

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Ожиганова Наталья Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННОГО ГАСТРИТА
В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ – РЕГИОНЕ С ВЫСОКОЙ
HELICOBACTER PYLORI-ИНФИЦИРОВАННОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Белковец Анна Владимировна

Новосибирск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	14
1.1 Аутоиммунный гастрит. Характеристика заболевания.	14
1.2 Этиологические факторы и патогенез.	16
1.3 Клинические особенности аутоиммунного гастрита.	17
1.4 Аутоиммунный гастрит и ассоциированные заболевания.	21
1.5 <i>Helicobacter pylori</i> и аутоиммунитет.	22
1.6 Диагностика аутоиммунного гастрита.	23
1.6.1 Гематологические нарушения.	23
1.6.2 Аутоантитела.	24
1.6.3 Серологические биомаркеры.	25
1.6.4 Генетические маркеры.	26
1.6.5 Эндоскопические и морфологические особенности.	28
1.7 Аутоиммунный гастрит и рак желудка.	30
1.8 Прогноз и наблюдение.	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	33
2.1 Общая характеристика и дизайн исследования.	33
2.1.1 Пациенты с аутоиммунным атрофическим гастритом.	33
2.1.2 Серологические фенотипы гастрита в клинической практике.	35
2.1.3 Случайная выборка жителей г. Новосибирска 45–69 лет.	36
2.2 Методы исследования.	37
2.2.1 Клинико-лабораторные методы.	37
2.2.2 Серологическое исследование «ГастроПанель».	41
2.2.3 Серологическое исследование «ГастроСкрин-3».	41
2.2.4 Диагностика <i>Helicobacter pylori</i> -инфекции.	42
2.2.5 Эндоскопическое и морфологическое исследование.	42
2.2.6 Методы молекулярно-генетического анализа.	43

2.2.7 Статистический анализ полученных результатов.	45
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	47
3.1 Клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп.	47
3.1.1 Гастроинтестинальные симптомы у пациентов с аутоиммунным гастритом и в контрольной группе.	48
3.1.2 Вредные привычки (курение, алкоголь).	49
3.1.3 Анализ родословной.	50
3.1.4 Сопутствующие заболевания.	51
3.1.5 Лабораторные исследования.	52
3.2 Серологическая диагностика биомаркеров атрофии «ГастроПанель».	56
3.2.1 Серологическая диагностика биомаркеров атрофии «ГастроСкрин-3». .	57
3.3 Эндоскопические и морфологические характеристики пациентов с аутоиммунным гастритом.	61
3.4 Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов.	63
3.5 Анализ однонуклеотидных полиморфизмов кандидатных генов.	71
3.6 Фенотипы гастрита в клинической группе жителей г. Новосибирска.	74
3.6.1 Частота аутоиммунного фенотипа гастрита в клинической практике и в случайной выборке жителей г. Новосибирска.	76
3.7 Клинический пример.	77
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	91
ВЫВОДЫ.	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	97
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	118
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Анкета участника исследования.	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Аутоиммунный гастрит (АИГ) представляет собой воспаление слизистой оболочки тела желудка с аутоиммунным механизмом развития, в результате которого развивается атрофия фундальных желез, гипо- и ахлоргидрия [83]. Функциональная недостаточность желез желудка приводит к развитию дефицитов, преимущественно железа и витамина В₁₂, что зачастую и обуславливает первые симптомы заболевания. Как и в случае с гастритом, ассоциированным с бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), воспалительные изменения при АИГ проходят стадии каскада Корреа, что в конечном итоге может привести к развитию аденокарциномы желудка [54]. Помимо этого, гипергастринемия, как следствие секреторной недостаточности, способствует гиперплазии энтерохромаффинных клеток с последующей трансформацией в карциноидную опухоль I типа [38].

Распространенность АИГ по разным источникам варьируется от 1 до 5 % [125; 139]. Однако данные эпидемиологических исследований ограничены, в том числе ввиду плохой выявляемости заболевания, отсутствия точных диагностических алгоритмов [18].

Частота АИГ в России при оценке серологических биомаркеров атрофии у 1 283 бессимптомных лиц составила 2,6 % [139]. Заболевание затрагивает все возрастные и расовые группы, однако чаще встречается у женщин, чем у мужчин (2:1) и в более старших возрастных группах [145].

Этиология АИГ, как и других аутоиммунных заболеваний, неизвестна. Сочетание генетических факторов и факторов окружающей среды представляется более вероятным. Роль *H. pylori* как возможного триггера АИГ продолжает активно изучаться. Исследования демонстрируют молекулярное сходство между β -субъединицей уреазы *H. pylori* и β -субъединицей желудочного протонного насоса, что может инициировать перекрестную иммунную реакцию и запускать

АИГ [44].

