БГД не было выявлено ни одного пациента с положительной реакцией на антитела к ПКЖ

Всего у всех обследованных больных нами было выявлено 14 позитивных пациентов по наличию антител к ПКЖ. Среди этих пациентов «классический» ауто-

иммунный гастрит (диагностированы атрофия СОЖ, наличие антител к ПКЖ, отсутствие хеликобактериоза) выявлен только у 5 пациентов. Частота «классического» аутоиммунного гастрита в обследованных группах представлена на рисунке 5.2.

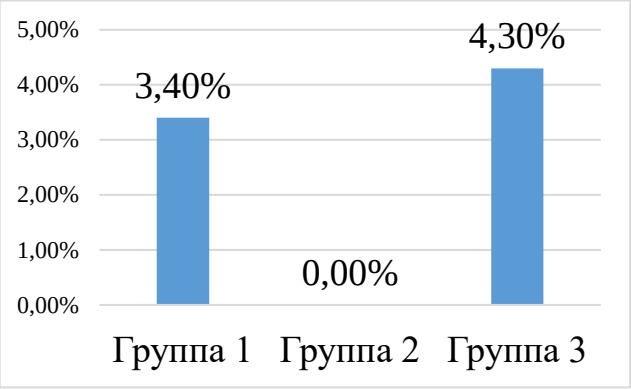


Рисунок 5.2 – Частота «классического» аутоиммунного гастрита в обследованных группах, p>0,05

Корреляционный анализ показателей количества антител к tTG и антител к фактору Кастла выявил умеренную прямую корреляционную связь в группе 1 (r =0,483, p=0,002) и к H^+/K^+АТФазе ПКЖ (r=0,376, p=0,027), согласно коэффициенту Пирсона.

Анализ линейной корреляционной связи количества антител к ПКЖ и показателей пептической функции СОЖ не выявил статистически значимой зависимости. Данные представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Корреляционный анализ линейной связи количества антител к ПКЖ и уровня песиногенов желудка у обследованных пациентов

Показатель, мкг/л		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Пепсиноген 1	r	-0,013	-0,194	-0,157
	p	0,950	0,353	0,369
Пепсиноген 2	r	0,097	-0,089	-0,210
	p	0,700	0,671	0,227
Пеп1/Пеп2	r	-0,168	-0,055	-0,325
	p	0,413	0,793	0,057

Примечание. Пеп1/Пеп2 – отношение пепсиноген 1 / пепсиноген 2, r2 – ранговый коэффициент Спирмена, p- значимость. Качественная характеристика линейной связи: r ≤ 0,3 слабая; 0,3 < r ≤ 0,5 умеренная; 0,5 < r ≤ 0,7 значительная; 0,7 < r ≤ 0,9 сильная; 0,9 < r ≤ 1 очень сильная.

Проведен анализ корреляционных связей морфометрических показателей СОЖ и количества антител к ПКЖ (ед/мл). В группе 1 выявлена значительная корреляционная связь уровня антител с глубиной ямок СО тела желудка, согласно коэффициенту Спирмена r=0,503, p=0,034. Данные представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Корреляционный анализ линейной связи морфометрических показателей СО тела желудка (мкм) и количества антител к ПКЖ (ед/мл)

Показатель, в мкм		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Толщина СОЖ	r	-0,046	0,100	-0,145
	p	0,855	0,770	0,670
Глубина ямок	r	0,503*	0,542	0,573
	p	0,034	0,083	0,066
Длина железы	r	-0,267	-0,309	0,227
	p	0,284	0,355	0,502
Высота ПЭ	r	0,086	0,227	0,391
	p	0,735	0,502	0,235
Высота ЖЭ	r	0,195	-0,473	0,469
	p	0,438	0,142	0,145
КПК, в ед. S	r	-0,235	-0,378	0,027
	p	0,343	0,239	0,936

Примечание. Высота ПЭ - высота поверхностного эпителия, Высота ЖЭ – высота железистого эпителия, КПК – количество париетальных клеток, r – ранговый коэффициент Спирмена, p- значимость. Качественная характеристика линейной связи: r ≤ 0,3 слабая; 0,3 < r ≤ 0,5 умеренная; 0,5 < r ≤ 0,7 значительная; 0,7 < r ≤ 0,9 сильная; 0,9 < r ≤ 1 очень сильная

В группе 1выявлена очень сильная обратная корреляционная связь с длиной желез СО дна желудка, согласно коэффициенту Спирмена r=-0, 900, p=0,000; в группе 2 сильная обратная корреляция с глубиной ямок, r =-0,736, p=0,010. Данные представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Корреляционный анализ линейной связи морфометрических показателей СО дна желудка (мкм) и количеством антител к внутреннему ПКЖ (ед/мл)

Показатель, в мкм		Группа 1	Группа 2	Группа 3
Толщина СОЖ	r	-0,152	0,109	-0,133
	p	0,676	0,750	0,732
Глубина ямок	r	0,073	0,736*	0,217
	p	0,832	0,010	0,576
Длина железы	r	-0,900*	-0,273	-0,183
	p	0,000	0,417	0,637
Высота ПЭ	r	-0,264	-0,445	0,333
	p	0,433	0,170	0,381
Высота ЖЭ	r	-0,364	-0,136	0,619
	p	0,272	0,689	0,102
КПК, в ед. S	r	-0,242	-0,105	-0,224
	p	0,404	0,759	0,533

Примечание. Высота ПЭ - высота поверхностного эпителия, Высота ЖЭ – высота железистого эпителия, КПК – количество париетальных клеток, r – ранговый коэффициент Спирмена, p- значимость. Качественная характеристика линейной связи:

$r \leq 0,3$ слабая; $0,3 < r \leq 0,5$ умеренная; $0,5 < r \leq 0,7$ значительная; $0,7 < r \leq 0,9$ сильная; $0,9 < r \leq 1$ очень сильная.

Корреляционный анализ выявил значительную обратную взаимосвязь антител к фактору Кастла и содержания гемоглобина (г/л) в группе 1, r=-0,529 p=0,006 и антител к ПКЖ и гемоглобина (г/л) в группе 1 r=-0,578 p=0,003, что не было обнаружено в группах 2 и 3 (фактор Кастла r=-0,238, p=0,242; r=0,042, p=0,813 антител к ПКЖ r=-0,461, p=0,311; r=0,094, p=0,718).

Учитывая, что на ранних стадиях АИГ не сопровождается атрофией СОЖ и диагноз АИГ устанавливается по наличию антипариетальных аутоантител [88 ,77 ,76, 40], распространенность АИГ у детей с целиакией в группе 1 мы расцениваем, как 12,1%. Антитела к ПКЖ не были обнаружены в группе 2 ни одним методом, что свидетельствует о протективном эффекте БГД при АИГ.

Инфекция *Helicobacter pylori* и ее сочетание с антипариетальными антителами были одинаково часто распространены во всех исследуемых группах. Редко причиной ХГ мог считаться ДГР; разницы в исследованных группах не было. Этиология ХГ наиболее часто оставалась неустановленной в группе 2, среди детей с целиакией, получающих БГД. Данные представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Этиология хронического гастрита в исследуемых группах

Этиологический фактор	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
1. Инфекция *Helicobacter pylori*.	37 63,8%	26 53,1%	47 68,1%	$P_{1,2}$=0,387 $P_{1,3}$= 0,954 $P_{2,3}$=0,420
2. Аутоантитела к СОЖ	7 12,1%	0 0,0%	7 10,1%	$P_{1,2}$=0,006 $P_{1,3}$=0,800 $P_{2,3}$=0,012
3. Инфекция *Helicobacter pylori.* + аутоантитела к СОЖ	2 3,4%	0 0,0%	2 2,9%	$P_{1,2}$=0,143 $P_{1,3}$=0,909 $P_{2,3}$=0,176

Продолжение таблицы 5.9

Этиологический фактор	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P
4.Дуоденогастральный рефлюкс без инфекции *Helicobacter pylori*	3 5,2%	3 6,1%	4 5,8%	$P_{1,2}$=0,877 $P_{1,3}$=0,916 $P_{2,3}$=0,960
5.Не установлен	11 19,0%	20 40,8%	11 15,9%	$P_{1,2}$=0,025 $P_{1,3}$=0,776 $P_{2,3}$=0,012

Примечание. Данные представлены долями в %, *при парном сравнении использовался точный критерий Фишера.

Таким образом, аутоиммунный гастрит не характерен для детей, получающих БГД. Учитывая, что частота хеликобактериоза не отличалась в группах, можно предложить, что именно БГД, как отличительной фактор у детей в группе 2 повлияла на отсутствие антител к ПКЖ. Таким образом, антитела к ПКЖ были глютен-зависимыми. Наиболее изученными глютен-зависимыми антителами являются антитела к щитовидной железе. Недавние исследования выявили, что титр антител к щитовидной железе значимо снижается при соблюдении БГД, даже у лиц, не страдающих целиакией. Мы считаем, что антитела к ПКЖ также могут снижаться на БГД у детей с аутоиммунным гастритом, вне зависимости от наличия целиакии. Была подана заявка на изобретение «способ диагностики аутоиммунного гастрита», основанный на назначении БГД.

5.3. Способ диагностики аутоиммунного гастрита у детей с целиакией

С целью выявления пациентов, подлежащих серологическому исследованию по определению аутоантител к СОЖ, для ранней диагностики АИГ, нами был разработан диагностический алгоритм. Были изучены анамнестические, клинические, лабораторные и гистологические особенности АИГ у детей с целиакией. На основании многомерного корреляционно-регрессионного анализа были определены наиболее значимые критерии АИГ у детей с целиакией (при оценке значимости ис-

пользовался U-критерий Манна-Уитни). Количество баллов, согласно разработанному опроснику, оказалось значимой независимой переменной для АИГ (весовой коэффициент= 1,115; СО=0.463; χ2df=1=5,785, p=0, 016, ОШ=3,048, 95% ДИ 1,229-7,559). Уравнение простой логистической регрессии имеет вид: y=-9.713+1.115x, где x- количество баллов.

Вероятность АИГ рассчитывается следующим образом: $p = \frac{1}{1+e^{-y}}$,

Таким образом, общая формула: $\mathrm{p_{АИГ}} = 1 - \frac{1}{1+e^{9,713-1,115x}}$.

Критерии для ранней диагностики АИГ у детей с целиакией представлены в таблице 5.10. Таблица содержит 17 пунктов, наличие симптома 1 балл, отсутствие -0; Начиная с 9 баллов, можно говорить о высокой вероятности наличия АИГ (x=9, p_АИГ=0,579). Показатели для опросника были выбраны с помощью корреляционного анализа. 17 факторов показали статистически значимую корреляцию с наличием АИГ (p<0,05).

Таблица 5.10 – Диагностическая таблица раннего выявления АИГ у детей с целиакией.

№	Признак	r	баллы
1	Наличие симптомов целиакии, до момента постановки диагноза 3 и более лет	0,262*	1 балл
2	Аутоиммунный тиреоидит	0,390***	1 балл
3	Сахарный диабет 1 типа	0,390***	1 балл
4	Отягощенная наследственность по аутоиммунной патологии	0,298*	1 балл
5	Болезненность в эпигастральной области, при осмотре	0,364***	1 балл
6	Диспепсические жалобы	0,417***	1 балл
7	Тощаковые боли в животе	0,336**	1 балл
8	Обложенность языка белым налетом	0,349**	1 балл
9	Увеличение размеров щитовидной железы	0,422***	1 балл

Продолжение таблицы 5.10

№	Признак	r	баллы
10	Выраженная лимфоцитарная инфильтрация фундального отдела СОЖ	0,289*	1 балл
11	Очаговая деструкция желез фундального отдела СОЖ	0,698***	1 балл
12	Атрофия желез фундального отдела СОЖ	0,573***	1 балл
13	Нейтрофильная инфильтрация фундального отдела СОЖ любой степени выраженности	0,441***	1 балл
14	Атрофия желез антрального отдела	0,441***	1 балл
15	Фиброз стромы СО антрального отдела	0,296*	1 балл
16	Атрофия СОДПК 2 стадии по Marsh-Oberhuber	0,291*	1 балл
17	HLA-DQ8	0,588**	1 балл

Примечание. *p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001

При визуальной оценке ROC-кривой, представленной модели, учитывающей 17 признаков АИГ можно судить о большой предсказательной способности (auc=0,987), как показано на рисунке 5.3.

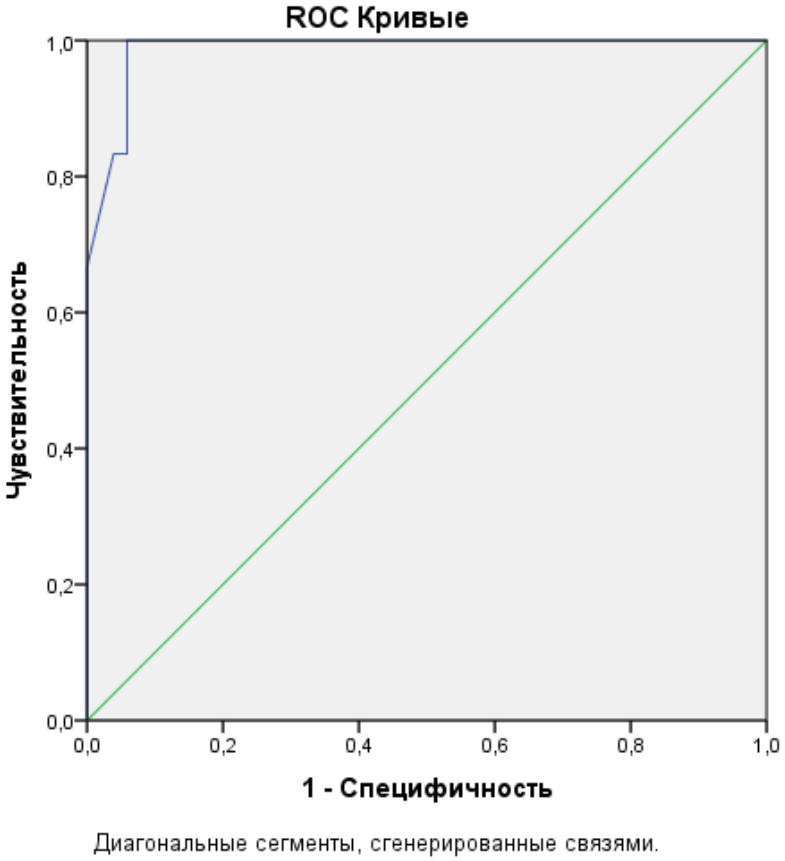


Рисунок 5.3 − ROC-анализ математической модели.

Примечание. Площадь под кривой равна 0,987.

Учитывая значимые для АИГ критерии, был разработан алгоритм диспансерного наблюдения ХГ у детей с целиакией, который представлен на рисунке 5.4.

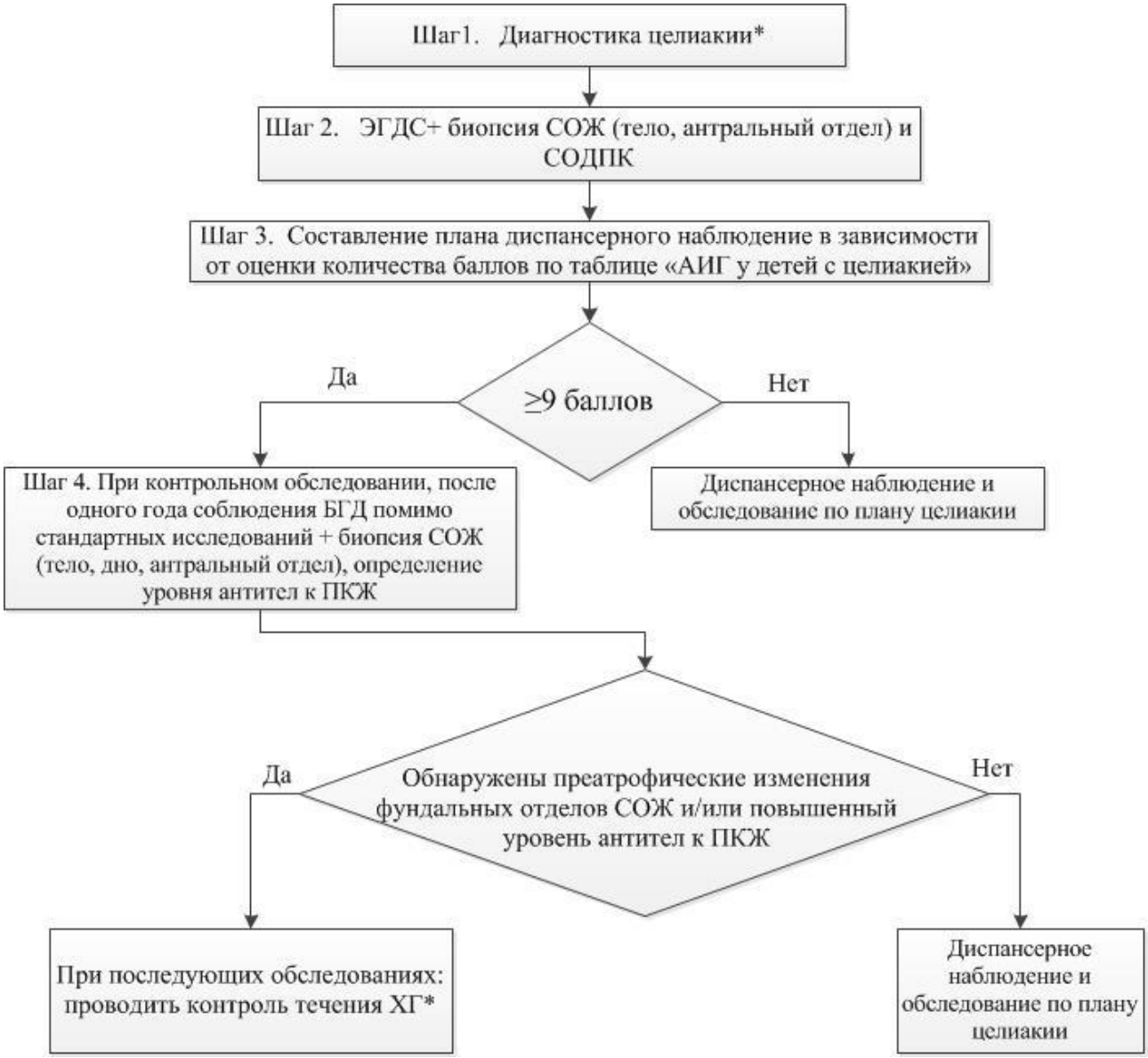


Рисунок 5.4 − Алгоритм диспансерного наблюдения ХГ у детей с целиакией.

Примечание. *Шаг 1-диагностика целиакии: определение антител к tTG, ДПГ. Шаг 2- ЭГДС+ биопсия СОЖ и СОДПК, с последующим гистологическим исследованием. Контроль ХГ при последующем обследовании включает: гистологиче-

ское исследование фундальных отделов, определение антител к ПКЖ, исследование кислотопептической функции СОЖ, определение содержания в крови витамина В12, ферретина.