Согласно эпидемиологическим данным, в Сибирском регионе, включая Новосибирск, выявлена высокая распространенность *H. pylori*-инфекции, включая цитотоксический CagA+ штамм [6]. Известно, что риск развития рака желудка (РЖ) в большей степени зависит от стадии атрофического гастрита, типа метаплазии и площади замещения желудочного эпителия [18; 35; 112; 141]. По данным некоторых европейских исследований, для так называемого «чистого» АИГ (без *H. pylori* инфекции) более характерна псевдопилорическая метаплазия, проканцерогенный потенциал которой ниже, чем у кишечной метаплазии [83]. Эксперты Маастрихтского VI соглашения пришли к выводу, что тяжелая атрофия (стадия III-IV по системе Operative link for gastritis assessment (OLGA)) при гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, несет более высокий риск развития РЖ по сравнению с атрофией при АИГ [112].

Однако в условиях сопутствующей *H. pylori*-инфекции (с учетом разной цитотоксичности циркулирующих штаммов) морфологическая картина атрофии и ее прогрессирование могут быть иными. Изучение влияния *H. pylori* на развитие и течение АИГ, в том числе в Западной Сибири, является актуальной задачей.

Аутоиммунный гастрит длительно протекает бессимптомно и не имеет патогномоничных эндоскопических и морфологических признаков на ранних стадиях [21]. Зачастую гематологические нарушения на фоне дефицитов железа и/или витамина В₁₂, а также симптомы ассоциированных аутоиммунных заболеваний, особенно аутоиммунного тиреоидита (АИТ), служат причиной для обследования пациентов [32; 135]. Серологическая диагностика с определением таких биомаркеров, как пепсиноген I (ПГ I), соотношение ПГ I/ПГ II и гастрин-17 позволяет выявить аутоиммунный фенотип гастрита, в том числе на доклинических стадиях [149]. До настоящего времени в клинической практике широко использовалась финская тест-система «ГастроПанель», однако в силу дороговизны применение ее в качестве скрининга в России ограничено. Апробация и валидизация отечественных тест-систем, а также установление серологических диагностических критериев для определения аутоиммунного

фенотипа гастрита являются актуальными и перспективными для практического применения.

Несмотря на общность симптомов при АИГ, течение заболевания, скорость прогрессирования атрофии, развитие анемии и РЖ отличается у разных пациентов, что, вероятно, связано с влиянием генетических факторов. Поэтому молекулярно-генетические исследования полиморфизма генов-кандидатов не теряют своей актуальности и в настоящее время.

Степень разработанности темы диссертации

Аутоиммунный гастрит, особенно его неатрофическую стадию, распознают редко из-за скудности клинических признаков, поэтому диагноз ставится, как правило, на поздних стадиях. Сложно сделать выводы и о тенденциях распространенности АИГ из-за методологических проблем, включая исключение текущей или предыдущей коморбидности с *H. pylori*-инфекцией, которая, по некоторым данным, оказывает влияние на течение заболевания, а также на риск развития аденокарциномы желудка [145].

Аутоиммунный гастрит самостоятельно несет риски серьезных заболеваний, таких как нейроэндокринная опухоль (НЭО) I типа и тяжелая пернициозная анемия (ПА), что приводит к изменению параметров эритроцитов и это может послужить дополнительным диагностическим критерием. Исследования свойств эритроцитов у данной группы пациентов ранее не проводились. Существующие серологические маркеры АИГ порой не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, а морфологические исследования не всегда проводятся в соответствии с протоколами [128]. Внедрение так называемой серологической биопсии с использованием биомаркеров атрофии, объединенных в тест-панели, позволило расширить возможности диагностики и скрининга [155], однако пороговые значения для АИГ не определены. Генетическая предрасположенность к АИГ анализируется во многих исследованиях [99; 151], но результаты этих работ достаточно противоречивы и разнородны. Согласно вышеизложенному, были сформулированы цели и задачи

настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить клинические, лабораторные, генетические и морфологические особенности аутоиммунного гастрита в зависимости от *Helicobacter pylori*-инфекции у пациентов в Западной Сибири для оптимизации ранней диагностики и тактики ведения.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-anamнестические, лабораторные показатели обмена железа, витамин В₁₂, антитела к париетальным клеткам желудка (АПК) и внутреннему фактору (АВФ), тиреотропный гормон (ТТГ), вязкоупругие свойства эритроцитов, эндоскопические и морфологические особенности аутоиммунного гастрита в зависимости от *Helicobacter pylori*-инфекции с учетом цитотоксического CagA+ штамма у пациентов в Западной Сибири.

2. Определить уровни и серологические диагностические критерии желудочной атрофии у пациентов с аутоиммунным гастритом с использованием двух тест-систем («ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3»). Оценить частоту аутоиммунного гастрита в случайной выборке жителей г. Новосибирска 45–69 лет и в текущей клинической практике на основании установленных показателей биомаркеров атрофии (ПГ I, ПГ I/ПГ II и гастрин-17).

3. Изучить ассоциации полиморфизмов генов *IL1B* (rs16944), *TNF* (rs1800629), *TCN2* (rs9606756), *BACH2* (rs3757247) у пациентов с АИГ в Западной Сибири.

Научная новизна

В результате комплексного исследования была выявлена высокая распространенность инфекции бактерией *H. pylori* среди пациентов с АИГ в Западной Сибири (47 %), причем в 53 % выявлен цитотоксический CagA+ штамм.

Впервые в России проведено сравнение двух серологических тест-систем:

«ГастроПанель» (Биохит, Финляндия) и «ГастроСкрин-3» (Вектор Бест, Россия) среди пациентов с АИГ и контрольной группой. Исследование позволило определить серологические параметры биомаркеров атрофии для диагностики аутоиммунного варианта гастрита. Для тест-системы «ГастроПанель» они составили: ПГИ $\leq 10,1$ мкг/л и соотношение ПГИ/ПГII $\leq 1,3$, гастрин-17 $\geq 42,4$ пмоль/л. В тест-системе «ГастроСкрин-3» соответствующие значения составили: ПГИ $\leq 16,8$ мкг/л и соотношение ПГИ/ПГII $\leq 1,5$

На основании полученных диагностических критериев определена частота АИГ в текущей клинической практике – 2,6 % и в случайной выборке жителей г. Новосибирска 45–69 лет – 1,6 %.

Установлено, что пациенты с АИГ, инфицированные *H. pylori* чаще имеют анемию, чем лица без *H. pylori* (65,7 % против 34,3 %, $p = 0,011$). При этом дефицит витамина В₁₂ чаще встречается у пациентов с «чистым» АИГ в сравнении с инфицированными *H. pylori* (65,8 % против 34,2 %, $p = 0,007$).

Впервые в России проведено исследование электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов у пациентов с АИГ. Результаты показали, что у данной группы наблюдается снижение среднего диаметра клеток и уменьшение доли дискоцитарных форм, в то время как количество сфероцитарных и деформированных эритроцитов возрастает. Кроме того, у пациентов с АИГ, инфицированных *H. pylori*, отмечены более низкие значения амплитуды деформации, емкости мембран, дипольного момента и скорости движения клеток к электродам по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$).

Исследованы полиморфизмы генов *IL1B* (rs16944), *TNF* (rs1800629), *TCN2* (rs9606756), *BACH2* (rs3757247) при АИГ. Получены ассоциации генотипа GG гена *TNF* с дефицитом витамина В₁₂ (ОШ = 3,13; 95 % ДИ 1,11–8,82, $p = 0,042$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты проведенной работы продемонстрировали высокую инфицированность и влияние бактерии *H. pylori*, включая цитотоксический

CagA⁺ штамм, на некоторые показатели при АИГ, что подчеркивает необходимость проведения эрадикационной терапии у данной категории пациентов.

Больше половины пациентов с АИГ имеют различные сопутствующие аутоиммунные заболевания, значимые ассоциации определены для аутоиммунного тиреоидита, что обосновывает необходимость проведения диагностического поиска данной патологии.

Пациенты с АИГ чаще имеют II (умеренную) стадию атрофии по системе OLGA. Стадии III–IV по OLGA свидетельствуют о предшествующей инфекции *H. pylori*, приводящей к антральным атрофическим поражениям и повышают риск развития рака желудка.

Показана высокая значимость маркеров атрофии в выявлении АИГ, в том числе с использованием отечественных тест-систем, что оптимизирует диагностику данного заболевания.

Установлены диагностические критерии для серологической диагностики аутоиммунного фенотипа атрофического фундального гастрита.

Включение серологических и генетических параметров с учетом вклада наследственности и *H. pylori*-инфекции позволяет не только выявлять АИГ до развития вторичных изменений, но и стратифицировать пациентов по риску развития рака желудка.

Положения, выносимые на защиту

1. Аутоиммунный гастрит характеризуется частой коморбидностью с *H. pylori*-инфекцией (включая цитотоксический CagA⁺ штамм), малосимптомным клиническим течением и ассоциацией с другими аутоиммунными заболеваниями, особенно с аутоиммунным тиреоидитом. У пациентов с аутоиммунным гастритом, инфицированных *H. pylori*, чаще выявляется анемия и реже дефицит витамина В₁₂ в сравнении с *H. pylori*-негативными пациентами.

2. У пациентов с аутоиммунным гастритом показатели биомаркеров в исследуемых тест-панелях («ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3») различались,

однако соответствовали серологическим критериям выраженной фундальной атрофии. С помощью рассчитанных диагностических критериев аутоиммунного фенотипа гастрита определена частота аутоиммунного гастрита в случайной выборке жителей г. Новосибирска 45–69 лет и в текущей клинической практике.

3. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов отличаются у пациентов с аутоиммунным гастритом от здоровых лиц, а также в зависимости от наличия *H. pylori*-инфекции.