Таким образом, инфекция *H. pylori* и дуоденогастральный рефлюкс были одинаково распространены у детей с целиакией и ХГД, аутоиммунный гастрит обнаружен одинаково часто у детей с впервые выявленной целиакией и ХГД, но не встречался у детей, соблюдающих БГД. Средний уровень антител к ПКЖ не отличался в группах, однако, повышенный уровень антител не встречался в группе 2, а также, выявлена умеренная корреляция с антителами к tTG в группе 1. Средний уровень пепсиногенов не отличался в группах, однако, повышение пепсиногена-2 не было зафиксировано в группе 1.

Обнаружено, что значимым маркерами поражения СОЖ у детей с целиакией является укорочение длины желез, углубление ямок, снижение количества париетальных клеток. Данные показатели отличались от группы сравнения; глубина ямок СОЖ коррелировала с глубиной крипт СОДПК в группах 1 и 2. Кроме того, у детей с целиакией укорочение желез СОЖ коррелировало с повышением количества антител к tTG, со снижением соотношения пепсиноген 1/пепсиноген 2, повышением количества антител к ПКЖ; углубление ямок также коррелировало с повышением антител к ПКЖ. Дистрофические изменения в СОЖ, наряду с атрофическими изменениями в СОДПК способствуют снижению гемоглобина у детей с целиакией.

Были выявлены значимые для АИГ анамнестические, клинические и гистологические критерии, на основании чего разработан способ ранней диагностики АИГ. Разработанный алгоритм позволяет осуществлять дифференцированный подход диспансерного наблюдения детей с целиакией и ХГ.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Все участники исследования (176 детей) с хроническим гастритом (ХГ) в сочетании с целиакией или хроническим дуоденитом были рандомизированы в три группы в зависимости от наличия или отсутствия целиакии и соблюдения или не соблюдения безглютеновой диеты (БГД). В группу 1 включены дети с ХГ и впервые установленным диагнозом целиакия до назначения БГД – 58 пациентов. Группа 2 – дети с ХГ, страдающие целиакией и соблюдающие БГД не менее одного года (49 пациентов). Группа 3 – дети с хроническим гастродуоденитом (ХГД) и исключенным в процессе исследования диагнозом целиакия (69 пациентов).

В связи с высокой социальной значимостью проблем целиакии сегодня активно изучаются факторы риска ее возникновения. Среди пренатальных факторов изучались: время года при рождении (отмечен повышенный риск в летние месяцы) [247], кесарево сечение (не показало связи) [248, 249], регион проживания (повышенный риск при проживании в северных широтах) [250], социально-экономический статус (повышенный риск при более высоком уровне жизни) [251], потребление глютена матерью (не показало связи) [252]. При анализе данных анамнеза жизни, таких как отягощенный наследственный анамнез, мы объединили детей с целиакией из групп 1 и 2 в одну группу, так как соблюдение или не соблюдение безглютеновой диеты (БГД) в настоящее время не влияет на данные факторы, и сравнили их с детьми с хроническим гастродуоденитом (ХГД). В нашем исследовании отягощенный анамнез беременности встречался чаще среди детей с целиакией (83,2%), чем у пациентов с ХГД (62,3%; p=0,002). Также число детей, получающих грудное вскармливании менее 6-ти месяцев, оказалось больше среди детей с целиакией (47,7%), чем в группе контроля (23,2%; p=0,01); что согласуется с данными других авторов [253].

Изначально, инфекция *H. pylori* при целиакии рассматривалась как протективный фактор [254, 255], но позднее, было показано, что хеликобактериоз не влияет на развитие целиакии [256]. В нашем исследовании инфекция *H. pylori* была одинаково часто распространена у детей с целиакией и ХГД (63,8%, 53,1%, 68,1%;

$P_{1,2}$=0,877; $P_{1,3}$=0,916; $P_{2,3}$=0,960), поэтому мы также не рассматриваем её как фактор, повлиявший на выявленные особенности ХГ.

За последние 5 лет было установлено, что повышенный риск целиакии среди лиц, являющихся носителями генов целиакии, ассоциирован, в первую очередь, с «эффектом дозы гена», носительством удвоенной копии аллели *02 в бета цепи *HLA-DQB1*02*, которая может быть представлена как *HLA-DQB1*0201* и *HLA-DQB1*0202*. Удвоение копий аллели*02 в бета цепи возможно в случае наличия генотипов *HLA-DQ2.5/HLADQ2.2* и *HLA-DQ2.2/HLA-DQ2.2*. Наиболее значимой аллелью является именно *02, генетический вариант*HLA-DQ2.5/HLADQ2.2*, когда присутствуют 3 аллели *02. Он описан, как неблагоприятный генотип [17, 58, 59, 64]. В то же время есть ограниченное число сообщений о *HLA-DQ2.2/HLA-DQ2.2*, когда присутствуют 4 аллели *02 [65, 257]. Метаанализ, выполненный в 2019 г., связал носительство удвоения *HLA-DQB1*02* с классической формой целиакии и атрофией ворсинок [50]. Ряд исследований, включающих детскую популяцию [258, 259], показали также связь с серологической активностью [260-262]. Более того, системный обзор 2020 г. предлагает учитывать удвоенную копию *HLA-DQB1*02* как прогностический фактор риска целиакии у лиц без сопутствующих аутоиммунных заболеваний, таким образом, расширяя привычную группу риска, подлежащую скринингу. Предлагается даже разработать быстрый генетический тест для скрининга наличия удвоенной копии *HLA-DQB1*02* [57]. Все эти данные полностью согласуются с результатами нашего исследования. В 2015 году мы выявили, что аллель *HLA-DQB1*02* является наиболее значимой для детей с целиакией. Дети при наличия 2х и более копий аллели*02 с генотипами *HLA-DQ2.5/HLADQ2.2* и *HLA-DQ2.2/HLA-DQ2.2* демонстрировали более высокие уровни титра антител к tTG (> 200 ur/ml; 44,4%, 3,4%; p=0,001), более выраженные атрофические изменения СОДПК по всем показателям (толщина слизистой оболочки, высота ворсинок, глубина крипт, соотношение ворсинка/крипта, количество ИЭЛ на 100 эпителиоцитов; p<0,01) в сравнении с другими генотипами, ассоциированными с целиакией. Таким образом, учет количества копий аллели *02 в генотипе *HLA-DQ* имеет не только

диагностическое, но и клиническое значение. Нами получен патент «Способ диагностики целиакии» Пат. 2613877 Российская Федерация, МПК A61B 5/145; G01N 33/48 от 21 марта 2017 года.

Известно, что целиакия является системным аутоиммунным заболевание [1-5,9-14], ассоциированным со множеством сопутствующих аутоиммунных заболеваний, многие из которых имеют общие генотипы с целиакией *HLA-DQ2/HLA-DQ8*, например, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоимунный оофорит и др. [18-20, 36-45, 46-55]. По данной причине, среди детей с целиакией, чаще, чем в группе сравнения наблюдался отягощенный наследственный анамнез по аутоиммунной патологии и сопутствующая патология эндокринной системы.

В исследовании приняли участие дети с типичной (классической) целиакией и атипичной. Преимущественная доля детей с классической целиакией свидетельствует о том, что атипичные формы по-прежнему остаются под ватерлинией условного айсберга целиакии [1], не попадая в поле зрения специалистов. Кроме того, подавляющее большинство детей нашего исследования были обследованы в стационарных условиях, куда направлялись пациенты в среднетяжелом состоянии, имеющие признаки мальабсорбции и мальнутриции. Помимо этого, средний возраст детей с впервые выявленной целиакией оказался 10,53±1,22 лет. Согласно мировой статистике, пик заболеваемости приходится на возраст до 6-ти лет [1]. Поскольку в нашей стране не проводилось популяционных исследований, а лишь отдельные исследования с регионарными данными, то нельзя с уверенностью говорить ни о генетическом профиле, ни о пике заболеваемости среди детей с целиакией, как совпадающими с мировым [26, 27]. Однако, нельзя исключать и вероятность поздней диагностики, так как исследователи отмечают сниженную настороженность целиакии в странах Восточной Европы [24].

Ранняя диагностика коморбидных заболеваний ЖКТ, таких как хронический гастрит (ХГ), представляется еще более сложной задачей. Нет ни одного органа или системы, которые бы так или иначе не поражались при целиакии [1], что закономерно при системном характере данного заболевания. Учитывая большое разнообразие жалоб, свойственных целиакии [1-3, 16, 17, 33, 66], сочетанным заболеваниям

ЖКТ не составляет труда остаться незамеченными. Мы выявили, что для ХГ у детей с целиакией характерна стертая клиническая симптоматика. Характерная эпигастральная локализация болей преимущественно встречалась у детей с ХГД, но вместе с тем, присутствовала и среди больных с впервые выявленной целиакией (34,5%, 12,2%, 44,9%; $P_{1,2}$=0,012; $P_{1,3}$=0,277; $P_{2,3}$=0,000); диспепсические жалобы, такие как тошнота, отрыжка, изжога, горечь во рту были не характерны и отсутствовали в большинстве случаев (58,6%, 79,6%, 37,7%; $P_{1,2}$=0,023; $P_{1,3}$=0,021; $P_{2,3}$=0,000). В то же время, при многомерном корреляционно-регрессионном анализе наличие диспепсических жалоб стало важным критерием (одним из 17) для определения вероятности аутоиммунного гастрита (АИГ) у детей с целиакией, что подтверждается исследованием M. Carabotti (2017 г.) [193]. Принято считать, что АИГ манифестирует гематологическими проявлениями, пернициозной и железодефицитной анемией. Было показано, что АИГ почти в 60% случаев связан с желудочно-кишечными симптомами, особенно с диспепсией. Кроме того, показана взаимосвязь диспепсии с молодым возрастом и отсутствием анемии при АИГ [193]. В нашем исследовании, при многомерном анализе, анемия не стала определяющим критерием у детей с АИГ и целиакией, что вероятно, связано с отсутствие продолжительного «стажа» АИГ у детей. Как известно, анемия не характерна для ранних стадий АИГ [206]. В исследовании 2017 года M. Carabotti с соавторами, при многомерном анализе, в сравнении групп пациентов с АИГ выявили, что молодой возраст и отсутствие анемии связаны с наличием диспепсии [74, 206], в то время как более раннее исследование I. Soykan с соавторами (2012 г.) таких особенностей АИГ не выявило [263]. Данный фактор наличия анемии в сочетании с диспепсическими жалобами, является «симптомом тревоги» и поводом для выполнения ЭГДС и последующего гистологического исследования СОЖ, в то время как сами по себе симптомы функциональной диспепсии, не сопровождающиеся анемией, – нет [37, 40, 264]; таким образом, АИГ может остаться не выявленным.

Известно, что дети до 6-летнего возраста обычно локализуют боли именно в околопупочной области, реже выделяя эпигастральную область при гастрите [265].

Этот факт, вероятно, не позволял выделить явную клинику ХГ среди жалоб, связанных с целиакией. При этом треть всех детей, вне зависимости от соблюдения БГД, вообще не имели жалоб на боли в животе и диспепсические расстройства. В нашем исследовании, как уже отмечалось, в группе сравнения таких детей было значительно меньше. Помимо стертой клинической картины синдрома поражения желудка у детей с ХГ и целиакией, в группе 1 чаще отмечались, астенические жалобы, симптомы мальабсорбции и мальнутриции, чаще наблюдалась сопутствующая анемия (18,9%, 2,0%,4,3%; $P_{1,2}$=0,021; $P_{1,3}$=0,032; $P_{2,3}$=0,639); а показатели физического развития были ниже, чаще отмечалась БЭН (58,6%, 4,1%, 23,2%; P1,2=0,000; P1,3=0,006; P2,3=0,020), что закономерно для детей с целиакией. Согласуются с этими данными показатели среднего уровня общего белка, сниженные у детей с целиакией. Наши исследования подтверждают известные данные о том, что у детей при целиакии характерны задержка физического развития, низкие прибавки веса, дефицит веса и БЭН. Закономерно, что массе тела по росту (WHZ, SD), ИМТ (BAZ, SD) и рост (HAZ, SD), согласно оценке по z-score в нашем исследовании у детей в группе 1 была ниже, чем в группах 2 и 3. При этом, в группе 2 при отсутствии разницы по WHZ и BAZ, сохранялись различия в росте HAZ с группой ХГД. Наши результаты подтверждаются литературными данными. В ряде исследований показано, что масса тела приходит в норму в течение 1 года БГД у большинства детей, при этом восстановление показателей роста происходит медленнее, или вообще не происходит, если диагноз целиакии и БГД имели место после пубертатного возраста, при закрытии зон роста [22]. В исследовании A.T.Soliman с соавторами (2019 г.), обнаружили, что восстановление ростовых показателей у большинства детей с целиакией происходило после 2х лет соблюдения БГД [266].

Выявленные в нашем исследовании нарушения стула, вздутие живота и астенические жалобы, преобладающие в 1-ой группе типичны для целиакии [1, 6, 16, 32, 33, 66, 72, 73].

Известно, что дети с хронической железодефицитной анемией находятся в группе риска целиакии [14, 17, 74, 92-95]. По данным литературы, частота анемии среди больных целиакией, не получающих БГД, составляет от 12% до 69% [95,

267]. Железо является критическим для развития анемии микроэлементом, дефицит которого может наблюдаться как при типичной манифестации целиакии, так и в отсутствии диареи и потери веса [268]. При пероральном приеме, всасывание железа при целиакии снижено за счет уменьшения абсорбционной поверхности атрофичной слизистой оболочки тонкой кишки, что является основным фактором анемии. В нашем исследовании выявлена значительная корреляционная связь атрофических изменений СОДПК и уровня гемоглобина (г/л) у детей с целиакией в группах 1 и 2: (высота ворсинок, глубина крипт, соотношение ворсинка/крипта, количество ИЭЛ на 100 эпителиоцитов, p=0,000 для всех показателей в группах 1 и 2), при этом в группе ХГД отмечена только слабая корреляция с высотой ворсинок (r=0,211; p=0,034). Тем не менее, механизм взаимосвязи анемии и целиакии остается неясным. В исследовании G. Stefanelli (2020 г.) показано, что анемия также характерна для детей, соблюдающих БГД. Факторы, которые могли бы объяснить сохранение анемии, и в частности ЖДА, у пациентов с целиакией на БГД еще не идентифицированы и не выяснены. Исключая несоблюдение БГД, как основную причину, можно рассматривать наличие ультраструктурных и / или молекулярных изменений энтероцитов или определенные генетические факторы, как дополнительный механизм ЖДА на фоне БГД при даже пероральном приеме препаратов железа [84]. В исследовании TeemuRajalahti и MarkkuMäki (2017 г.) было показало, что соблюдение БГД в течение года приводило к излечению от анемии у 92% детей с целиакией. Однако уровень гемоглобина у них даже после излечения был меньше, чем в группе сравнения детей без целиакии [267]. В нашем исследовании, мы не отметили сохраняющийся на фоне БГД анемии; средний уровень гемоглобина был значимо меньше в группе 1 и 2 по сравнению с ХГД, что согласуется с данными Teemu Rajalahti и Markku Mäki с соавторами. Большинство исследований подтверждает купирование анемии у детей на фоне БГД [74, 92, 94, 95]. Кроме того, мы выявили взаимосвязь уровня гемоглобина с изменениями СОЖ у детей с целиакией, с количеством паретальных клеток в единице площади фундального отдела СОЖ (признаком преатрофических изменений) r=0,354; p=0,037 и наличием аутоантител к СОЖ r=-0,529; p=0,006 в группе 1.

Известно, что среди пациентов с целиакией, наряду с анемией, неврологические проявления также не являются редкими. Сообщается о растущем количестве неврологических состояний, ассоциированных с целиакией, таких как мозжечковая атаксия, эпилепсия, миоклоническая атаксия, переферическаянейропатия, когнитивные и психические нарушения, которые более характерны для взрослого населения [269].

Для детей с целиакией характерны «мягкие» неврологические расстройства: головная боль, задержка речевого развития, нарушения обучения, синдром дефицита внимания и гиперактивности, тики. Zelnik с соавторами (2004 г.) отмечают, что частота таких нарушений у детей с целиакией равна 51,4% в сравнении с 19,9% в группе контроля [270]. В нашем исследовании, также показано, что патология нервной системы была более характерна для детей с целиакией в группе 1. При этом, дети на БГД занимают «промежуточное» положение, частота патологии нервной системы, хоть и реже, чем в группе 1 и чаще, чем в группе 3, но статистически значимо не отличается. Данный факт объясняется тем, что не все неврологические состояния, ассоциированные с целиакией, дают отчетливый клинический положительный ответ на БГД [269].

Целиакия может оказывать воздействие на ЛОР-органы, например, иммуноопосредованно на внутреннее ухо, вестибуло-кохлерный нерв с развитием тугоухости у детей, описан острый лабиринтит [271]. Вследствие характерной для целиакии лимфатической гиперплазии у детей более распространены хронический тонзиллит и аденоидит, причем A. Yerushalmy-Feler с соавторами (2018 г.) показали, что БГД оказывает положительный эффект на данные состояния [272]. В нашем исследовании также установлено, что заболевания ЛОР-органов были наиболее редкими в группе детей на БГД. Нарушения опорно-двигательного аппарата при целиакии разнообразно: у взрослых отмечается остеопороз, а у детей отмечают нарушение работы мышечной системы в виде снижение тонуса и силы мышц, нарушения осанки, причем C. Montén с соавторами (2015 г.), выявили гены, отвечающие за данную особенность у детей [175]. H.M. Zylberberg с соавторами (2018 г.) в системном обзоре приходят к

выводу, что результаты исследований по данному вопросу неоднозначны, из-за отсутствия стандартизации и сложностей с подбором контрольной группы для изучения поражения опорно-двигательного аппарата у пациентов с целиакией [273]. В нашем исследовании поражения опорно-двигательного аппарата было наиболее редким в группе 2 в сравнении с группой 1.

В нашем исследовании средний уровень трансаминаз был выше в группе 1, а в группе 2 не отличался от контрольной. Данные согласуются с исследованием G.J. Lee с соавторами (2016 г.), которые показали, что незначительная гипертрансаминаземия наблюдается у 15% детей с целиакией, при этом через год БГД нормализация показателей отмечается у подавляющего большинства детей [274].