4. Установлены более высокие риски развития дефицита витамина В₁₂ среди носителей генотипа GG гена *TNF* и анемии при генотипе AG гена *TCN2*.

Степень достоверности

Проведенное исследование включало 73 пациента с верифицированным диагнозом аутоиммунного гастрита. Представленная выборка репрезентативна для оценки всех изучаемых параметров.

Мощность выборки рассчитывалась по формуле:

$$N_{\min} = 15,4 \times (p \times (1 - p) / W^2),$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По данной формуле минимальный объем выборки пациентов составил 71 человек.

Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным объемом выборки и применением современных методов, соответствующих международным стандартам качества на сертифицированном оборудовании. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета IBM SPSS Statistics (версия 13.0). Выводы, представленные в работе, хорошо обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными. Результаты исследования опубликованы в

реферируемых изданиях и не получили критических замечаний.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: Межрегиональном круглом столе «Совет экспертов по заболеваниям системы крови и кроветворных органов с целью улучшения выявления пациентов и своевременного начала терапии в практике врача-терапевта» (Москва, 2021); 28-й и 29-й Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2022, 2023); 26-м и 27-м Сибирском гастроэнтерологическом научном форуме «Новые рубежи гастроэнтерологии» (Новосибирск, 2022, 2023).

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном семинаре с участием лабораторий гастроэнтерологии, молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, профилактической медицины, неотложной терапии, клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических заболеваний, психологических и социальных проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) (Новосибирск, 2024).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику работы клиники НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Основные положения работы используются в учебном процессе учебного отдела НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН и на кафедре терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. По результатам диссертации написана и апробирована новая медицинская технология: «Особенности

аутоиммунного гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*-инфекцией», 2022 год. По результатам диссертации зарегистрирована база данных пациентов с аутоиммунным гастритом («Биомаркеры аутоиммунного атрофического гастрита (БААГ)», свидетельство № 2022621874 от 29.07.2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных и 7 статей в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей – в журналах категории К1, входящих в список изданий, распределенных по категориям К1, К2, К3, в том числе 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав материалов и методов, результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 166 источниками, из которых 153 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 22 таблиц и 9 рисунков.

Личный вклад автора

Автор принимал активное участие в разработке концепции и дизайна исследования, а также в создании и ведении базы данных. Лично занимался набором пациентов с аутоиммунным гастритом, а также анализом и интерпретацией полученных данных. Совместно с сотрудниками лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических

заболеваний проводились биохимические тесты. Статистическая обработка данных осуществлялась совместно с математиком НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, старшим научным сотрудником Л. В. Щербаковой. В соавторстве были написаны и опубликованы статьи в научных журналах, включенных в Перечень ВАК РФ, которые отражают ключевые результаты исследования, представленные в диссертации.

Автор выражает благодарность д-ру мед. наук, доценту Белковец Анне Владимировне, д-ру мед. наук, доценту Кручининой Маргарите Витальевне, д-ру мед. наук, профессору Максимова Владимиру Николаевичу, Щербаковой Лилии Валерьевне, д-ру биол. наук Полонской Яне Владимировне, д-ру мед. наук, профессору, чл.-корр. РАН Рагино Юлии Игоревне за неоценимую помощь в реализации данной работы.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Аутоиммунный гастрит. Характеристика заболевания

Аутоиммунный гастрит характеризуется воспалением, затрагивающим тело и дно желудка, и является непрерывно прогрессирующим и плохо диагностируемым заболеванием на сегодняшний день. Меньше столетия назад природа АИГ была неясна, и пациенты имели неблагоприятный прогноз. Долгое время болезнь называлась «пернициозная анемия» (некоторые авторы используют этот термин до сих пор), а связь этого состояния с желудком обнаружили только в 1870 г. при изучении ткани слизистой желудка на аутопсии [74]. Тяжелые гематологические нарушения и сопутствующие неврологические симптомы, но не жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), были основными проявлениями неизвестного на тот момент заболевания. В 1955 г. А. Todd смог определить некоторые химические особенности строения кобаламина, а в 1973 г. R. Woodward осуществил его синтез, после чего прогноз пациентов значительно улучшился [43]. Позже выяснилось, что помимо дефицитов железа, витамина В₁₂ и анемии, АИГ несет риски двух злокачественных новообразований (ЗНО) желудка – нейроэндокринной опухоли I типа и аденокарциномы. Причем риск развития последней связывают с одновременной или предшествующей инфекцией *H. pylori* [141].

На сегодняшний день накоплено немало данных о патогенезе, клиническом течении и последствиях АИГ. Несмотря на это, заболевание по-прежнему диагностируется на поздних стадиях при развитии анемии различного генеза и выраженной атрофии.

С учетом различий в методах диагностики распространенность АИГ варьируется от 0,1 % до 2 %. Популяционные исследования с применением верхней эндоскопии и биопсии обычно демонстрируют больший процент частоты АИГ (от 0,3 % до 2,7 %). Ретроспективный анализ биопсийного материала 41 245

пациентов в США определил АИГ в 1,1 % случаев [76].