В нашем исследовании, эндоскопически неизменная слизистая оболочка желудка была более характерна для детей в группе 2 (39,7%, 53,1%, 0,0%; $P_{1,2}$=0,00; $P_{1,3}$=0,00; $P_{2,3}$=0,35). Доказано, что конкордантность эндоскопических и морфологических данных для каждой патологии отличается [275]. Также известно, что при ХГ может наблюдаться эндоскопически неизмененная СОЖ, в том числе при аутоиммунном атрофическом, лимфоцитарном гастрите и других формах [236]. В настоящее время ХГ это морфологический диагноз [276]. В то же время, несмотря на значительные успехи и совершенствование эндоскопических методик, оптическая биопсия пока не получила широкого применения, и ЭГДС остается, во многом, оператор-зависимым методом. При направлении пациента на данное исследование с подозрением на целиакию, фокус исследователя направлен, в первую очередь, на СОДПК. «Золотым стандартом» диагностики целиакии остается морфологическое исследование. Оценка степени атрофии по Marsh-Oberhuber основывается на степени инфильтрации слизистой оболочки ИЭЛ, степени атрофии ворсинок и гипертрофии крипт [1]. Помимо данных показателей, может учитываться соотношение высоты ворсинок к глубине крипт, толщина слизистой оболочки и другие дополнительные характеристики. Кроме количества ИЭЛ, другие показатели не имеют количественных метрических утвержденных определений. Атрофия ворсинок и гипертрофия крипт оцениваются визуально как умеренная, выраженная или тоталь-

ная [119]. В РФ широкое распространение получило морфометрическое исследование СОДПК [277, 278]. В 2018 г. количественная оценка показателей СОДПК (высота ворсинок, глубина крипт, ИЭЛ на 100 эпителиоцитов и соотношение ворсинка/крипта) также предложена «пионерами» исследования целиакии Markku Mäki, Daniel C, Peter H. Green, Ciarán P. Kelly; количественной классификации Marsh-Oberhuber было дано название «Q-Marsh». За норму было принято соотношение ворсинка/крипта ≥3, а 3а степень характеризовали соотношением ≤2. Заключение относительно метрических норм других характеристик в настоящее время не получено [279]. В нашей работе, по данным морфометрического исследования СОДПК у детей с целиакией, не получающих БГД, продемонстрированы атрофические изменения всех показателей СОДПК, а именно: толщина слизистой оболочки, высота ворсинок, глубина крипт, отношение ворсинка: крипта, толщина ворсинок, количество ИЭЛ, которые значимо отличались от группы сравнения; P≤0,001. В то же время, у детей с целиакией через один год и более соблюдения диеты, несмотря на восстановление СОДПК (средний показатель соотношения ворсинка/крипта 2,40±0,32), мы также получили статистически значимые отличия от группы сравнения по таким показателям, как высота ворсинок (P=0,001), глубина крипт (P=0,048), отношение ворсинка: крипта (P=0,000) и количество ИЭЛ на 100 эпителиоцитов в СОДПК (P=0,003). Дополнительно надо учитывать, что группу сравнения составили не здоровые лица, а дети с ХГД. Исследование V. Dotsenko с соавторами (2020 г.) подтверждает, что полного восстановления СОДПК на БГД не происходит, показатели отличаются от популяционных; описаны «постглютеновые изменения» слизистой оболочки тонкой кишки [280].

Описаний хронического гастрита при целиакии в доступной литературе немного. Известно, что у них нередко диагностируются хронический активный гастрит (ХАГ), хронический неактивный гастрит (ХНГ) и лимфоцитарный гастрит (ЛГ). С целиакией тесно связан лимфоцитарный гастрит (ЛГ), впервые описанный Haot и соавт. в 1986, при котором обнаруживается корреляционная связь пораже-

ния желудка с выраженностью атрофии СОДПК. ЛГ является редкой гистологической находкой (0,8%-1,6% случаев), и для его обнаружения требуется иммуногистохимическое исследование с CD3-панелью; его клинико-эндоскопическая картина неспецифична [229-233, 236-238]. В исследовании B. Lebwohl с соавторами (2015 г.), проведенного на 213 пациентах с впервые выявленной целиакией, более 80% страдали ХГ. Причем, 15,9% имели ЛГ, а остальные ХАГ и ХНГ. В 100% случаев ЛГ не был ассоциирован с *H. pylori*. Кроме того, был получен значительный положительный эффект БГД у 94,1% пациентов. Также были подтверждены ранее опубликованные данные о положительной корреляции ЛГ с атрофией ворсинок СОДПК и отрицательной корреляцией с наличием *H. pylori* [229]. Таким образом, различные формы ХГ часто обнаруживаются у больных с целиакией. 75% пациентов имеют ХАГ или ХНГ, вне зависимости от обнаружения *H. Pylori*. БГД имеет меньшее влияние на течение ХАГ и ХНГ, причем, это в значительной мере относится к ХНГ, не связанному с *H. Pylori* [229-233, 236-238]. Другие формы ХГ остаются ещё менее изученными. В частности, несмотря на ассоциацию целиакии с многими аутоиммунными заболеваниями, распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией остается неизвестной. Согласно E. Miceli с соавторами (2012 г.), среди пациентов с АИГ целиакия была обнаружена в 9,1%, а анемия в 37% [281]. Известно, что для АИГ характерно поражение фундальных отделов, а ранним стадиям болезни атрофия не свойственна [206]. Предикторами атрофии фундального отдела СОЖ являются антитела к ПКЖ [217].

В нашей работе, по данным морфологического исследования, активный фундальный гастрит в сочетании с неактивным антральным гастритом чаще наблюдался у детей с целиакией в группе 2 (1,7% ,8,2%, 0,0%; $P_{1,2}$=0,206; $P_{1,3}$=0,300; $P_{2,3}$=0,023), без статистической разницы с группой 1. Хронический неактивный фундальный гастрит был характерен только для детей в группе 2 (0,0%, 8,7%, 0,0%; $P_{1,2}$=0,020; $P_{2,3}$=0,020). ХАГ антрального отдела был распространен в группе сравнения, у детей с ХГД (6,9%,6,1%,29,0%; $P_{1,2}$=0,897; $P_{1,3}$=0,018; $P_{2,3}$=0,013). Известно, что изолированное поражение фундального отдела часто обнаруживается у больных с атрофическим аутоиммунным гастритом, в то время как неатрофический

ХГ, обычно, имеет тенденцию распространяться от антрального отдела к фундальному [137]. В то же время, в группе 2 мы не обнаружили повышения уровня аутоанител к СОЖ, в отличие от групп 1 и 3 (12,1%, 0,0%, 10,1%; P1,2=0,006; P1,3= 0,800; P2,3=0,012). Таким образом, обнаруженные изменения не связаны с активной стадией АИГ. ХГ, ассоциированный с целиакией, поражает фундальные отделы СОЖ, причем БГД не приводит к улучшению состояния СОЖ, что было показано и в других исследованиях. Таким образом, считается, что ХГ при целиакии у лиц, соблюдающих БГД (в том числе детей) не демонстрирует улучшения на БГД, не связан с инфекцией *H. pylori* и ЛГ, а в нашем исследовании показано, что также не связан с АИГ. Кроме того, состояние СОЖ при ЛГ на БГД в некоторых работах улучшалось, а в нашем исследовании исчезали аутоантитела к СОЖ. При этом исследователи обнаружили, что ХАГ и ХНГ, ассоциированные с целиакией не демонстрировали улучшения на БГД [229, 231]. Механизмы и этиология развития ХНГ, ассоциированного с целиакией не известны. ХАГ был распространен во всех группах без статистически значимой разницы. ХНГ был характерен для целиакии, но статистически значимо чаще выявлялся в группе 1, в сравнении с группой 3 (62,1%, 57,1% 36,2%; $P_{1,2}$=0,685; $P_{1,3}$=0,040; $P_{2,3}$=0,096). Несмотря на то, что выраженная лимфоцитарная инфильтрация была одинаково распространена в группах, судить о наличии или отсутствии ЛГ не представляется возможным, так как иммунногистохимическое исследование по определению лимфоцитов в СОЖ (CD^{3+} маркер) не проводилось. Выраженная лимфоцитарная инфильтрация СОЖ была одинаково распространена в группах. Отсутствие нейтрофильной инфильтрации в антральном отделе СОЖ было более характерно для детей с целиакией (70,7%, 71,4%, 37,7%; $P_{1,2}$=0,473; $P_{1,3}$= 0,002; $P_{2,3}$=0,000). Эрозии в антральном отделе были выявлены в группе 1, что статистически значимо чаще по сравнению с группами 2 и 3 (13,8%, 0,0%, 2,9%; $P_{1,2}$=0,005; $P_{1,3}$=0,033; $P_{2,3}$=0,539). B. Lebwohl с соавторами (2015 г.) отмечают, что при ЛГ при целиакии эрозии обнаруживаются чаще в антральном отделе желудка, тогда как при ЛГ, не связанном с целиакией, такой закономерности отмечено не было [229].

Механизмы фиброзирования стромы СОЖ при ХГ остаются неясными. Однако, существует мнение, что данный процесс характеризует преатрофические изменения СОЖ у детей. Выделены также генотипы, способствующие развитию фиброза в СОЖ в детском возрасте. Известно также, что у детей фибротические изменения преобладают над атрофическими [282]. Фиброз в антральном отделе СОЖ был не характерен для группы 2 (41,4%, 18,4%, 49,3%; $P_{1,2}$=0,016; $P_{1,3}$=0,358; $P_{2,3}$=0,000), что согласуется с отсутствием аутоантиел к СОЖ в группе 2.

В группе 2 выраженная лимфоцитарная инфильтрация СОЖ тела желудка была реже, а слабая - чаще, чем в группе 3. Для детей с целиакией была характерна слабая нейтрофильная инфильтрация, а для детей с ХГД - умеренная.

Преатрофические изменения в виде фиброза стромы СОЖ и расстройства микроциркуляции в виде умеренного отека в группе 1 были более характерны для детей в области тела желудка, чего не наблюдалось в антральном (фиброз 48,2%, 14,2%, 27,5%; $P_{1,2}$=0,000; $P_{1,3}$=0,007; $P_{2,3}$=0,113). В слизистой оболочке дна желудка в группе 1 также преобладал фиброз (58,8%, 15,7%, 0,0%; $P_{1,2}$=0,001; $P_{1,3}$=0,000; $P_{2,3}$=0,026). Интересно, что нарушения микроциркуляции, такие как отек, микротромбозы и кровоизлияния, были чаще обнаружены у детей с целиакией именно в области дна желудка (умеренный отек - 66,7%, 36,8%, 23,5%; $P_{1,2}$=0,027; $P_{1,3}$=0,001; $P_{2,3}$=0,306; микротромбозы-6,7%, 7,9%, 0,0%; $P_{1,2}$=1,000; $P_{1,3}$=0,216; $P_{2,3}$=0,026; кровоизлияния-10,0%, 10,5%, 0,0%; $P_{1,2}$=1,000; $P_{1,3}$=0,010; $P_{2,3}$=0,010). Кроме того, эрозии, как и микротромбозы, также наблюдались чаще в группе 2 в сравнении с 3й группой. Таким образом, мы видим, что для группы 2 наиболее выраженные изменения были обнаружены в области дна желудка, и, по-видимому, связаны с нарушениями микроциркуляции СОЖ. Этот факт требует дальнейшего изучения и может стать ключом к пониманию этиологии ХНГ, ассоциированного с целиакией и не демонстрирующего улучшений на фоне БГД.

Атрофические изменения СОЖ не продемонстрировали значимых различий в группах. Известно, что для ранних стадий АИГ не характерно наличие атрофии, а у детей преатрофические изменения преобладают над атрофическими [68, 69, 79,

282]. С другой стороны, дистрофические изменения слизистой оболочки фундальных отделов в виде структурных перестроек были характерны для детей с целиакией: углубления желудочных ямок, (186,31±41,07 мкм, 175,52±62,43мкм 116,39±36,06 мкм; $t_{1,2}$=0,617; $t_{1,3}$=0,000; $t_{2,3}$=0,015), укорочения длины желез (64,66±12,54мкм, 78,61±27,18 мкм 86,84±21,60; $t_{1,2}$=0,027; $t_{1,3}$=0,045; $t_{2,3}$=0,205), снижения количества париетальных клеток на единицу площади измерения (33,21±21,24, 41,64±15,34 52,30±21,25; $t_{1,2}$=0,280; $t_{1,3}$=0,041; $t_{2,3}$=0,200). Кроме того, в группе 2 глубина ямок и высота железистого эпителия отличалась от группы ХГД (12,14±3,20 мкм, 10,99±2,19 мкм, 13,22 ±2,59 мкм; $t_{1,2}$=0,305; $t_{1,3}$=0,354; $t_{2,3}$=0,041), что также соотносится с сомнительным эффектом БГД при ХНГ. Глубина желез в группе 2 была длиннее, чем в группе 1, а именно укорочение длины желез относят к ранним гистологическим признакам АИГ [209]. Эти данные согласуются с концепцией улучшения АИГ у детей с целиакией при соблюдении БГД. Поскольку при БГД может не происходить полного восстановления СОДПК, то эта закономерность может касаться и СОЖ. Это подтверждается тем, что нами были выявлены корреляционные взаимосвязи атрофических изменений СОДПК и структурных перестроек СОЖ в группе 1: (глубина желудочных ямок с глубиной крипт r=0,818; p=0,001; высота поверхностного эпителия СОЖ с высотой ворсинок СОДПК r=0,377; p=0,017), укорочение желез СОЖ коррелировало с повышением количества антител к tTG (r=-0,601; p=0,008) и со снижением соотношения пепсиноген 1/пепсиноген 2 (r=0,682; p=0,021) и с повышением количества антител к ПКЖ (r=-0,900; P=0,000). Углубление ямок также коррелировало с повышением антител к ПКЖ (r=0,736; p= 0,010). Также, снижение количества париетальных клеток было связано со снижением уровня гемоглобина (r=0,354; p=0,037). Подобных корреляций в группе сравнения выявлено не было.

Учитывая, что у пациентов с АИГ поражается слизистая оболочка фундального отдела, особенно характерны патологические изменения слизистой оболочки дна желудка [206], в нашем исследовании был выполнен забор гастробиотатов из области как тела, так и дна желудка во всех группах вне зависимости от наблюдае-

мой клинической и эндоскопической картины. Кроме того, мы провели сравнительный анализ изменений СОЖ в области тела и дна желудка в группах. Для группы детей с целиакией, не получающих БГД, статистически значимой разницы для всех показателей в слизистой оболочке тела и дна желудка получено не было. Интересно, что именно для группы 2 гистологические исследование слизистой оболочки дна желудка оказалось значимым; патологические изменения там наблюдались чаще. Лимфоидные фолликулы и лимфоцитарные инфильтраты [282] чаще наблюдались в данной группе по сравнению с другими. Лимфоцитарные инфильтраты (тело 5,2%, 14,2%, 2,9%; P1,2=0,195; P1,3=0,639; P2,3=0,033; дно 15,4 %, 43,5%, 0,0%; P1,2=0,143; P1,3= 0,072; P2,3=0,000); лимфоидные фолликулы (тело 12,0%, 16,3%, 7,2%; P1,2=0,622; P1,3=0,514; P2,3=0,254; дно 6,9%, 31,6%, 2,9%; P1,2=0,016; P1,3=0,590; P2,3=0,002). Кроме того, лимфоцитарные инфильтраты чаще обнаруживались именно в слизистой оболочке дна желудка по сравнению с телом: 43,5%, 14,2%(p=0,010), как и эрозии 21,1%, 4,1% (p=0,033). Таким образом, у детей с целиакией в слизистой оболочке фундальных отделов желудка наблюдались лимфоцитарные инфильтраты, нарушения микроциркуляции, фиброз стромы СОЖ. Причем, нарушения микроциркуляции, такие как умеренный отек, микротромбозы и кровоизлияния наблюдались чаще именно в области дна желудка. Фиброз стромы дна желудка был обнаружен исключительно у больных целиакией и не встречался в группе сравнения. При корреляционном анализе линейной связи было установлено, что дистрофические изменения СО фундальных отделов связаны с уровнем антител к tTG-IgG и атрофическими изменениями в СОДПК, что также может свидетельствовать о связи аутоиммунных процессов в СОДПК при целиакии со структурными и микроциркуляторными изменениями в фундальных отделах СОЖ. При этом, при целиакии возможно наличие как АИГ и ЛГ, которые демонстрируют улучшение на БГД, так и специфического ХГ, который, по-видимому, задействует другие иммуноопосредованные или иные механизмы, не связанные с экспозицией глютена.

Измерение уровня пепсиногена-1 (ПГ1), пепсиногена-2 (ПГ2) и их соотношения ПГ1/ПГ2 является средством неинвазивной диагностики атрофического гастрита и индикатором функционального состояния СОЖ. Однако точность тестов на пепсиноген для выявления рака желудка и даже атрофии СОЖ недостаточна, и в настоящее время, они рекомендованы в качестве скрининга для определения лиц, подлежащих эндоскопическому исследованию с последующей гистологической оценкой гастробиоптатов [283]. На уровень сывороточных пепсиногенов влияют возраст, пол, патофизиологический статус СОЖ и инфекция *H. pylori* [219, 220, 224, 225]. Как и ожидалось, пепсиноген 1(ПГ1), пепсиноген 2 (ПГ2) и соотношение ПГ1/ПГ2 показали обратную корреляционную связь с атрофией фундального отдела СОЖ ($p<0,05$), таким образом, снижение ПГ1, ПГ2 и их соотношения повышало риск обнаружения атрофии СОЖ. Кроме этого, нами был проведен корреляционный анализ с морфометрическими показателями, характеризующими структурные перестройки в СОЖ. В группе 2 мы получили прямую корреляционную связь с длиной желез ($r=0,682$; $p=0,021$). В исследованиях Е.А. Лосик и других (2018 г.), также отмечается, что укорочение длины желез является преатрофическим признаком [209, 282].

Несмотря на то, что средний уровень ПГ1, ПГ2 и показателя ПГ1/ПГ2 был одинаковым в группах, сниженные уровни ПГ1 и ПГ2 и низкое их соотношение были обнаружены у одного пациента из группы 1, повышение уровня пепсиногена-1 было отмечено у одного пациента из группы 2 и у трех из группы 3, а повышение уровня пепсиногена-2 у двух детей из группы 3. Таким образом, среди функциональных особенностей ХГ при целиакии, выявлено отсутствие повышения продукции пепсиногена-2 у детей в группе 1, в сравнении с группой ХГД (0,0%, 8,8%; $P_{1,3}= 0,019$).

Исследования последних лет, проведенные среди взрослых, показали недостаточную чувствительность и специфичность неинвазивных маркеров атрофического гастрита. Отмечают ограниченность возможностей Гастропанели при слабо выраженной атрофии СОЖ [284]. Как уже обсуждалось ранее, для ранних стадий АИГ не характерна атрофия СОЖ, что особенно актуально у детей [206, 207, 209, 191,

282]. Согласно нашим данным, определение ПГ1, ПГ2 и их соотношения также не оказалось достаточно эффективным методом для определения атрофии СОЖ у детей с целиакией.