В странах Азии, где последние годы активно занимаются скринингом рака желудка, распространенность АИГ на основании гистологической верификации составила 0,49 % (0,65 % у женщин и 0,40 % у мужчин) – в Японии [4] и 0,33 % (320 из 97 341) – в Китае [37].

В России проводилось два исследования, которые оценивали частоту АИГ на основании серологических маркеров атрофии с помощью тест-системы «ГастроПанель». Одно из них – в Центральной России (г. Санкт-Петербург) на 1 283 здоровых добровольцах, где распространенность АИГ составила 2,6 % [125]. Другое, более раннее, было проведено на случайной выборке жителей г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет, продемонстрировавшее высокую распространенность фундального атрофического гастрита (10,2 %), включая аутоиммунный фенотип (8,9 %) [13], что значительно превышает данные мировых исследований. Однако стоит учитывать, что на тот момент не были определены пороговые значения биомаркеров для серологической диагностики АИГ, что сказалось на разнице в результатах. Следует отметить, что распространенность АИГ варьируется и, вероятно, увеличивается, особенно в западных популяциях. Эта тенденция должна быть подтверждена дальнейшими хорошо спланированными популяционными исследованиями, исключая текущую или предшествующую коморбидность *H. pylori*. Таким образом, бремя АИГ сложно оценить должным образом, прежде всего из-за методологических проблем [141].

Аутоиммунный гастрит чаще встречается у женщин, чем у мужчин (2:1) [42; 51; 76]. Масштабное популяционное исследование в Великобритании при анализе 978 872 лиц с аутоиммунными заболеваниями продемонстрировало большее число случаев АИГ среди женщин (63,9 %), чем среди мужчин (36,1 %) [93].

Исследования также показывают, что у родственников пациентов первой степени родства с АИГ чаще выявляются аутоиммунные заболевания. Например, J. Juncà с соавт. обнаружили, что родственники пациентов с АИГ (n = 79) имеют

снижение сывороточного ППГ (22,7 %), гипергастринемию (16,5 %) и в 23,4 % случаев диагностически значимый титр АПК [60]. Недавний анализ Швейцарского реестра больных с аутоиммунными заболеваниями показал встречаемость пернициозной анемии у 3,6 % родственников пациентов, причем в 2 раза чаще у братьев или сестер [73].

Аутоиммунный гастрит является частью спектра аутоиммунных заболеваний, и его распространенность значительно выше у пациентов с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, особенно с тиреоидитом и сахарным диабетом 1 типа (СД1). Сообщается, что среди этих пациентов распространенность АИГ колеблется от 10 % до 40 % [32; 34; 84]. Результаты двух ретроспективных когортных исследований показали, что у 36–44 % пациентов с АИГ был выявлен АИТ [101; 133].

Таким образом, АИГ представляет собой социально значимое заболевание, чаще встречающееся у женщин, а также у лиц с другими аутоиммунными заболеваниями и несет риски развития не только тяжелой анемии, но и двух неопластических состояний. Распространенность АИГ недооценена и основывается на разных диагностических критериях.

1.2 Этиологические факторы и патогенез

Этиология «первичного» АИГ до сих пор не определена. Считается, что сложное взаимодействие генетических факторов и воздействия окружающей среды играет ключевую роль в этом процессе.

Патологический процесс аутоиммунитета связан с нарушением толерантности и развитием иммунных реакций против собственных тканей, что приводит к образованию аутоантигенов [45]. АИГ возникает в результате «первичной аутоиммунной реакции», направленной на париетальные клетки желудка. Топография аутоантигена-мишени ограничивает воспалительные поражения слизистой оболочки тела и дна желудка, реже из-за вариабельного дистального распространения собственных фундальных желез воспаление

распространяется и дистально на угловую вырезку [94].

Основная аутоантиген-мишень представлена H⁺/K⁺АТФазой протонной помпы желудка и ее α - и β -субъединицами, на которые воздействуют как аутоантитела к париетальным клеткам, так и аутореактивные Т-клетки. В результате чего запускается каскад иммунных реакций, приводящий к апоптозу париетальных клеток [94].

Еще в 1983 году М. Кауе с соавт. показали более высокое количество Т-лимфоцитов (Т-супрессоров и Т-хелперов) в биоптатах слизистой оболочки желудка (СОЖ) пациентов ПА в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,01$) [102].