При проведении морфометрического анализа слизистой оболочки фундального отдела желудка нами был проведен подсчет количества париетальных клеток в единице площади измерения при помощи программы Морфология 5,0. Было показано, что среднее количество париетальных клеток на площадь измерения в слизистой оболочке дна желудка было достоверно ниже у детей с впервые выявленной целиакией в сравнении с ХГД (33,21±21,4 и 52,30±21,25; P=0,041), а у детей, получающих БГД, не отличалось от показателей в группе ХГД.

Средний уровень антител к ПКЖ и фактору Кастла не отличался в группах, однако, повышенный уровень аутоантител к СОЖ не был обнаружен у детей, получающих БГД, что было статистически значимым по отношению к группам 1 и 3 (12,1%, 0,0%, 10,1%; $P_{1,2}$=0,006; $P_{1,3}$= 0,800; $P_{2,3}$=0,012). Кроме того, корреляционный анализ показателей количества антител к tTG-IgG и антител к фактору Кастла (r =0,483, p=0,002) и ПКЖ (r=0,376, p=0,027) выявил умеренную прямую корреляционную зависимость в группе 1. Кроме того, выявлена значительная обратная взаимосвязь между уровнем антител к фактору Кастла и содержанием гемоглобина в группе 1 (r=-0,529 p=0,006) и уровнем антител к ПКЖ (r=-0,578 p=0,003), что не было обнаружено в группах 2 и 3.

Данные результаты ставят перед нами вопрос о влияние БГД на продукцию аутоантител к СОЖ. Имеются данные, что у детей с целиакией и инсулин-зависимым сахарным диабетом 1 типа БГД предотвращает риск задержки роста и ведет к улучшению метаболического контроля диабета. Помимо этого, БГД оказывает профилактический эффект на сосудистые осложнения диабета. При плохом комплаенсе БГД у пациентов этой группы остеопения и нарушения остеогенеза встречаются чаще, соответственно, БГД и оптимизация гликемического контроля играют важную роль в предотвращении остеопенического статуса, вызванного кластеризацией этих двух хронических заболеваний [15-18, 29-35]. Более того, согласно ис-

следованиям последних лет, БГД показала эффективность в снижении титра антител к щитовидной желез и улучшении течения заболевания у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, не страдающих целиакией [181, 285, 286]. Имеются данные о влиянии безглютеновой диеты на антиовариальные и антиспермальные аутоантитела при целиакии [100, 287]. Таким образом, БГД является эффективной сама по себе, независимо от наличия целиакии [210, 219, 283, 288]. В то же время БГД более эффективна на ранних стадиях аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1 типа, не отменяя полностью течения данных заболеваний [289]. Учитывая, что большинство детей с впервые выявленной целиакией в нашем исследовании страдало неатрофическим ХГ, можно говорить о ранней стадии АИГ у подавляющего большинства участников исследования. На ранних стадиях сочетанной аутоиммунной патологии БГД показала наибольшую эффективность. Таким образом, учитывая отсутствие аутоантител к СОЖ в группе 2, выявленные корреляционные взаимосвязи с антителами к Ttg-IgG, наличие выявленного подобного эффекта с наиболее изученными при целиакии ассоциированными антитиреоидными антителами можно предположить, что антитела к ПКЖ являются глютензависимыми.

С целью определения факторов риска АИГ у детей с целиакией мы выполнили многомерный корреляционно-регрессионный анализ, который позволил выявить ряд значимых критериев для верификации АИГ у детей с целиакией: наличие типичных симптомов целиакии, 3 и более лет до момента постановки диагноза; сопутствующий аутоиммунный тиреоидит; сопутствующий сахарный диабет 1 типа; отягощенная наследственность по аутоиммунной патологии; болезненность в эпигастральной области при осмотре; наличие диспепсических жалоб и тощаковых болей в животе; обложенность языка белым налетом; увеличение размеров щитовидной железы пальпаторно или по данным ультразвукового исследования; выраженная лимфоцитарная инфильтрация при гистологическом исследовании СОЖ в фундальном отделе, наличие очаговой деструкции желез, атрофии желез, наличие нейтрофильной инфильтрации любой степени выраженности в фундальном отделе СОЖ, наличие атрофии желез и фиброза стромы антрального отдела СОЖ; выра-

женная степень атрофии СОДПК и наличие HLA-DQ8 гаплотипа. Каждому выявленному признаку присваивается 1 балл. Пороговой диагностической суммой баллов является 9. При сумме баллов ≥ 9 определяется высокая вероятность АИГ, при сумме баллов <9, согласно, разработанному алгоритму, определение аутоантител к СОЖ не показано.

Анамнестические данные, такие как наличие сахарного диабета 1 типа и аутоиммунного тиреоидита (P=0,000) оказались значимыми факторами. Это согласуется с литературными данными о повышенном риске самой целиакии [15-18, 29-35] и АИГ [23, 191, 204, 206, 273] при наследственной отягощенности по АИТ и сахарном диабете 1 типа. Закономерно значимым оказалось и наличие отягощенной наследственности по АИЗ в целом, так как явление кластеризации АИЗ в следствие наличия общих патогенетических механизмов развития, в том числе генетических, не вызывает сомнений [16, 17, 30, 33]. Длительность течения целиакии до назначения БГД, очевидно, является фактором риска, повышающим коморбидность АИЗ. Показано, что хороший комплаес БГД приводит к снижению титров специфических антител других АИЗ [15-18, 29-35]. Среди значимых клинических симптомов определены: наличие диспепсических жалоб, тощаковые боли в животе, болезненность при пальпации в эпигастральной области, обложенность языка белым налетом (неспецифический косвенный симптом поражения желудка). Если ХГ при целиакии оказался «молчаливым», то АИГ при целиакии, сопровождается типичным для ХГ синдромом функциональной диспепсии, что согласуется с данными M. Carabotti с соавторами (2017 г.) [193]. Морфологические признаки атрофии и преатрофии в фундальных отделах СОЖ и сопутствующее АИГ поражение антрального отдела желудка, ожидаемо, оказались значимыми критериями АИГ у детей с целиакией [191, 206, 209, 282, 290, 291].

ВЫВОДЫ

1. Хронический гастрит у детей с целиакией в отличие от детей только с ХГД значимо чаще характеризуется как хронический неактивный гастрит ($P_{1,3}$=0,040) с преимущественным поражением фундального отдела желудка, развитием структурных перестроек преатрофического характера (фиброз стромы в СО тела $P_{1,3}$=0,007 и в СО дна $P_{1,3}$=0,000; углублением желудочных ямок, укорочением длины желез, снижением количества париетальных клеток) и отсутствием гиперпродукции пепсиногена-1 ($P_{1,3}$=0,019); доминированием в клинической картине симптомов мальабсорбции при отсутствии диспепсических жалоб ($P_{1,3}$=0,021). Коморбидность ХГ и целиакии чаще сочетается с патологией эндокринной ($P_{1,3}$=0,015) и нервной систем ($P_{1,3}$=0,019); характеризуется наличием отягощенного наследственного анамнеза по аутоиммунным заболеваниям (P=0,030) и анамнеза беременности (P=0,002), сокращением сроков грудного вскармливания (P=0,010).
2. Среди этиологических факторов ХГ, таких как инфекция *H. pylori,* аутоиммунное поражение, ассоциированное с аутоантителами к СОЖ, дуоденогастральный рефлюкс, отличий в группе детей с целиакией, не получающих БГД, и группе детей с ХГД выявлено не было. У детей с целиакией, находящихся на БГД, этиологического фактора ХГ, связанного с повышением уровня аутоантител к СОЖ, выявлено не было в отличие от детей с целиакией, не получающих БГД и детей с ХГД (12,1%, 0,0%, 10,1%; $P_{1,2}$=0,006; $P_{1,3}$= 0,800; $P_{2,3}$=0,012).
3. У детей с целиакией в отличие от группы с ХГД структурные перестройки в фундальном отделе желудка связаны как с повышением аутоантител к СОЖ, так и с повышением антител к tTG и атрофическими изменениями СОДПК. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем антител к tTG и уровнем антител к H^+/K^+АТФазе ПКЖ (r=0,376; p=0,027) и уровнем антител к фактору Кастла (r =0,483; p=0,002).

4. В СОЖ у детей с целиакией, соблюдающих БГД в течение одного года и более, в отличие от детей с целиакией, не соблюдающих БГД, реже наблюдаются преатрофические изменения в виде фиброза стромы антрального ($P_{1,2}$=0,016) и фундальных отделов ($P_{1,2}$=0,000), реже встречается умеренный отек фундального отдела ($P_{1,2}$=0,027) и эрозии антрального отдела СОЖ ($P_{1,2}$=0,005); ХГ характеризуется хроническим неактивным фундальным гастритом ($P_{1,2}$=0,020); клиническая картина ХГ латентная: диспепсия ($P_{1,2}$=0,023) и боли в животе ($P_{1,2}$=0,001) чаще отсутствуют, не характерны симптомы мальабсорбции, коморбидность со стороны ЛОР-органов ($P_{1,2}$=0,021) и опорно-двигательного аппарата встречаются реже ($P_{1,2}$=0,030).
5. Применение разработанного нами вероятностного метода диагностики аутоиммунного гастрита у детей с целиакией, базирующегося на наиболее информативных факторах риска и признаках заболевания, позволяет осуществлять раннюю диагностику аутоиммунного гастрита у детей с целиакией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с целиакией рекомендован забор не только биоптатов СОДПК, но и СОЖ с целью диагностики ХГ, так как клинико-эндоскопическая картина ХГ у детей с целиакией является стертой.
2. Для детей с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету, рекомендуется проводить гистологическое исследование слизистой оболочки дна желудка, поскольку оно является более информативным в этой группе детей.
3. Детям с целиакией, являющимися носителями удвоенной копии *HLA-DQ*02*, рекомендуется проводить контрольное исследование СОДПК не ранее чем через однин год БГД, так как у них выявлена ассоциация с более выраженными атрофическими изменениями в сравнении с детьми с целиакией с другими генотипами.
4. У детей с целиакией следует проводить балльную оценку таких критериев, как наличие симптомов целиакии до момента постановки диагноза три и более лет; сопутствующий аутоиммунный тиреоидит; сопутствующий сахарный диабет 1 типа; отягощенная наследственность по аутоиммунной патологии; болезненность в эпигастральной области при пальпации; наличие диспепсических жалоб и тощаковых болей в животе; обложенность языка белым налетом; увеличение размеров щитовидной железы пальпаторно или по данным ультразвукового исследования; выраженность лимфоцитарной инфильтрации в фундальном отделе СОЖ при гистологическом исследовании, наличие очаговой деструкция желез, атрофия желез, наличие нейтрофильной инфильтрации любой степени выраженности в фундальном отделе СОЖ, атрофия желез и фиброз стромы антрального отдела СОЖ, атрофия СОДПК и наличие *HLA-DQ8* гаплотипа. Каждому выявленному критерию присваивается 1 балл, а сумма баллов ≥9 определяет высокую степень риска аутоиммунного гастрита. Применение вероятностного метода с учетом данных факторов риска позволяет осуществлять раннюю диагностику аутоиммунного гастрита у детей с целиакией.
5. Безглютеновая диета рекомендована для лечения аутоиммунного гастрита.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - атрофический гастрит

АИГ - аутоиммунный гастрит

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БГД - безглютеновая диета

БЭН - белково-энергетическая недостаточность

ДПГ - деамидированные пептиды глиадина

ИЭЛ - интраэпителиальные лимфоциты

ЛГ - лимфоцитарный гастрит

ПКЖ - париетальные клетки желудка

СОДПК - слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки

СОЖ - слизистая оболочка желудка

ХАГ - хронический активный гастрит

ХГ - хронический гастрит

ХГД - хронический гастродуоденит

ХНГ - хронический неактивный гастрит

H^+/K^+АТФаза - водородно-калиевая аденозинтрифосфатаза

H.pylori- Helicobacter pylori

HLA - человеческий лейкоцитарный антиген

tTG - тканевая трансглутаминаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease / S.Husby, S.Koletzko, IR.Korponay-Szabj, ML.Mearin, A.Phillips, R.Shamir, R.Troncone, K.Giersiepen, D.Branski, C.Catassi, M.Lelgeman, M.Mäki, C.Ribes-Koninckx, A.Ventura, KP.Zimmer // JPGN - 2012. – №54(1). – P.136 160.
2. Болезни кишечника у детей: в 2 т. / С.В.Бельмер, А.Ю. Разумовский, А.И.Хавкин, М.О.Ревнова и др. – М.: Медпрактика – М, 2018. – 211-307 с.
3. Ревнова, М.О. Целиакия как аутоиммунное заболевание / М.О.Ревнова, Н.С.Шаповалова // Вопросы детской диетологии. – 2015. – №13(3). – С.33-39.
4. Камалова, А.А. Глютен-ассоциированные заболевания: современные данные /, А.Р.Шакирова, М.Г.Афраймович // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т.14. – №4. – С.42-48.
5. Безглютеновая диета в терапии внекишечных форм непереносимости глютена / И.А.Бавыкина, В.И.Попов, А.А.Звягин, Д.В.Бавыкин // Вопросы питания. – 2020. – Т.89. – № 2. – 21-27 с.
6. Звягин, А.А. Нецелеакийная неаллергическая чувствительность к глютену /, И.А.Бавыкина, А.В.Губанова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 6. – С.147-151.
7. Прогностическое значение выявления генетических гаплотипов DQ2 и DQ8 в установлении типа непереносимости глютена. сборник статей / А.А.Звягин, И.А.Бавыкина., Е.И.Погорелова, О.А.Панина, В.П.Новикова, Т.В.Косенкова; под ред. В.П. Новиковой, Т.В.Косенковой - Санкт-Петербург: 2016. – 58-65 с.
8. Звягин, А.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену / А.А.Звягин, И.А.Бавыкина //Вопросы детской диетологии. – 2015. Т. 13. № 1. С. 37-41.

9. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects / N.Taraghikhah, S.Ashtari, Asri, NB.Shahbazkhani, D.Al-Dulaimi, M.Rostami-Nejad, M.Rezaei-Tavirani, MR.Razzaghi and MR.Zali // BMC Gastroenterol / 2020. – №20:258.
10. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых / Л.Б.Лазебник, Е.И.Ткаченко, Л.С.Орешко, С.И.Ситкин, А.А.Карпов, В.И.Немцов, М.Ф.Осипенко, В.Г.Радченко, Е.Д.Федоров, О.И.Медведева, П.В.Селиверстов, Е.А.Соловьева, А.А.Шабанова, М.С.Журавлева // ЭиКГ. – 2015 - №5 - с.117.
11. Камалова, А.А. Эволюция подходов к диагностике и терапии целиакии / А.А.Камалова, М.О.Пирогова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6. – Вып.3. – с.40-48.
12. Celiac disease / M.Fried, GR.Corazza [et al.] // World Gastroenterology Organisation Global Guidelines - 2012. – №25.
13. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report // JF.Ludvigsson, L.Agreus, C.Ciacci, [et al.] // Gut. – 2016. – №65(8). – P.1242-1251.
14. Jericho, H. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children // H.Jericho, S.Guandalini // Nutrients. – 2018. – №10(6). – P.755.
15. Liu, E. High Incidence of Celiac Disease in a Long-term Study of Adolescents With Susceptibility Genotypes / E.Liu, F.Dong, AE.Barón, [et al.] // Gastroenterology - 2017. – №152(6). – P.1329-1336.
16. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies / JA.Tye-Din, HJ.Galipeau, D.Agardh, [et al.] // Front Pediatr. – 2018. – №6. – P.350.
17. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes / P.Laurikka, S.Nurminen, L.Kivelä, K.Kurppa // Nutrients. – 2018. – 10(8). – P.1015.
18. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review / K.C.Donaghue, G.Ambler, Hn.Phelan, S.Twigg, M.E.Craig // Pediatrics. – 2015. – №136(1). – P.172-176.

19. Pavlovic, M. Screening of celiac disease in Down syndrome - Old and new dilemmas / M.Pavlovic, K.Berenji, M.Bukurov // World J Clin Cases. – 2017. – №5(7). – P.264-269.
20. Frost, AR. Serological screening forcoeliac disease in adults with Turner's syndrome: preva-lence and clinical significance of endomysium antibody pos-itivity / AR.Frost, MM. Band, GS. Conway // Eur J Endocrinol – 2009. –№160. – P.675-9.
21. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. Coeliac EU Cluster. Project Epidemiology / K.Mustalahti, C.Catassi, A.Reunanen, E.Fabiani, M.Heier, [et al.] // Ann Med. – 2010. – №42(8). – P.587-595.
22. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Metanalysis / P.Singh, A.Arora, TA.Strand [et al] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – №16 – P.823-836.
23. Krzewska, A. Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents / A.Krzewska, I.Ben-Skowronek // Biomed Res Int. – 2016.
24. Catassi, C. The New Epidemiology of Celiac Disease / C.Catassi, S.Gatti, A.Fasano // JPGN - 2014. – №59(1). – P.7-9.
25. Catassi, C. World perspective and celiac disease epidemiology / C.Catassi, S.Gatti, E.Lionetti // Dig. Dis. – 2015. – №33 - P.141-146.
26. Prevalence of celiac disease in at risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study / A.Fasano, I.Berti, T.Gerarduzzi, [et al.] // Arch Intern Med. – 2003. – №163(3). – P.286-292.
27. Prevalence of coeliac disease in healthy blood donors: a study from north India / R.Kochhar, S.Dachdev, A.Aggarwal, [et al] // Dig Liver Dis - 2012. – №44. – P.530-2.
28. The Phenotype of Celiac Disease Has Low Concordance between Siblings, Despite a Similar Distribution of HLA Haplotypes / S.Kauma, K.Kaukinen, H.Huhtala, L.Kivelä, [et al.] // Nutrients. – 2019. – №11(2). – P.479.
29. Verma, A.K. Validation of a novel single-drop rapid human leukocyte antigen DQ2/-DQ8 typing method to identify subjects susceptible to celiac disease / A.K.Verma, [et

al.] // JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology - Vol.2. – №6. – P.311 316.

30. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study / A.Rubio-Tapia, CT.Van Dyke, BD.Lahr, [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – №6(9). – P.983-987.
31. Association of Gluten Intake During the First 5 Years of Life With Incidence of Celiac Disease Autoimmunity and Celiac Disease Among Children at Increased Risk / C.Andrén Aronsson, HS.Lee, EM.Hård Af Segerstad, [et al.] // JAMA. – 2019. – №322(6). – P.514-523.
32. Autoantibodies in the Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease / XB.Yu, M.Uhde, PH.Green, A.Alaedini // Nutrients. – 2018. – №10(8). – P.1123.
33. Celiac disease: a comprehensive current review / G.Caio, U.Volta, A.Sapone, [et al.] // BMC Med. – 2019. –№17(1). – P.142.
34. Lebwohl, B. Symptoms Prompting Interest in Celiac Disease and the Gluten-Free Diet: Analysis of Internet Search Term Data/ B. Lebwohl, E. J. Yom-Tov// Med Internet Res. – 2019. – №21(4):e13082.
35. Diagnosing Celiac Disease: Towards Wide-Scale Screening and Serology-Based Criteria? / A.Popp, L.Kivelä, V.Fuchs, K.Kurppa // Gastroenterol Res Pract. – 2019. – №2019:2916024.
36. Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases / M.Passali, K.Josefsen, JL.Frederiksen, JC.Antvorskov // Nutrients. – 2020. – 12(8). – P.2316.
37. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity / GJ. Kahaly, L. Frommer, D. Schuppan // Nutrients. – 2018. – №10(7). – P. 814.
38. Pediatric Celiac Disease: Follow-Up in the Spotlight/ F.Valitutti, CM. Trovato, M.Montuori, S.Cucchiara// Adv Nutr. – 2017. – №8(2). – P.356-361.
39. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis / A1.Roy, M1.Laszkowska, J2.Sundström, B1.Lebwohl, PH1.Green, O3.Kämpe, JF1.Ludvigsson // Thyroid. –2016. – №26(7). – P.880-90.

40. Frequency of autoimmune thyroiditis in children with Celiac disease and effect of gluten free diet / J.Rasheed, R.Hassan, M.Khalid, F.Zafar Pak // J Med Sci. – 2020. – №36(6). –P.1280-1284.
41. Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: A case-control study / S. Bibbò, GM.Pes, P.Usai-Satta, [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – №96(47). P.8562.
42. Lerner, A. Gut-thyroid axis and celiac disease/ A.Lerner, P.Jeremias, T.Matthias // Endocr Connect. –2017. – 6(4). - P.R52-R58.
43. Kyritsi, EM. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence / EM.Kyritsi, C.Kanaka-Gantenbein // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. –№11. – P.543.
44. Tuhan, H. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis / H.Tuhan, S.Işık, A.Abacı // Turk Pediatri Ars. – 2016. – №51(2). – P.100-105.
45. Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review / R.Minelli, F.Gaiani, S.Kayali, [et al.] // Acta Biomed. – 2018. – №89(9-S). – P.11-16.
46. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis / Y.Du, LF.Shan, ZZ.Cao, JC.Feng, Y.Cheng // Oncotarget. – 2017/ -№9(4). – P.5387-5396.
47. Prevalence of celiac disease in Saudi children with Down syndrome: A retrospective study / F.AlRuwaily, HA.Kattan, AM.AlMehaidib, W.AlDekhail.// Int J Pediatr Adolesc Med. – 2017.– №4(2). – P.51-53.
48. De Sanctis, V. Autoimmune diseases in Turner syndrome: an overview / V.De Sanctis, D.Khater // Acta Biomed. – 2019. – №90(3). – P.341-344.
49. Coeliac disease in Williams syndrome / A1.Giannotti, G.Tiberio, M.Castro, F.Virgilii, F.Colistro, F.Ferretti, MC.Digilio, M.Gambarara, Dallapiccola // Med Genet. – 2001. – №38(11). – P.767-768.
50. Celiac disease markers in patients with liver diseases: a single center large scale screening study/ P.Drastich, E.Honsová, A.Lodererová, [et al.] // World J Gastroenterol - 2012. – №.18(43). – P.6255-6262.

51. Celiac Disease and Liver Disorders: From Putative Pathogenesis to Clinical Implications / I.Hoffmanová, D.Sánchez, L.Tučková, H.Tlaskalová-Hogenová // Nutrients. – 2018. – №10(7). – P.892.
52. Narciso-Schiavon, JL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases / JL.Narciso-Schiavon, LL.Schiavon // World J Gastroenterol. – 2017. – №23(5). – P.776-791.
53. Rubio-Tapia, A. The Liver and Celiac Disease / A.Rubio-Tapia, JA.Murray // Clin Liver Dis. – 2019. – №23(2). –.P.167-176.
54. Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders / M.Valvano, S.Longo, G.Stefanelli, G.Frieri, A Viscido, G Latella // Nutrients. – 2020. – №12(4) - P.940.
55. Early diagnosis of celiac disease in IgA deficient children: contribution of a point-of-care test / F.Bienvenu, SI.Anghel, C.Besson Duvanel, [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2014. – №14. – P.186.
56. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression / PCA.Dubois, G.Trynka, L.Franke, [et al.] // Nat Genet. – 2010. – №42(4). – P.295-302.
57. Бавыкина, И.А. Распространенность гаплотипов hla- системы у детей с непереносимостью глютена в воронежской области / И.А.Бавыкина, А.А.Звягин // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2015. – Т. 18. – № 3. – С. 59-62.
58. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis / J.Bajor, Z.Szakács, N.Farkas, [et al.] // PLoS One. – 2019. №14(2). – P.e0212329.
59. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease / L M.Almeida, L.Gandolfi, R.Pratesi, R H.Uenishi, FC de Almeida, N.Selleski and Y K de Medeiros Nóbrega // Autoimmune Diseases. –2016. – №6.
60. HLA-DQ2 and -DQ8 genotype frequency in Syrian celiac disease children: HLA-DQ relative risks evaluation / H.Murad, B.Jazairi, I.Khansaa, D. Olabi, L.Khouri // BMC Gastroenterol. – 2018. – №18(1). P.70.

61. Replication of Celiac Disease UK Genome-Wide Association Study Results in a US Population / CP.Garner, JA.Murray, YC.Ding, Z.Tien, DA van Heel, [et al.] // Hum Mol Genet. – 2009. – №18(21). – P.4219-4222.
62. Identification of Non-HLA Genes Associated with Celiac Disease and Country-Specific Differences in a Large, International Pediatric Cohort / A.Sharma, X. Liu, D. Hadley, [et al.] //PLoS One. – 2016 - №11(3). – P.e0152476.
63. Different binding motifs of the celiac disease-associated HLA molecules DQ2.5, DQ2.2, and DQ7.5 revealed by relative quantitative proteomics of endogenous peptide repertoires / E.Bergseng, S.Dorum, O.Magnus, A.Nielsen, M.Nielsen, S.Nygard, S.Buus, GA de Souza, LM.Sollid // Immunogenetics. – 2015. – №67. – P.73-84.
64. Carrier frequency of HLA-DQB1*02 allele in patients affected with celiac disease: A systematic review assessing the potential rationale of a targeted allelic genotyping as a first-line screening / D.Poddighe, C.Rebuffi, A.De Silvestri, C.Capittini // World J Gastroenterol - 2020 - №26(12). – P.1365-1381.
65. A molecular basis for the T cell response in HLA-DQ2.2 mediated celiac disease / YT.Ting, S.Dahal-Koirala, HSK.Kim, [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2020. – №117(6). – P.3063-3073.
66. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders/ A.Al-Toma1, U.Volta, R.Auricchio, G.Castillejo, DS.Sanders, C.Cellier, CJ.Mulder, KEA. Lundin // United European Gastroenterology Journal. – 2019. – №1-31.
67. Celiac disease: From pathophysiology to treatment / I.Parzanese, D.Qehajaj, F.Patrinicola [et al.] // WJGP. – 2017. – №8(2). – P.27-38.
68. Outcome of Referrals for Non-Responsive Celiac Disease in a Tertiary Center: Low Incidence of Refractory Celiac Disease in the Netherlands/ RLJ van Wanrooij, G.Bouma, HJ.Bontkes, [et al.] // Clin Transl Gastroenterol. – 2017. – №8(1):e218.
69. Lymphoma development and survival in refractory coeliac disease type II: Histological response as prognostic factor / P. Nijeboer, R van Wanrooij, T van Gils, [et al.] // United Eur Gastroenterol J. – 2017. – №5(2). – P./208-217.

70. Turner, JM. Diagnosis of Celiac Disease: asking a Bite Out of the Controversy /. JM.Turner // Dig Dis Sci. – 2018. – №63(6). – P.1384-1391.
71. Целиакия у детей: клинические аспекты, современные методы диагностики и лечения, диспансеризация / Учебно-методическое пособие для студентов // А.А.Камалова, С.Я.Волгина, Н.Г. Ларионова. – Казань, 2012.
72. Федеральные Клинические Рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с Целиакией/ Т.Э.Боровик, И.Н.Захарова, А.С.Потапов, С.В.Бельмер, А.И.Хавкин, М.О.Ревнова, Е.А.Корниенко, Ю.Г.Мухина, Ю.А.Дмитриева, Е.А.Рославцева, Е.А.Вишнева, Л.Р.Селимзянова. – Министерство здравоохранения РФ и союза педиатров, 2015. – С.22.
73. Камалова, А.А. Целиакия и задержка роста: в чем причина? / А.А.Камалова, А.Р.Шакирова, Г.А.Гарина // Практическая медицина. 2020. – Т. 18. № 4. С. 111-113.
74. Hematologic Manifestations in Celiac Disease-A Practical Review / DV.Balaban, A.Popp, F.Ionita Radu, M.Jinga // Medicina (Kaunas) - 2019. – №55(7). – P.373.
75. Yoosuf, S. Evolving Therapy for Celiac Disease / S. Yoosuf, GK. Makharia. // Front Pediatr - 2019. – №7. P.193.
76. Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease / SS.Mukewar, A.Sharma, A.Rubio-Tapia, [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2017. №112(6). –P.959-967.
77. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study / C.Cellier, G.Bouma, Tom van Gils, S.Khater, [et al.] // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2019. –№4(12).=- P.960-970.
78. Virta, LJ.Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults /, K.Kaukinen, P.Collin // Scand J Gastroenterol. – 2009. – №44(8). – P.933-938.
79. Rewers, M. Autoimmunity: Celiac disease in T1DM-the need to look long term / M.Rewers, GS.Eisenbarth // Nat Rev Endocrinol. – 2011. – №8(1). –. P.7-8.

80. Gluten-Sensitive Hypertransaminasemia in Celiac Disease: An Infrequent and Often Subclinical Finding / S.Korpimäki, K.Kaukinen, P.Collin, [et al.] //Am J Gastroenterol. – 2011. – №106(9). – P.1689-1696.
81. Sainsbury, A. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia / A.Sainsbury, DS. Sanders, AC.Ford // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – №34(1). . – P.33-40.
82. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms / S.Nardecchia, R.Auricchio, V.Discepolo, R.Troncone // Front Pediatr. – 2019. – №7. – P.56.
83. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation / A.Kylökäs, K.Kaukinen, H.Huhtala, P.Collin, M.Mäki, K.Kurppa // BMC Gastroenterol. – 2016. – №16(1). – P.76. doi:10.1186/s12876-016-0488-2.
84. Prevalence of markers of celiac disease in Colombian children with diabetes mellitus type 1./ CA.Velasco-Benítez, Á.Ruíz-Extremera, AM.Matallana-Rhoades, SC.Giraldo-Lora, CJ.Ortíz-Rivera // Colomb Med (Cali). – 2018. – №49(4). – P.273-279.
85. Targeted genotyping for the prediction of celiac disease autoimmunity development in patients with type 1 diabetes and their family members / MM.Leonard, S.Camhi, V.Kenyon, [et al.] // World J Diabetes. – 2019. – №10(3). – P.189-199.
86. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction / AJ.Naiyer, J.Shah, L.Hernandez, [et al.] // Thyroid - 2008. – №18. – P.1171-1178.
87. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested casecontrol study within prospective birth cohort / CR.Kahrs, K.Chuda, G.Tapia, [et al.] // BMJ. – 2019. – №364. – P.l231.
88. Risk factors for celiac disease / M.Sarno, V.Discepolo, R.Troncone, R.Auricchio // Ital J Pediatr. – 2015. – №41. – P.57.
89. Silvester, JA. Is autoimmunity infectious? The effect of gastrointestinal viral infections and vaccination on risk of celiac disease autoimmunity / JA.Silvester, DA.Leffler // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – №15. – P.703-5.

90. Microbes and Viruses Are Bugging the Gut in Celiac Disease. Are They Friends or Foes? / A.Lerner, M.Arleevskaya, A.Schmiedl, T.Matthias // Front Microbiol - 2017. – №8. – 1392.
91. Stene, L. Haas Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: A Longitudinal Study / L.Stene, M.Honeyman, E J.Hoffenberg // The American Journal of Gastroenterology 2006. – №101(10). P.2333-40.
92. Theethira, TG. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet/ TG.Theethira, M.Dennis, DA.Leffler // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. –2014. – №8(2). –№123-129.
93. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review / R.Martín-Masot, MT.Nestares, J.Diaz-Castro, [et al.] // Nutrients - 2019. – №11(11) - P.2557.
94. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis / S.Mahadev, M.Laszkowska, J.Sundström, [et al.] // Gastroenterology - 2018. – №.155(2). – P.374-382.e1.
95. Persistent Iron Deficiency Anemia in Patients with Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet / G.Stefanelli, A.Viscido, S.Longo, M.Magistroni, G.Latella / Nutrients - 2020. – №12(8). –P.2176.
96. Psychological Manifestations of Celiac Disease Autoimmunity in Young Children / LB.Smith, KF.Lynch, K.Kurppa, [et al.] // Pediatrics. – 2017. –139(3):e20162848.
97. Pengiran, T. Neurological complications of coeliac disease DSNA / T.Pengiran, A J.Wills // GKT Holmes Postgrad Med J. – 2002. – №78. – P.393-398.
98. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review / A.Taylor, KJ.Thomas Craig, [et al.] // Nutrients. – 2019. №11(2). – P.380.
99. Mechanisms of abnormal puberty in coeliac disease / G.Bona, D.Marinello, G.Oderda // Horm Res. –2002. – №57. – (Suppl. 2). – P.63-5.
100. К вопросу об аутоиммунном оофорите при целиакии у подростков и взрослых / В.П.Новикова, И.Э.Абдул-заде, Ю.А.Гуркин и др // Российский иммунологический журнал. – 2008. – №2(11). – 2-3. С.236-237.

101. Freeman, HJ. Malignancy in adult celiac disease / HJ.Freeman // World J Gastroenterol. –2009. – №15(13). –P.1581-1583.

102. Hozyasz, KK. Cancer in children with celiac disease. Gluten-sensitive enteropathy in a boy operated for Wilms tumour [Электронный ресурс] / KK.Hozyasz, A.Milanowski. – Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637777.

103. Advances in diagnosis and management of celiac disease / CP.Kelly, JC.Bai, E.Liu, DA.Leffler // Gastroenterology. – 2015. – №148(6). – P.1175-1186.

104. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease / A.Rubio-Tapia, ID.Hill, CP.Kelly, AH.Calderwood, JA.Murray // Am J Gastroenterol. 2013/ -№108(5). –P.656-677.

105. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology / JF. Ludvigsson, JC. Bai, F. Biagi, [et al.] // Gut. – 2014. – №63(8). –P.1210-1228.

106. Coeliac disease in infants: antibodies to deamidated gliadin peptide come first! / M.Arigliani, F.Rech Morassutti, M.Fabris, P.Melli, E.Tonutti, P.Cogo // Ital J Pediatr. – 2017. – №43(1). – P.70.

107. Leffler, DA. Update on Serologic Testing in Celiac Disease/ DA.Leffler, D.Schuppan // Am J Gastroenterol. – 2010. – №105(12). – P.2520-2524.

108. Diagnosis of celiac disease / B.Lebwohl, A.Rubio-Tapia, A.Assiri, [et al.] // Gastrointest Endosc Clin N Am. – 2012. – №22(4). P.661-677.

109. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis / JA.Silvester, S.Kurada, A.Szwajcer, CP. Kelly, DA.Leffler, DR.Duerksen / Gastroenterology. – 2017. – №153(3). – P.689-701.

110. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States / K.Pallav, H.Xu, DA.Leffler, T.Kabbani, CP.Kelly // J Gastroenterol Hepatol. – 2016. – №31(1). P.133-137.

111. Новикова, В.П. Внелабораторная диагностика целиакии / В.П. Новикова, Н.С. Шаповалова // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – №7(3). P.40-44. doi:10.17116/dokgastro2018703140.

112. Coeliac disease case finding and diet monitoring by point-of-care testing / IR.Korponay-Szabo, T.Raivio, K.Laurila, [et al.] // Aliment Pharmacol Ther - 2005. – №22. – P.729-37.

113. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity / U.Volta. G.Caio, E.Boschetti, [et al.] // Dig Liver Dis. – 2016. – №48(9). P.1018-1022.

114. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015) / I.Aziz, MF.Peerally, J-H.Barnes, [et al.] // Gut. – 2017. – №66(9). – P.1563-1572.

115. Schiepatti, A. Seronegative coeliac disease / A.Schiepatti, DS.Sanders, F.Biagi // Curr Opin Gastroenterol. – 2018/ - №34(3). – P.154-158.

116. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma / M.DeGaetani, CA.Tennyson, B.Lebwohl, [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2013. – №108(5). – P.647-653.

117. Dickey, W. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy / W. Dickey, D. Hughes // Am J Gastroenterol. – 2001. – №96(7). – P.2126-2128.

118. Diagnostic yield of endoscopic markers for celiac disease / DV.Balaban, A.Popp, F.Vasilescu, D.Haidautu, RM.Purcarea, M.Jinga // J Med Life. – 2015. – №8(4). P.452-457.

119. Oberhuber, G. Histopathology of celiac disease / G. Oberhuber// Biomed Pharmacother - 2000. – №54(7). – P.368-72.

120. Immunohistochemical CD3 staining detects additional patients with celiac disease / A.Mubarak, Victorien M Wolters, HJ.Roderick Houwen, Fiebo JW ten Kate // World J Gastroenterol/ - 2015. – №21(24). P.7553-7557.

121. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III / Michael N Marsh, Matt W Johnson, R.Kamran // Gastroenterol Hepatol Bed Bench - 2015. – №8(2). P.99-109.

122. Шаповалова, Н.С. Неивазивные биомаркеры: цитруллин и интестинальные белки как инструмент диагностики и контроля повреждения слизистой оболочки кишечника / Н.С.Шаповалова// Медицина: теория и практика. –2018. – №3(S). – С.44-48.

123. Non-invasive biomarkers for assessment of villous abnormalities in patients with coeliac disease and other enteropathies: An alternative to mucosal biopsies / A.Singh, A.Kumar Verma, D.Prasenjit, P.Shyam, D.Siddhartha Gupta, K.Lalit, A.Vineet, K.Govind Makharia. Gastroenterology - 2017. – №152(5). – P.264.

124. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children / AC.Vreugdenhil, VM.Wolters, MP.Adriaanse, AM.Van den Neucker, AA van Bijnen, R.Houwen, WA.Buurman // Scand J Gastroenterol. – 2011. – №46. – P.1435-1441.

125. Касаткина, Е. Н. Клинико-лабораторная характеристика различных форм целиакии в зависимости от генетических маркеров заболевания: автореферат дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: 14.01.08/ Елена Николаевна Касаткинаю - М., 2012.

126. Бавыкина, И.А. Нутритивный статус детей при длительной безглютеновой диете/ И.А.Бавыкина, А.А.Звягин // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10. – № 2. – С. 20-25.

127. Осложненная целиакия у 4-летнего ребенка с аллергической энтеропатией / Н.С.Шаповалова, М.О.Ревнова, В.П.Новикова, Т.В.Габрусская, Р.А.Насыров, О.Л.Красногорская, Е.Ю.Калинина, С.В.Лапин, В.И.Гусева / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №131(1). – Р.81-87.

128. Строгая приверженность к безглютеновой диете как способ профилактики нутритивных нарушений при непереносимости глютена / И.А.Бавыкина, А.А.Звягин, Д.В.Бавыкин, М.В.Перцева // Профилактическая медицина. – 2018. – Т.21. – № 2-2. – С.67.

129. Оценка нутритивного статуса пациентов с целиакией на фоне безглютеновой диеты / А.Р.Шакирова, А.А.Камалова, Ю.В.Малиновская, А.Р.Габдрахимова //

Сборник трудов. Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. – 2018. – С.352-353.

130. Семенова, Е.А. Аглютеновая диета: Преимущество и риски/ Е.А.Семенова, Л.С.Орешко, А.В.Шомин //Вестник Биомедицина и социология. – 2019. – Т. 4. – № 1. С.70-73.

131. Randomized clinical trial: Effective gluten degradation by Aspergillus niger-derived enzyme in a complex meal setting / J.König, S.Holster, MJ.Bruins, RJ.Brummer // Sci Rep. – 2017. – №7(1). – P.13100.

132. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial / DA.Leffler, CP.Kelly, PHR.Green, [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – №148(7). – P.1311-9.

133. McCarville, JL. BL-7010 demonstrates specific binding to gliadin and reduces gluten-associated pathology in a chronic mouse model of gliadin sensitivity / JL. McCarville, Y.Nisemblat, HJ.Galipeau, // PLoS One - 2014. – №9(11):e109972.

134. Matoori, S. Celiac disease: a challenging disease for pharmaceutical scientists / S.Matoori, G.Fuhrmann, JC.Leroux // Pharm Res. – 2013. – №30. – P.619-626.

135. Epitope-Specific Immunotherapy Targeting CD4-Positive T Cells in Celiac Disease: Safety, Pharmacokinetics, and Effects on Intestinal Histologyand Plasma Cytokines with Escalating Dose Regimens of Nexvax2 in a Randomized, DoubleBlind, Placebo-Controlled Phase 1 Study / AJM.Daveson, HC.Ee, JM.Andrews, [et al.] // EBioMedicine. – 2017. – №26. – P.78-90.

136. Effects of Lactobacillus plantarum and Lactobacillus paracasei on the Peripheral Immune Response in Children with Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial / Å.Håkansson, C A.Aronsson, C.Brundin, E.Oscarsson, G.Molin, D.Agardh.// Nutrients. – 2019. – №11. – P.1925.

137. Sipponen, P. Chronic gastritis / P.Sipponen, HI.Maaroos // Scand J Gastroenterol. – 2015. – 50(6). – P.657-667.

138. Новикова, В.П. Клинико-морфологические особенности Hp-неассоциированного хронического гастрита у пациентов разных возрастных групп / В.П.Новикова, С.В.Азанчевская, А.Н.Петровский // Ученые записки СПбГМУ им. И.П.Павлова. – 2008. – №4.

139. Этиологическая структура хронического гастрита у детей, больных ювенильным хроническим артритом / А.П.Листопадова, В.П.Новикова, А.Н.Петровский, И.Ю.Мельникова, Н.В.Слизовский, Т.В.Булгакова // Актуальные проблемы медицины. – 2014. – №24 (195).

140. Development and validation of quality of life instruments for chronic diseases-Chronic gastritis version 2 (QLICD-CG V2.0) / P.Quan, L.Yu, Z.Yang, P.Lei, C.Wan, Y.Chen // PLoS One. – 2018. – №13(11). – e0206280.

141. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer / FH.Wang, L.Shen, J.Li, [et al] // Cancer Commun (Lond). – 2019. – №39(1). P.10.

142. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma / M.Banks, D.Graham, M.Jansen, [et al] // Gut. – 2019. – №68(9). P.1545-1575.

143. Deep Convolutional Neural Network Based on Computed Tomography Images for the Preoperative Diagnosis of Occult Peritoneal Metastasis in Advanced Gastric Cancer / Z.Huang, D.Liu, X.Chen, D.He, P.Yu, B.Liu, B.Wu, J.Hu, B.Song // J Gastric Cancer. – 2019. – №19(1) P.1-48.

144. Prevalence and Predictors of Gastritis among Patients Attending Health Care Facilities in Jazan / S.Sn.Mahmoud, F.M.Gasmi, Y.O.Solan, F.A.Al Harbi, S.Ab.Al Harbi, T.A.Hum madi, E.A.Fiqiry, K.I.Matabi, Sa Matab // KSA International Journal of Preventive and Public Health Sciences. – 2016. – Vol.2. – Issue 1.

145. Azer, S.A. Gastritis / S.A.Azer, A.Hossein // StatPearls Publishing LLC - 2020. – Bookshelf ID: NBK544250 PMID: 31334970.

146. Звягина, Н.М. Современные представления о хроническом гастрите у детей / Н.М.Звягина, О.В.Антонов // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – №6.

147. Lee, Y.C. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis / Y.C.Lee, T.H.Chiang, C.K.Chou, [et al] // Gastroenterology. – 2016. №150(5) - P.1113-1124.e5.

148. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis / K.Sugano, J.Tack, E.J.Kuipers, [et al] // Gut. – 2015. – №64(9) - P.1353-1367.

149. Международные рекомендации по диагностике и лечению helicobacter pylori инфекции у детей и подростков (рекомендации ESPGHAN / NASPGHAN, пересмотр 2016 г.) / А.А.Камалова, И.М.Уразманова, А.А.Хафизова, И.И.Фаттахова // Практическая медицина. – 2019. – Т.17. – № 5. – С.219-227.

150. Childhood chronic gastritis and duodenitis: Role of altered sensory neuromediators / A.Islek, A.Yilmaz, G.O.Elpek, N.Erin // World J Gastroenterol. – 2016. – №22(37) — P.8349-8360.

151. Prevalence of Helicobacter pylori infection and identification of risk factors in rural and urban Beijing, China / H.Cheng, F.Hu, L.Zhang, G.Yang, J.Ma, J.Hu, [et al] // Helicobacter. – 2009. №14. – P.128-133.

152. Infections with Helicobacter pylori and challenges encountered in Africa / S.Smith, M.Fowora, R.Pellicano // World J Gastroenterol. – 2019. №25(25). P.3183-3195.

153. Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer / J.Y.Park, D.Forman, L.A.Waskito, Y.Yamaoka, J.E.Crabtree // Toxins (Basel). – 2018. №10(4). – P.163.

154. Helicobacter pylori infections in Ethiopia; prevalence and associated factors: a systematic review and meta-analysis / A.Melese, C.Genet, B.Zeleke, T.Andualem // BMC Gastroenterol. – 2019. – №19(1). – P.8.

155. Quaglia, N.C. Helicobacter pylori: A foodborne pathogen? / N.C.Quaglia, A.Dambrosio // World J Gastroenterol. – 2018. – №24(31). – P.3472-3487.

156. Prevalence, clinical and endoscopic predictors of Helicobacter pylori infection in an urban population / J.G.Smith, W.Li, R.S.Rosson //Conn Med 2009. – №73. – P.133-137.

157. Salih, B.A. Helicobacter pylori infection in developing countries: the burden for how long? / B.A.Salih // Saudi J Gastroenterol. – 2009. – №15(3) - P.201-207.

158. Dramatic changes in the prevalence of Helicobacter pylori infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia / M.A.Tkachenko, N.Z.Zhannat, F.L.Erman, E.L.Blashenkova, S.V.Isachenko, O.B.Isachenko, [et al] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2007. – №45. – P.428-32.

159. Floch, P. Helicobacter pylori Strains and Gastric MALT Lymphoma / P.Floch, F.Mégraud, P.Lehours // Toxins (Basel). – 2017. – №9(4). – P.132.

160. Efficacy and Long-Term Safety of H. pylori Eradication for Gastric Cancer Prevention / J.M.Liou, Y.C.Lee, E.M.El-Omar, M.S.Wu // Cancers (Basel). – 2019. – №11(5) - P.593.

161. Novel Insights of Lymphomagenesis of Helicobacter pylori-Dependent Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma / S.H.Kuo, M.S.Wu, K.H.Yeh, [et al] // Cancers (Basel). – 2019. – №11(4) — P.547.

162. Clinical manifestations and epigenetic mechanisms of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and long-term follow-up following Helicobacter pylori eradication / Y.Song, K.Jiang, S.Su, B.Wang, G.Chen // Exp Ther Med. – 2018. №15(1). – P.553-561.

163. Moss, S.F. Helicobacter and gastric malignancies / S.F.Moss, P.Malfertheiner // Helicobacter. – 2007. – №12. – P.23-30.

164. Host pathogen interactions in Helicobacter pylori related gastric cancer / M.Chmiela, Z.Karwowska, W.Gonciarz, B.Allushi, P.Stączek // World J Gastroenterol. – 2017. – №23(9). – P.1521-1540.

165. Pediatric gastric cancer presenting with massive ascites / C.H.Lin, W.C.Lin, I.H.Lai, S.F.Wu, K.H.Wu, A.C.Chen // World J Gastroenterol. – 2015. – №21(11). – P.3409-3413.

166. ESPGHAN, NASPGHAN. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016) / N.L.Jones, S.Koletzko, K.Goodman, P.Bontems, S.Cadranel, T.Casswall, S.Czinn, B.D.Gold, J.Guarner, Y.Elitsur, M.Homan, N.Kalach, M.Kori, A.Madrazo, F.Megraud, A.Papadopoulou, M.Rowland; // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2017 - №64(6). – P.991 - 1003.

167. Drossman, D.A. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brin interaction / D.A.Drossman, W.L.Haster // Gastroenterology. – 2016. – №150(6). – P.1257-1261.

168. Association between Helicobacter pylori and gastrointestinal symptoms in children / M.B.Spee LAAMadderom, M.Pijpers, Y.Van Leeuwen, M.Y.Berger // Pediatrics. – 2010. №125. – P.651 69 // Pediatrics. – 2010. – №125(3). P.651 69.

169. Where are we today with Helicobacter pylori infection among healthy children in Saudi Arabia? / A.A.Al-Hussaini, A.N.Al Jurayyan, S.M.Bashir, D.Saudi.Alshahrani // J Gastroenterol. – 2019. – №25(5). – P.309-318.

170. Звягин А.А. Функциональная диспепсия и хронической гастрит у детей: оптимизации диагностики, лечения и реабилитации: док. мед. наук: 14.00.09 / Звягин Александр Алексеевич. – М., 2006.

171. Helicobacter pylori chronic gastritis updated Sydney grading in relation to endoscopic findings and H. pylori IgG antibody: diagnostic methods / Taha M.M.Hassan, S.I.Al Najjar, I.H.Al Zahrani, Fadi I.B.Alanazi, M.G.Alotibi // J Microsc Ultrastruct. – 2016. – №4(4). – P.167 - 174.

172. Hatakeyama, M. Malignant Helicobacter pylori-Associated Diseases: Gastric Cancer and MALT Lymphoma / M.Hatakeyama // Adv Exp Med Biol. – 2019. №1149. – P.135-149.

173. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant Helicobacter pylori vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / M.Zeng, X.H.Mao, J.X.Li, W.D.Tong, B.Wang, Y.J.Zhang, G.Guo, Z.J.Zhao, L.Li, D.L.Wu, D.S.Lu, Z.M.Tan, H.Y.Liang, C.Wu, D.H.Li, P.Luo, H.Zeng, W.J.Zhang, J.Y.Zhang, B.T.Guo, F.C.Zhu, Q.M.Zou // Lancet. – 2015. – №386(10002). – P.1457-1464.

174. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer / Y.Zhou, H.Y.Li, J.J.Zhang, X.Y.Chen, Z.Z.Ge, X.B.Li // World J Gastroenterol. – 2016. – №22(13). – P.3670 - 3678.

175. Genes involved in muscle contractility and nutrient signaling pathways within celiac disease risk loci show differential mRNA expression / C.Montén, AH.Gudjonsdottir, L.Browaldh, [et al].// BMC Med Genet. – 2015. –№16. – P.44.

176. Analysis of risks of gastric cancer by gastric mucosa among Indonesian ethnic groups / M.Miftahussurur, L.A.Waskito, A.F.Syam, [et al] // PLoS One. – 2019. – №14(5). – e0216670. – 2019.

177. Association between Dietary Salt Intake and Progression in the Gastric Precancerous Process / S.Thapa, L.A.Fischbach, R.Delongchamp, M.F.Faramawi, M.Orloff // Cancers (Basel). – 2019. №11(4). – P.467.

178. Noncoding Genomics in Gastric Cancer and the Gastric Precancerous Cascade: Pathogenesis and Biomarkers /, K.Saavedra, G.Carrasco-Avino, [et al] // Dis Markers. – 2015.

179. Ray-Offor, E. Helicobacter pylori and precancerous lesions of the stomach in a Nigerian Metropolis: A Cohort Study / E.Ray-Offor, C.C.Obiorah // Niger J Clin Pract. – 2018. – №21(3). – P. 375-379.

180. Liu, K.S. Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance / K.S.Liu, I.O.Wong, W.K.Leung // World J Gastroenterol. – 2016. – №22(3). – P.1311-1320.

181. VacA s1m1 genotype and cagA EPIYA-ABC pattern are predominant among Helicobacter pylori strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis / J.Atrisco Morales, V.I.Martínez Santos, A.Román Román, [et al] // J Med Microbiol. – 2018. – №67(3). – P.314 324.

182. Helicobacter pylori vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico / A.Román-Román, D.N.Martínez-Carrillo, J.Atrisco-Morales, [et al] // Gut Pathog. – 2017. №9. – P.18.

183. Systematic analysis of phosphotyrosine antibodies recognizing single phosphorylated EPIYA-motifs in CagA of East Asian-type Helicobacter pylori strains / J.Lind, S.Backert, R.Hoffmann, [et al] // BMC Microbiol. – 2016. №16(1). – P.201.

184. Diversification of the vacAs1m1 and vacAs2m2 Strains of Helicobacter pylori in Meriones unguiculatus / S.Mendoza-Elizalde, N.K.Arteaga-Resendiz, P.Valencia-Mayoral, [et al] // Front Microbiol. – 2016. №7. P.1758.

185. Talebi Bezmin Abadi, A. Role of dupA in virulence of Helicobacter pylori / A.Talebi Bezmin Abadi, G.Perez-Perez // World J Gastroenterol. – 2016. – №22(46). – P.10118-10123.

186. Ansari, S. Helicobacter pylori BabA in adaptation for gastric colonization / S.Ansari, Y.Yamaoka // World J Gastroenterol. – 2017. – №23(23). –P.4158-4169.

187. Low Rate of babA2 Genotype among Iranian Helicobacter pylori Clinical Isolates / M.Sohrabi, R.Khashei, M.Alizadeh, [et al] // J Clin Diagn Res. – 2017. №11(7). – P.32-36.

188. Helicobacter pylori vacA, cagA and iceA genotypes in dyspeptic patients from southwestern region, Saudi Arabia: distribution and association with clinical outcomes and histopathological changes / M.Akeel, A.Shehata, A.Elhafey, [et al] // BMC Gastroenterol. – 2019. – №19(1). – P.16.

189. Prevalence of Helicobacter pylori cagA and iceA Genes and Their Association with Gastrointestinal Diseases / Ashwak M.F.Abu-Taleb, R.S.Abdelattef, A.A.Abdel-Hady, [et al] // Int J Microbiol. – 2018.

190. Helicobacter pylori isolated from Iranian drinking water: vacA, cagA, iceA, oipA and babA2 genotype status and antimicrobial resistance properties / R.Ranjbar, F.Khamesipour, N.Jonaidi-Jafari, E.Rahimi // FEBS Open Bio. – 2016. – №6(5). – P.433-441.

191. Autoimmune atrophic gastritis: current perspectives / A.Minalyan, J.N.Benhammou, A.Artashesyan, M.S.Lewis, J.R.Pisegna // Clinical and Experimental Gastroenterology. – 2017. – Volume 2017 №10. – P.19-27.

192. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review / F.Cavalcoli, A.Zilli, D.Conte, S.Massironi // World J Gastroenterol. – 2017. – №23(4). – P.563-572.

193. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study / M.Carabotti, E.Lahner, G.Esposito, M.C.Sacchi, C.Severi, B.Annibale // Medicine (Baltimore). – 2017. – №96(1).

194. GeneCards Human Gene Database. – URL: http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ATP4A (дата обращения: 20.09.2019).

195. Новикова, В. П. Этиологические и морфофункциональные особенности хронического гастрита у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы: дис. канд. мед. наук: 14.00.47 / Новикова Валерия Павловна. – СПб., 2005.

196. Luminescent Immunoprecipitation System (LIPS) for Detection of Autoantibodies Against ATP4A and ATP4B Subunits of Gastric Proton Pump H+,K+-ATPase in Atrophic Body Gastritis Patients / E.Lahner, C.Brigatti, I.Marzinotto, [et al] // Clin Transl Gastroenterol. – 2017. – №8(1).

197. Zulfiqar, AA. Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy: a retrospective study / AA.Zulfiqar, E.Andres // J Med Life. – 2017. – №10(4). – P.250-253.

198. Phenotypic Expression of Autoimmunity in Children With Autoimmune Thyroid Disorders / T .Aversa, D.Corica, G.Zirilli, [et al] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – №10. – P.476.

199. Bliddal, S. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity / S.Bliddal, CH.Nielsen, U.Feldt-Rasmussen // F1000Res. – 2017. –№6. – P.1776.

200. Anti-thyroid antibodies, parietal cell antibodies and tissue transglutaminase antibodies in patients with autoimmune thyroid disease / O.Twito, Y.Shapiro, A.Golan-Cohen, Y.Dickstein, R.Ness-Abramof, M.Shapiro // Arch Med Sci. – 2018. – №14(3). – P.516-520.

201. Pan, X.F. Type 1 Diabetic Populations Have an Increased Prevalence of Parietal Cell Antibody: A Systematic Review and Meta-Analysis / X.F.Pan, J.Q.Gu, Z.Y.Shan // Medicine (Baltimore). – 2015. – №94(38).

202. Prevalence of Autoimmune Gastritis in Individuals Undergoing Medical Checkups in Japan / T.Notsu, K.Adachi, T.Mishiro, [et al] // Intern Med. – 2019. – №58(13). – P.1817-1823.

203. Intrinsic factor recognition promotes T helper 17/T helper 1 autoimmune gastric inflammation in patients with pernicious anemia / A.Troilo, A.Grassi, L.Petrone, [et al] // Oncotarget. – 2019. №10(30). – P.2921-2929.