Активация клеток CD4⁺ CD25⁺, которые выделяют такие цитокины, как TNF- α и IFN- γ , запускает механизм перфорин-опосредованной цитотоксичности и апоптоз через взаимодействие Fas-FasL. В одном из исследований *in vivo* было установлено, что клонированные Т-клетки, полученные из слизистой оболочки желудка (СОЖ) пациентов с аутоиммунным гастритом, в основном представляют собой Т-хелперы 1 типа (Th1), составляя 88 % от общего числа. Эти клетки преимущественно вырабатывают TNF и демонстрируют перфорин-опосредованную цитотоксичность в отношении антигенпрезентирующих клеток, а также способны индуцировать апоптоз в клетках-мишенях через лиганд Fas-Fas [82]. Эти данные согласуются с гипотезой о том, что повреждение СОЖ при АИГ опосредуется через гуморальные и клеточные механизмы.

Таким образом, *in vivo*, вероятнее всего, основная патогенетическая роль при АИГ может быть отведена аутореактивным Т-хелперам и цитотоксическим клеткам, активирующим провоспалительные цитокины, как предполагалось в предыдущих экспериментах *in vitro*. Однако точная причина распространения этих аутореактивных клонов неизвестна [33; 55; 165].

1.3 Клинические особенности аутоиммунного гастрита

Желудочно-кишечные проявления

Симптомы со стороны органов пищеварения у пациентов с АИГ не

являются ведущими и могут отсутствовать совсем на ранних стадиях заболевания. У некоторых пациентов могут наблюдаться проявления диспепсии в виде тяжести в желудке, раннего насыщения, эпигастральной боли, а также отрыжки, снижения аппетита и веса [161]. Предполагается, что симптомы диспепсии при АИГ могут быть следствием снижения секреции соляной кислоты и пепсина, в результате чего страдает моторно-эвакуаторная функция желудка [132]. Показано, что замедление эвакуации коррелирует с более высокими уровнями гастрина и тяжестью атрофии [23].

Ретроспективный когортный анализ 379 пациентов с АИГ выявил наличие постпрандиального дистресс-синдрома у 109 (60,2 %) пациентов. При этом симптомы диспепсии чаще встречались у более молодых (< 55 лет (ОШ 1,6; 95 % ДИ 1–2,5)), некурящих пациентов (ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,2–4,0) и без анемии (ОШ 3,1; 95 % ДИ 1,5–4,0) [161]. Схожие результаты получил Ç. Kalkan с соавт., разделивший в своем исследовании 355 пациентов с АИГ на две группы: моложе 65 лет (n = 236, средний возраст – 45,79 ± 10,51 года) и старше 65 лет (n = 119, средний возраст – 69,47 ± 5,027 года). Выяснилось, что симптомы диспепсии чаще беспокоили пациентов моложе 65 лет (36 против 200, p < 0,001) [100].

Развитие эрозивного эзофагита и пищевода Барретта встречается редко при данной патологии из-за гипоацидного состояния, однако пациенты могут испытывать симптомы рефлюкса [14]. Соляная кислота в желудке в норме способствует продвижению дуоденального содержимого, что уменьшает дуоденогастральный заброс [103]. Этот процесс нарушается при развитии атрофии СОЖ, поэтому при АИГ преобладают слабокислые и щелочные желчные рефлюксы [79; 130]. Например, в исследовании у 10 из 41 пациента с АИГ, по данным рН-импедансометрии, были обнаружены в подавляющем большинстве щелочные патологические рефлюксы [79].

Ретроспективный анализ клинических данных 2 243 пациентов с диагностическим титром АПК, показал, что симптомы изжоги беспокоят 65,45 % пациентов, что оказалось значимо выше, чем в контрольной группе – 7,25 % (p < 0,05) [21; 126].

Следствием гипо- и ахлоргидрии, являющейся проявлением атрофического АИГ, могут быть и симптомы вздутия, связанные с избыточным бактериальным ростом. Кроме того, пациенты с АИГ подвержены повышенному риску развития желудочно-кишечных инфекций [53].

Гастроэнтерологические симптомы в т. ч. могут быть следствием не самого АИГ, а сопутствующих аутоиммунных заболеваний, например, целиакии или воспалительных заболеваний кишечника [32; 64].

Гематологические проявления

Типичными гематологическими проявлениями АИГ являются железодефицитная анемия (ЖДА) на ранних – и пернициозная анемия – на поздних стадиях заболевания.

Железодефицитная анемия является ведущим гематологическим проявлением АИГ и встречающимся примерно у 50 % пациентов [42; 163]. Эпидемиологические исследования показали, что ЖДА при АИГ развивается значительно раньше, чем анемия, связанная с дефицитом витамина В₁₂, и может быть единственным признаком заболевания [163].

Для превращения трехвалентного железа (Fe^{3+}) в биодоступную двухвалентную форму (Fe^{2+}) требуется соляная кислота. Этот процесс нарушается при гипо- и ахлоргидрии, которые развиваются из-за аутоиммунного поражения секреторного аппарата желудка [30]. Кроме того, снижение усвоения железа может быть связано с дефицитом аскорбиновой кислоты, которая разрушается при увеличении рН желудочного сока [16].