204. Regulatory T Cells Control Th2-Dominant Murine Autoimmune Gastritis / J.Harakal, C.Rival, H.Qiao, K.S.Tung // J Immunol. – 2016. – №197(1). – P.27-41.

205. 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 / B.N.Parsons, U.Z.Ijaz, R.D'Amore, [et al] // PLoS Pathog. – 2017. – №13(11).

206. Kulnigg-Dabsch, S. Autoimmune gastritis. Autoimmungastritis / S.Kulnigg-Dabsch // Wien Med Wochenschr. – 2016. – №166. – P.424-430.

207. Autoimmune gastritis presenting as iron deficiency anemia in childhood / C.Gonçalves, M.E.Oliveira, A.M.Palha, A.Ferrão, A.Morais, A.I.Lopes // World J Gastroenterol. – 2014. – №20(42). P.15780-15786.

208. Gastric parietal cell antibodies, Helicobacter pylori infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany / Y.Zhang, M.N.Weck, B.Schöttker, D.Rothenbacher, H.Brenner // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2013. – №22(5). – P.821-826.

209. Лосик Е. А. Клинико-морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита: автореф. дис. кандидат наук: 14.01.28 / Лосик Екатерина Александровна. – М., 2018.

210. Волынец Г.В. Клинические и диагностические особенности и принципы терапии аутоиммунного гастрита у детей / Г.В.Волынец // Детская гастроэнтерология. – 2005. – № 3. – С.33-37.

211. Волынец Г. В. Патогенетическая характеристика и дифференцированная тактика лечения важнейших клинических форм хронического гастрита у детей: автореф. дис. доктора медицинских наук: 14.00.09 / Волынец, Галина Васильевна. – М., 2006.

212. Quach, D.T. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy according to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice / D.T.Quach, T.Hiyama // Clin Endosc. – 2019. – №52(4). P.321-327.

213. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: Recognizing Precursor Lesions for Appropriate Patient Evaluation / M.E.Pittman, L.Voltaggio, F.Bhaijee, S.A.Robertson, E.A.Montgomery // Am J Surg Pathol. – 2015 Dec. – №39(12). – P.1611-1620.

214. Methods of measuring gastric acid secretion / T.Ghosh, D.I.Lewis, A.T.Axon, S.M.Everett // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – №33(7). – P.768-781.

215. Rusak, E. Anti-parietal cell antibodies-diagnostic significance / E.Rusak, A.Chobot, A.Krzywicka, [et al] // Adv Med Sci. – 2016. – №61. – P.175-179.

216. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis / KI.Rodriguez-Castro, M.Franceschi, C.Miraglia, [et al.] // Acta Biomed. – 2018 - №89. – P.100-103.

217. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases / R.Tozzoli, G.Kodermaz, A.R.Perosa, M.Tampoia, A.Zucano, A.Antico, N.Bizzaro // Autoimmun. – 2010. – №10(2). – P.80-83.

218. Wang, R. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES) / R.Wang, X.Z.Chen // Sci Rep. – 2020. – №10(1). – P.4523.

219. Non-invasive method for the assessment of gastric acid secretion / C.Miraglia, F.Moccia, M.Russo, [et al] // Acta Biomed. – 2018. – №89(8-S). – P.53-57.

220. A non-invasive method for the diagnosis of upper GI diseases / A.Barchi, C.Miraglia, A.Violi, [et al] // Acta Biomed. – 2018. – №89(8-S). – P.40-43.

221. Changes with aging in gastric biomarkers levels and in biochemical factors associated with Helicobacter pylori infection in asymptomatic Chinese population / J.H.Shan, X.J.Bai, L.L.Han, Y.Yuan, X.F.Sun // World J Gastroenterol. – 2017. – №23(32). – P.5945 5953.

222. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study / Q.Cai, C.Zhu, Y.Yuan, [et al] // Gut. – 2019. – №68(9). – P.1576-1587.

223. Gastric Cancer as Preventable Disease / M.Rugge, R.M.Genta, F.Di Mario, E.N.El-Omar, H.B.El-Serag, M.Fassan, R.H.Hunt, E.J.Kuipers, P.Malfertheiner,

K.Sugano, D.Y.Graham // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – №15(12). – P.1833-184.

224. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence consensus report / P.Malfertheiner, [et al] // Gut. – 2017. – №66(1). P.1353 - 1356.

225. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis / X.Wang, L.Ling, S.Li, [et al] // Medicine (Baltimore). – 2016. №95(18).

226. Serum pepsinogens as a gastric cancer and gastritis biomarker in South and Southeast Asian populations / M.Miftahussurur, L.A.Waskito, H.Aftab, [et al] // PLoS One. – 2020. – №15(4).

227. Современный взгляд на коморбидность при целиакии: взаимосвязь морфологических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и формирования билиарной дисфункции / Л.С.Орешко, З.М.Цховребова, И.Г.Бакулин, М.И.Сафоев, Е.А.Семенова // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – № 7. – С. 52-58.

228. Особенности функциональных нарушений гастродуоденобилиарной системы у больных целиакией / Л.С.Орешко, С.И.Ситкин, П.В.Селиверстов, А.Ю.Орешко, Е.А.Соловьева, М.С.Журавлева, А.А.Карпов, А.А.Шабанова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 11 (123). – С. 50-56.

229. Lebwohl, B. The Coeliac Stomach: Gastritis in Patients with Coeliac Disease / B.Lebwohl, P.H.R.Green, R.M.Genta // Aliment Pharmacol Ther. – 2015. – №42(2). – P.180-187. doi:10.1111/apt.13249.

230. Орешко, Л.С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: док. мед. наук: 14.00.47 / Орешко Людмила Саварбековна. – СПб., 2009.

231. Subtypes of chronic gastritis in patients with celiac disease before and after gluten-free diet / D.Gabrieli, F.Ciccone, A.Capannolo, A.Viscido, G.Valerii, D.Serva, S.Necozione, G.Coletti, G.Calvisi, D.Melideo, G.Frieri, G.Latella // United European Gastroenterology Journal. – 2017. – №5(6). – P.805 810.

232. Орешко, Л.С. Сочетанная патология органов пищеварения у больных целиакией / Л.С. Орешко // Вестн. СПбГМА им.И.И. Мечникова. – 2006. – № 4. – С.100-110.

233. Lymphocytic gastritis in patients with celiac sprue or spruelike intestinal disease / R.Wolber, D.Owen, L.DelBuono, [et al] // Gastroenterology. – 1990. – №98. – P.310-315.

234. Lymphocytic gastritis-a rare disorder of the gastric mucosa / H.Muller, S.Rappel, H.Volkholz, [et al] // Pathologe. – 2001. – №22. – P.56-61.

235. Brown, I.S. Gastrointestinal pathology in celiac disease: a case series of 150 consecutive newly diagnosed patients / I.S.Brown, J.Smith, C.Rosty // Am J Clin Pathol. – 2012. – №138. – P.42-49.

236. The immunohistochemistry profile of lymphocytic gastritis in celiac disease and Helicobacter pylori infection: interplay between infection and inflammation / E.Broide, J.Sandbank, E.Scapa, [et al] // Mediators Inflamm. – 2017. – Vol.2007.

237. Lymphocytic gastritis in pediatric celiac disease / T.R.Bhatti, M.Jatla, R.Verma, [et al] // Pediatr Dev Pathol. – 2011. – №14. – P.280-283.

238. Lymphocytic gastritis and celiac disease in Indian children: evidence of a positive relation / K.K.Prasad, B.R.Thapa, S.Lal, [et al] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2008. – №47. – P.568 572.

239. WHO Child Growth Standards / M. de Onis, C.Garza, A.W.Onyango, R.Martorell // Acta Paediatrica Suppl. – 2006. – №450: 1. – P.101.

240. Трофологический статус и панкреатические ферменты / С. В.Бельмер, Е. В.Митина, Н. А.Анастасевич, Л. М.Карпина, Н. С.Сметанина //Лечащий врач. – 2012. – №1. – P.26-26.

241. Комаров, О.Н. Недостаточность питания у детей раннего возраста: патогенез, диагностика, диетическая коррекция / О.Н.Комаров А.И.Хавкин // Лечащий врач. Специальный выпуск. – 2014. – С.1-4.

242. Miller, S.A. A simple salting-out procedure for extracting DNA from human nucleated cells / S.A.Miller, D.Dykes, H.F.Polesky // Nucleic Acids Res. – 1988. – Vol.16. – P.1215.

243. Stolte, M. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment / M.Stolte, A.Meining // Canadian journal of gastroenterology - 2001. –15(9). –P.591-598.

244. Аруин, Л.Н. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.Н.Аруин, Л.Л.Капуллер, В. А.Исаков - М., 1998. – С.483.

245. Аруин, Л.Н. Новая классификация хронического гастрита. Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Рос. общ. патологоанатомов / Л.Н.Аруин, А.В.Кононов, С.И.Мозговой. – Самара, 2009. – Т. 1. – 5-8с.

246. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А.Ланг; пер.с. анг под ред. В.П.Леонова. – М.:Практическая Медицина, 2016. – 480 с.

247. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life / KM.Kemppainen, KF.Lynch, E.Liu, M.Lonnrot, V.Simell, T.Briese, [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2017. – №15. – 694-702.

248. Mode of delivery is not associated with celiac disease/ S.Dydensborg Sander, AV.Hansen, K A.Stordal, MN.Andersen, JA.Murray, S.Husby //Clin Epidemiol. – 2018. – №10. – P.23-32.

249. Cesarean section on the risk of celiac disease in the offspring: the teddy study / S.Koletzko, HS.Lee, A.Beyerlein, CA.Aronsson, M.Hummel, E. Liu, [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutri. – 2018. – №66. – P.417-424.

250. Lower prevalence of celiac disease and gluten-related disorders in persons living in Southern vs Northern Latitudes of the United States/ A.Unalp-Arida, CE.Ruhl, RS.Choung, TL.Brantner, JA.Murray. Gastroenterology// 2017. – №152. –P.1922-1932.

251. The association between socioeconomic status and the symptoms at diagnosis of celiac disease: a retrospective cohort study / A.Roy, S.Mehra, CP.Kelly, S.Tariq, K.Pallav, M.Dennis, [et al.] // Therap Adv Gastroenterol. – 2016. – №9. – P.495-502.

252. Environmental determinants of the diabetes in the young study: gluten consumption during late pregnancy and risk of celiac disease in the offspring: the TEDDY birth cohort / U.Uusitalo, HS.Lee, CA.Aronsson, [et al.] // Am J Clin Nutr. –2015 - №102. – P.1216-1221.

253. Celiac Disease Prevention / C.Meijer, R.Shamir, H.Szajewska, L.Mearin // Front Pediatr. –2018. – №6. – P.368.

254. Decreased risk of celiac disease in patients with Helicobacter pylori colonization / B.Lebwohl, MJ.Blaser, JF.Ludvigsson, [et al.] // Am J Epidemiol - 2013. – 178(12). – P.1721-1730.

255. Celiac disease and Helicobacter pylori infection in children: is there any association? / M.Narang, AS.Puri, S.Sachdeva, J.Singh, A.Kumar, RK.Saran.// J Gastroenterol Hepatol. – 2017. – №32. – P.1178-1182.

256. Helicobacter pylori infection and occurrence of celiac disease in subjects HLA-DQ2/DQ8 positive: a prospective study / MP.Dore, R.Salis, MF.Loria, V.Villanacci, G.Bassotti, GM.Pes // Helicobacter. – 2018. – №23. – P.12465.

257. The clinical characteristics of HLA genotype DQ 2.2 in a united states adult celiac disease population / R.Wu, S.Moleski, CA.Kistler, B.Colombe, A.Di Marino // Am J Gastroenterol. – 2014. – №109. –P.114.

258. The influence of HLA-DQ2 heterodimers on the clinical features and laboratory of patients with celiac disease / HH.Akar, M.Yildiz, E.Sevinc, S.Sokucu.// Nutr Hosp. – 2015. – №32(6). – P2594-2599.

259. Risk variation in celiac disease in a population from Southern Spain: evaluating the influence of the DQB1*02:02 allele frequency / CM.Cabrera, IM.Mendez-Lopez, A.Caballero // Scand J Gastroenterol. – 2018. –№53(3). – P266-272.

260. The clinical characteristics of HLA genotype DQ 2.2 in a united states adult celiac disease population / R.Wu, S.Moleski, CA.Kistler, B.Colombe, A.Di Marino // Am J Gastroenterol. – 2014. – №109. –P.S114.

261. Celiac disease prevalence and its HLA-genotypic profile in Egyptian patients with type 1 diabetes mellitus / MA.Mohammed, NM.Omar, AM.Shebl, AH.Mansour, E.Elmasry, G.Othman // Trends in Med Res. – 2014. –№9(2). – P.81-97.

262. Paediatricceliac patients carrying the HLA-DR7-DQ2 and HLA-DR3-DQ2 haplotypes display small clinical differences / JF.Delgado, MJ.Amengual, A.Veraguas, E.Rodriguez, MM.de Los Santos, MP.Guallarte. Acta Paediatr. – 2014. – №103(6). – P.238-242.

263. Clinical profiles, endoscopic and laboratory features and associated factors in patients with autoimmune gastritis./ I.Soykan, M.Yakut, O.Keskin, [et al.] // Digestion. –2012. – №86. – P.20-26.

264. Association of upper astrointestinal surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology and the British Association of Surgical OncologyGuidelines for the anagement of oesophageal and gastric cancer / WH.Allum, JM.Blazeby, SM.Griffin, [et al.] // Gut. – 2011. – №60. P.1449-1472.

265. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / С.В. Бельмер, А.Ю.Разумовский, А.И.Хавкин и др. М: Медпрактика-М, 2017. – 536 с.

266. Linear growth of children with celiac disease after the first two years on gluten-free diet: a controlled study / AT. Soliman, M.Laham, C.Jour, [et al.] // Acta Biomed. – 2019. – №90(8-S). P.20-27.

267. Anemia in Pediatric Celiac Disease: Association With Clinical and Histological Features and Response to Gluten-free Diet / T.Rajalahti, M.Repo, L.Kivelä, H.Huhtala, M.Mäki, K.Kaukinen, K.Lindfors,.K.Kurppa // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2017. – №64(1):e1-e6.

268. Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea / H.Abu Daya, B.Lebwohl, SK.Lewis, PH.Green // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2013 - №11. – P.1472-1477.

269. Neurophysiology of the "Celiac Brain": Disentangling Gut-Brain Connections / M.Pennisi, A.Bramanti, M.Cantone, G.Pennisi, R.Bella, G.Lanza // Front Neurosci. – 2017. – №11. – P.498.

270. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease / N.Zelnik, A.Pacht, R.Obeid, A.Lerner / Range of neurologic disorders in patients with celiac disease // Pediatrics. – 113(6). – P.1672-1676.

271. Labyrinthitis and Celiac Disease in Pediatric Age: A Possible Association? / I.Gambôa, P.Sousa, D.Delfim, N.Oliveira // Acute Otolaryngology online. – 2017. – Volume 7. – Issue 3. P.160.

272. Gluten-free diet may improve obstructive sleep apnea-related symptoms in children with celiac disease / A.Yerushalmy-Feler, R.Tauman, A.Derowe, E.Averbuch,

A.Ben-Tov, Y.Weintraub, D.Weiner, A.Amir, H.Moran-Lev, S.Cohen // BMC Pediatr. – 2018. – №18(1). – P.35.

273. Celiac Disease-Musculoskeletal Manifestations and Mechanisms in Children to Adults / HM.Zylberberg, B.Lebwohl, PHR.Green // Curr Osteoporos Rep. – 2018. – №16(6).P.754-762.

274. Hypertransaminasemia in Newly Diagnosed Pediatric Patients With Celiac Disease / GJ.Lee, B.Boyle, T.Ediger, I.Hill // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2016. – №63(3). – P.340-343.

275. Оптическая биопсия в диагностике изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / А.А.Шавров (мл.), Г. В.Волынец, А. А.Шавров, М. М.Венедиктова и др // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. – 2016. – № 1(118). – С. 19-23.

276. Efficacy of the Kyoto Classification of Gastritis in Identifying Patients at High Risk for Gastric Cancer / M.Sugimoto, H.Ban, H.Ichikawa, [et al.] // Intern Med. – 2017. – №56(6). – P.579-586.

277. Серологическое и морфометрическое обследование детей из группы риска по развитию атипичной формы / А.Н.Данилов, Д.А.Данилов, Ю.Ф.Лобанов, К.Г. Печкина // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-6. – С. 1143-1146;

278. Анциферова, О.В. Морфометрическая характеристика слизистой дистального отдела двенадцатиперстной кишки у детей при целиакии / О.В. Анциферова, Л.А.Решетник, С.С. Голубев // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2013. – №5.

279. Measuring Change In Small Intestinal Histology In Patients With Celiac Disease / Daniel C. Adelman, J.Murray, T.Wu , M.Mäki, P. Green, P.Ciarán // The American Journal of Gastroenterology. – 2018. – №113(3).

280. Genome-Wide Transcriptomic Analysis of Intestinal Mucosa in Celiac Disease Patients on a Gluten-Free Diet and Postgluten Challenge / V.Dotsenko, M.Oittinen, J.Taavela, [et al.] // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. – 2020. – №11(1). P.13-32.

281. Common Features of Patients With Autoimmune Atrophic Gastritis / E.Miceli, M.Vincenzo Lenti, D.Padula, C.M.Monti, M. Di Stefano, G.R.Corazza // 2012. – №10. – P.812- 814.

282. Сидоркин, А.О. Клинико-морфологические сопоставления при атрофическом гастрите у детей и взрослых: автореферат и диссертация по медицине:14.03.02/ Сидоркин Александр Олегович. – СПб., 2011.

283. Multicentric randomised study of Helicobacter pylori eradication and pepsinogen testing for prevention of gastric cancer mortality: the GISTAR study / M.Leja, JY.Park, R.Murillo, [et al.] // BMJ Open. – 2017. – №7(8) . – P.e016999.

284. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis / AG.McNicholl, M.Forné, J.Barrio, [et al] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2014. – №26(9). – P.941-948.

285. Characterization in Helicobacter pylori of a Nickel Transporter Essential for Colonization That Was Acquired during Evolution by Gastric Helicobacter Species / F.Fischer, M.Robbe-Saule, E.Turlin, [et al] // PLoS Pathog. – 2016. – №12(12).

286. Helicobacter pylori infection and esophageal adenocarcinoma: a review and a personal view / S.A.Polyzos, C.Zeglinas, F.Artemaki, [et al] // Ann Gastroenterol. – 2018. – №31(1). P.8-13.

287. Новикова, В.П. Целиакия и мужское бесплодие. Аутоиммунные механизмы взаимосвязи / В.П.Новикова, С.В.Лапин // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т. 16. – №2. – С.36 -41. doi: 10.20953/1727-5784-2018-2-36-41.

288. Kotelevets, SM. Screening, Monitoring, and Treatment of Precancerous Atrophic Gastritis in the Prospective Study for Seven Years / SM.Kotelevets, SA.Chekh / Asian Pac J Cancer Prev. – 2020. – №21(2). –P.331-336.

289. Protein signature characterizing Helicobacter pylori strains of patients with autoimmune atrophic gastritis, duodenal ulcer and gastric cancer / V.De Re, O.Repetto, S.Zanussi, [et al] // Infect Agent Cancer. – 2017. – №12. – P.22.

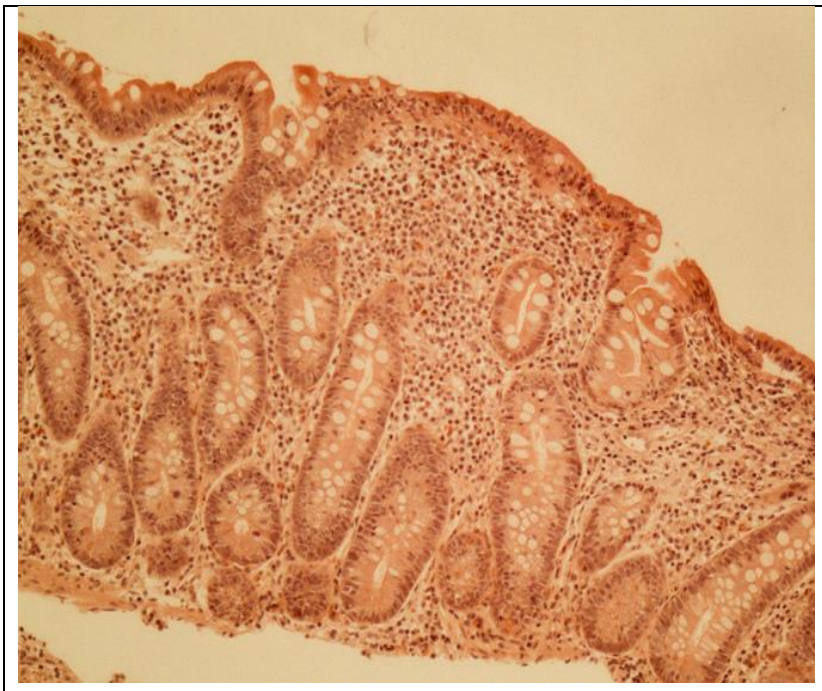
290. Krysiak, R. The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naive Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study / R.Krysiak, W.Szkróbka, B.Okopień // Clinical Trial Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2019. – №127(7). – P.417-422.

291. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet as Part of a Multi-disciplinary, Supported Lifestyle Intervention for Hashimoto's Thyroiditis / RD.Abbott, A.Sadowski, AG.Alt // Cureus. – 2019. –№11(4). – P.4556.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Гистологическая картина СОЖ и СОДПК в исследуемых группах

Гистологическая картина СОДПК у больных первой группы характеризовалась отчетливой лимфоплазмоцитарной инфильтрацией собственной пластинки; атрофией ворсинок различной степенью выраженности и их деформацией, утолщением, раздвоением; гиперплазией крипт; снижением количества бокаловидных клеток на поверхности ворсинок; увеличением интраэпителиальных лимфоцитов – ИЭЛ (или межэпителиальных лимфоцитов –ИЭЛ/МЭЛ) более 25 на 100 эпителиоцитов; снижением толщины СОДПК, что типично для целиакии. См. рисунок 1. Для группы 3 атрофия СОДПК была не характерна. В группе 2 гистологическая картина была схожей с группой контроля, где имелись признаки неатрофического дуоденита, как показано на рисунке 2, или наблюдались начальные признаки атрофии СОДПК, как показано на рисунках 2А и 2Б.

	Рисунок 1А. Окраска гемотоксилин и эозин, увеличение 100. Выраженная степень атрофии СОДПК: уплощение эпителия, ворсинки практически отсутствуют, значительная гипертрофия крипт и инфильтрация ИЭЛ.

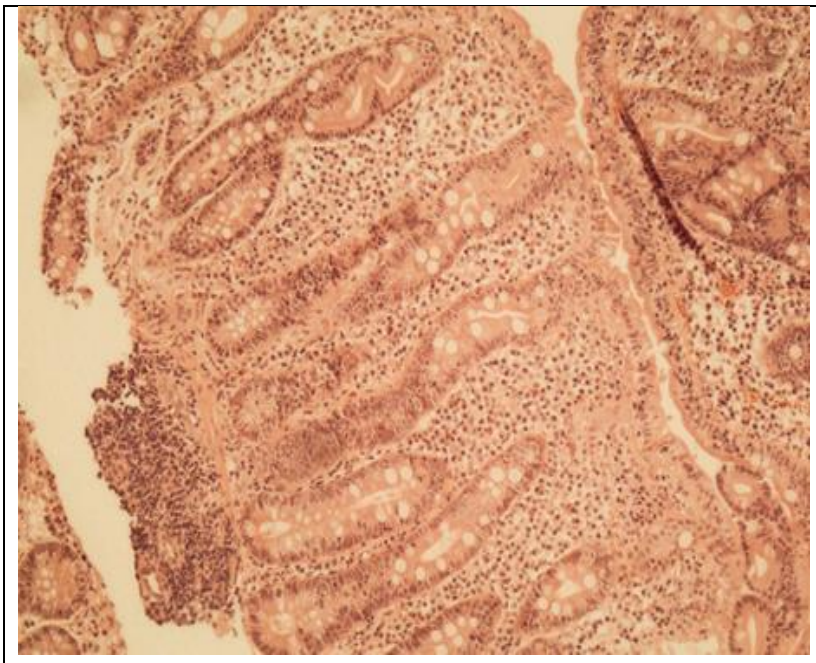
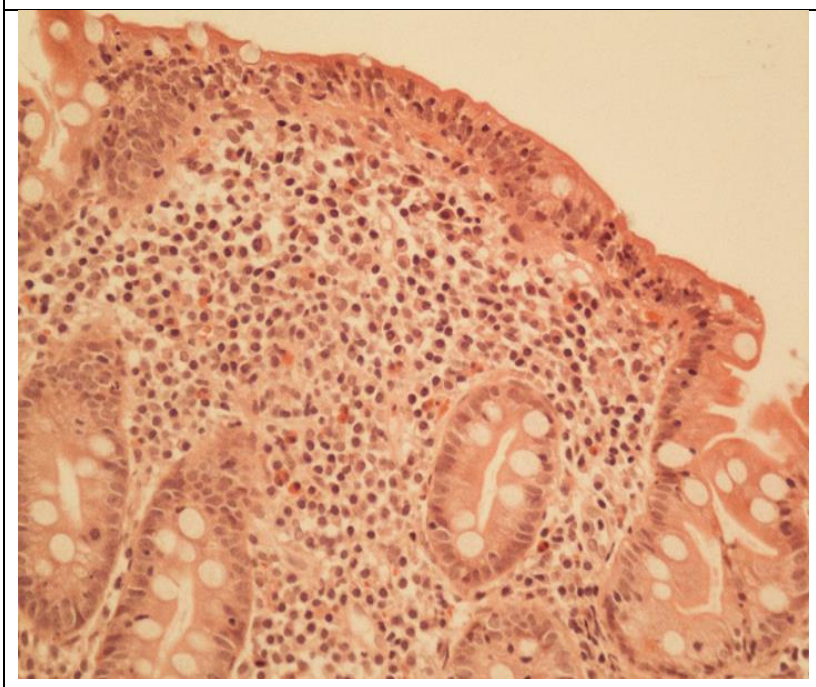
	Рисунок 1Б. Окраска гемотоксилин и эозин, увеличение 100. Выраженная степень атрофии СОДПК: уплощение эпителия, ворсинки отсутствуют, значительная гипертрофия крипт и инфильтрация ИЭЛ.
	Рисунок 1В. Окраска гемотоксилин и эозин, увеличение 200. Выраженная степень атрофии СОДПК

Рисунок 1 – Гистологическая картина СОДПК при целиакии, у детей, не получающих БГД (группа 1)

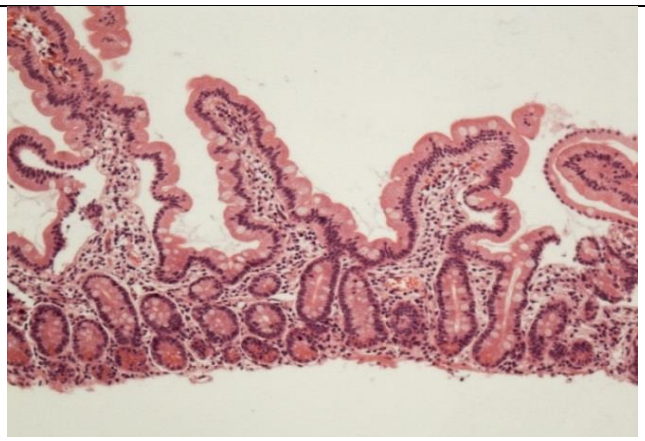
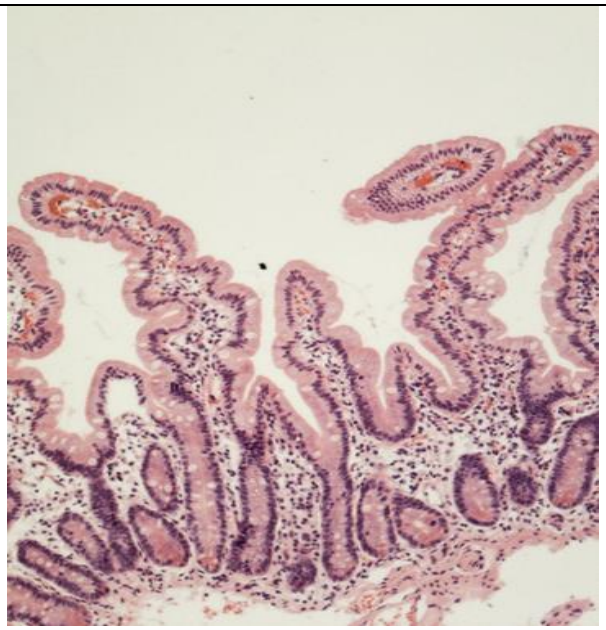
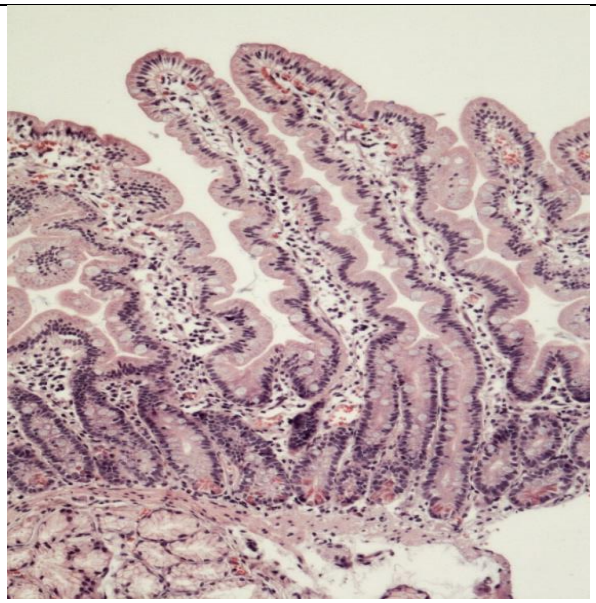
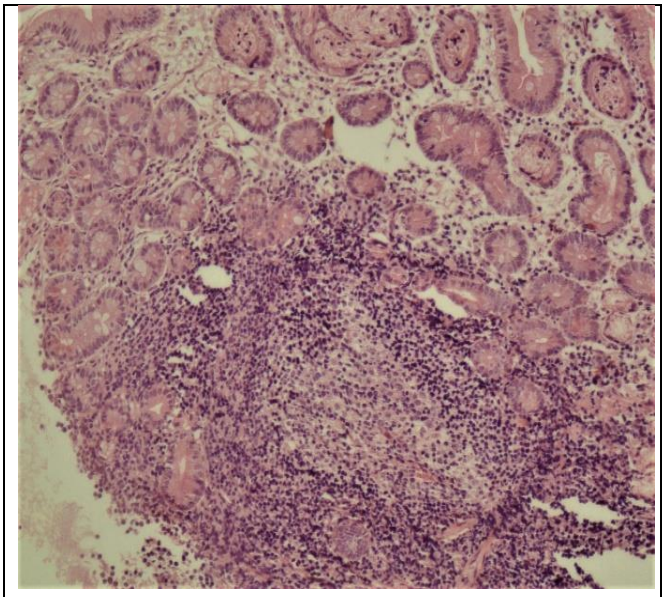
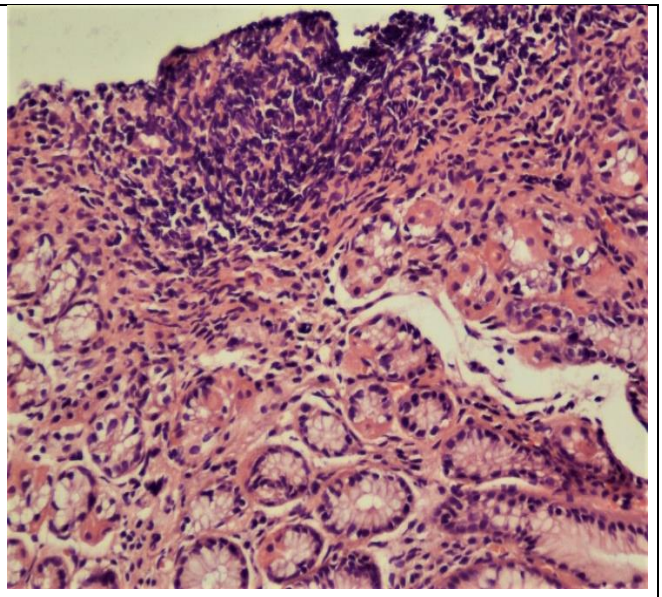
	Рисунок 2А. Окраска гемотоксилин и эозин, увеличение 100. Ворсинки неоднородно деформированы, слабо выраженная атрофия ворсинок, крипты умеренно углублены. ИЭЛ единичные.
	Рисунок 2Б Окраска гемотоксилин и эозин, увеличение 100. Слабо выраженная атрофия ворсинок, крипты умеренно углублены. ИЭЛ единичные.
	Рисунок 2В. Окраска гемотоксилин и эозин, увеличение 100. Атрофии ворсинок нет, крипты не углублены. ИЭЛ единичные.

Рисунок 2 – Гистологическая картина СОДПК у детей, соблюдающих БГД не менее 1 года (группа 2)

	Рисунок 3. Окраска гемотоксилин и эозин, увеличение 100. Атрофии ворсинок нет, крипты не углублены, ИЭЛ единичные.

Рисунок 3 – Гистологическая картина СОДПК без признаков атрофии (группа 3).

Микроциркулярные, лимфопролиферативные преатрофические и атрофические изменения в фундальных отделах СОЖ представлены на рисунке 4.

 4А) х100	 4Б) х100

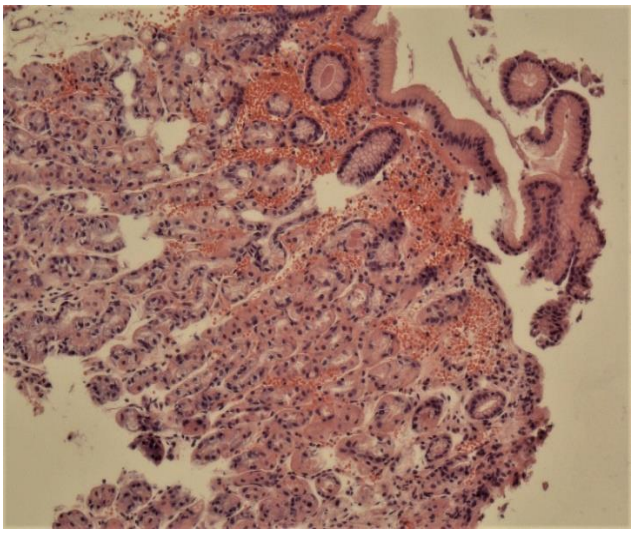
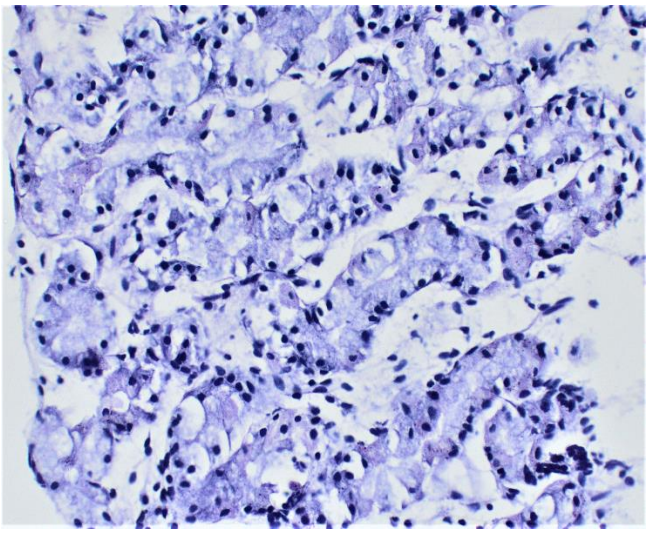
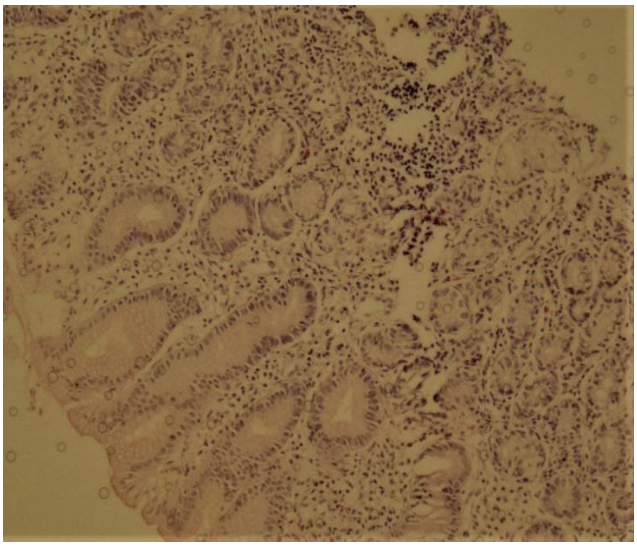
4В) х200 	4Г) х400 
4Д)х100 	4А) лимфоидный лилликул, 4Б) лимфоцитарный инфильтрат, 4В)нарушения микроциркуляции, 4Г) снижение количества париетальных клеток 4Д) лимфоцитарная инфильтрация и атрофия желез при АИТ

Рисунок 4 − Изменения в фундальных отделах СОЖ в 1 группе.

Окраска гемотоксилин и эозин.