Симптомы ЖДА варьируются от степени тяжести анемии и могут выражаться в повышенной утомляемости, снижении переносимости физических и умственных нагрузок, учащенном сердцебиении, одышке, головокружении [8]. Так называемый сидеропенический синдром включает дистрофию ногтевых пластин, алопецию, ангулярный хейлит, дизосмию и дисгевзию [39].

Многоцентровое обсервационное исследование 654 пациентов с недавно диагностированным АИГ выявило дефицит железа у 327 человек (57,8 %) [42]. Стоит обратить внимание, что у данной категории пациентов при обследовании

не выявляются другие причины железодефицита, а пероральные формы железа зачастую неэффективны [42; 144]. В исследовании С. Hershko с соавт. у 150 пациентов с ЖДА, рефрактерной к пероральному приему железа, в 27 % был выявлен АИГ [144].

В отличие от дефицита железа, дефицит витамина В₁₂ развивается более длительно и постепенно по мере истощения его запасов в печени. Этот процесс может занимать 5–10 лет от начала заболевания. Желудочная кислота и пепсин обеспечивают протеолиз белков, в результате которого высвобождается поступивший с пищей витамин В₁₂. Затем внутренний фактор – белок, синтезируемый париетальными клетками желудка, доставляет витамин к месту всасывания. Мальабсорбция витамина В₁₂ при АИГ связана со снижением выработки кислоты и пепсина, а также потерей внутреннего фактора, против которого вырабатываются аутоантитела [8].

Витамин В₁₂ участвует в ряде важных биохимических процессов, таких как эритропоэз и синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Биодоступная фракция витамина В₁₂ (холотранскобаламин) трансформируется в клетках периферических тканей в две активные коферментные формы: метилкобаламин и аденозилкобаламин. Первый необходим для метилирования гомоцистеина в метионин и последующего синтеза тимидина – нуклеозида, входящего в состав ДНК [115]. В результате нарушения этих последовательных реакций происходит задержка созревания клеток костного мозга – «неэффективный эритропоэз». Развивается макроцитарная анемия. Помимо этого, избыток гомоцистеина может вызывать клеточный стресс, апоптоз и структурные и функциональные изменения белков [90].

Аденозилкобаламин является кофактором мутазы метилмалонил-КоА. Дефицит аденозилкобаламина вызывает накопление метилмалановой кислоты, повреждающей нервные волокна [164]. Описанный патогенез обуславливает характерные для дефицита витамина В₁₂ симптомы. Помимо общих признаков анемии при дефиците кобаламина развивается неврологическая симптоматика, изначально проявляющаяся снижением когнитивных функций, периферической

невропатией, парестезией и глоссалгией [104]. В последующем симптомы усугубляются, неврологическая симптоматика прогрессирует до спастических или вялых парезов нижних конечностей с нарушением походки, функции тазовых органов, а также могут развиваться депрессия, галлюцинации и психоз [5]. Выраженный и длительный дефицит витамина В₁₂ приводит к летальным исходам.

Ахлоргидрия может привести к дефициту и других микроэлементов. Одноцентровое исследование 122 пациентов с АИГ показало, что 76 человек имели хотя бы один дефицит, включая дефицит витамина В₁₂, железа, витамина D и фолиевой кислоты, а 52 человека сочетали несколько дефицитов одновременно [59; 117]. Следует отметить, что прогрессирование дефицита витаминов происходит в течение длительного времени из-за снижения естественных резервов в организме и может проявляться малосимптомно.

1.4 Аутоиммунный гастрит и ассоциированные заболевания

Аутоиммунный гастрит часто ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями. Описаны сочетания АИГ с аутоиммунным тиреоидитом, сахарным диабетом 1 типа, витилиго, целиакией, болезнью Аддисона, воспалительными заболеваниями кишечника, системной красной волчанкой, миастенией гравис, периоральными кожными аутоиммунными заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями печени и другими (др.) [29]. Анализ 320 пациентов с АИГ выявил сопутствующие аутоиммунные заболевания у 53,4 %, причем 36,2 % имели АИТ [101]. В другом исследовании 169 (52,7 %) из 319 пациентов с АИТ оказались коморбидны по АИГ [127]. Связь АИГ с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы впервые была описана еще в 1960-х годах и получила название «тиреогастральный синдром» [63]. Щитовидная железа и желудок имеют схожие биохимические, функциональные и иммунологические свойства, предположительно, из-за их общего эмбриологического происхождения [85]. Были определены возможные общие

патогенетические механизмы этих двух заболеваний. Показано, что в апоптозе тиреоцитов при АИТ, также как при АИГ, принимают участие Fas-FasL-системы [58; 162].

Пациенты с СД1 также имеют высокий риск развития АИГ (примерно в 3–5 раз выше, чем в общей популяции) [1; 57]. В исследовании 186 пациентов с СД1 12,4 % имели снижение ПГИ < 30 мкг/л, из них у 47,8 % были обнаружены АПК [148]. Метаанализ 180 исследований, включающий 293 889 пациентов с СД1, показал частоту встречаемости АИГ у 4,3 % пациентов [24].

Витилиго представляет собой иммуноопосредованное кожное заболевание, связанное с потерей меланоцитов, приводящее к очаговой депигментации участков кожи и слизистых оболочек. Гистологические данные демонстрируют инфильтраты CD8 и CD4-Т-лимфоцитов в эпидермисе пациентов с витилиго. Анализ коморбидных состояний у 1 098 пациентов с витилиго продемонстрировал невысокие ассоциации с АИГ (0,5 %, $p = 0,007$) [52]. Однако более раннее исследование, включающее 65 пациентов с витилиго, показало наличие АПК у 10 человек (15 %) [138]. В исследовании P. Zelissen с соавт. 91 пациент с болезнью Аддисона имел также АИГ в 4,8 % случаев [166]. Недавнее проспективное исследование 60 пациентов с гистологически верифицированным АИГ показало частоту синдрома Шегрена и очаговой алопеции в 8,3 %, а витилиго – в 6,7 % случаев в сравнении с контрольной группой [120].

Наличие двух или более аутоиммунных заболеваний, вызывающих нарушения функции нескольких эндокринных органов, называется аутоиммунным полиэндокринным синдромом (АПС) [1; 32; 42].

1.5 *Helicobacter pylori* и аутоиммунитет

На сегодняшний день не вызывает сомнения вклад *H. pylori* в развитие воспаления, атрофии и канцерогенеза в СОЖ. Однако ее роль в патогенезе АИГ до сих пор дискуссионна, но есть некоторые данные о том, что у части пациентов *H. pylori* может запускать аутоиммунный процесс, приводящий к атрофии

слизистой оболочки тела желудка (т. е. «вторичный» АИГ). Это может быть связано с перекрестной реактивностью между антителами, индуцированными *H. pylori* и антигенами протонной помпы в париетальных клетках оксинтической слизистой оболочки (т. е. антигенной мимикрией). Согласно этой теории, по крайней мере, в некоторых случаях, *H. pylori* может выступать в качестве триггера воспалительного процесса, переходя к несамокупирующемуся аутоиммунному разрушению оксинтиновой слизистой оболочки [19].

Гипотеза о потенциальной триггерной роли *H. pylori* в развитии АИГ основывается на обнаружении общих белковых структур липополисахаридов бактерии СОЖ. Предполагается, что микробный антиген может активировать эпитоп, который структурно подобен эпитопу аутоантигена, обеспечивая молекулярную мимикрию [118].

Показано также, что пациенты с полиморфизмами rs5744174 гена *TLR5* и rs5743836 гена *TLR9* могут иметь большую предрасположенность к АИГ на фоне инфекции *H. pylori* [137]. Несостоятельность гипотезы о молекулярной мимикрии подтверждалась отсутствием инфекции *H. pylori* у значительной части пациентов с АИГ [69]. Однако это может объясняться тем, что заражение *H. pylori* чаще происходит в детском возрасте, а при прогрессировании атрофии бактерия может самостоятельно элиминироваться [86]. Предполагается, что длительное течение инфекции может играть важную роль у генетически предрасположенных пациентов [108]. Было показано, что эрадикация *H. pylori* у пациентов с АИГ приводит к улучшению гистологических показателей в слизистой оболочке желудка [19]. Однако другими исследователями получены противоположные результаты [140].

Таким образом, этиологическая роль инфекции *H. pylori*, включая ее разные штаммы (*VagA* и *GagA*), для АИГ остается неоднозначной.

1.6 Диагностика аутоиммунного гастрита

1.6.1 Гематологические нарушения

У пациентов с АИГ часто встречаются гематологические нарушения. Развитие дефицитов и анемии обуславливают характерные изменения в анализах крови. Так, в клиническом анализе крови в зависимости от превалирующего дефицита может определяться снижение уровня гемоглобина, изменение эритроцитарных индексов – макро/микроцитоз, гипер/гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, могут обнаруживаться тельца Хауэлла – Жолли, кольца Кебота [8]. В некоторых случаях может наблюдаться лейкопения, тромбоцитопения и даже панцитопения. При дефиците железа будут определяться снижение цветового показателя, железа сыворотки, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина [98]. Поскольку первично развивается железодефицит, а затем присоединяется дефицит витамина В₁₂, гематологические изменения характерно сменяют друг друга [106].

На развитие дефицита железа при АИГ, возможно, оказывает влияние и сопутствующая инфекция *H. pylori*. Описанным механизмом развития железодефицита при гастрите, ассоциированном с *H. pylori*, является снижение аскорбиновой кислоты, способствующей его усвоению. Было показано, что у пациентов, инфицированных *H. pylori*, уровень аскорбиновой кислоты в желудочном соке ниже [87; 157]. Одним из факторов вирулентности *H. pylori* являются механизмы поглощения железа [105]. По данным метаанализа, добавление к препаратам железа эрадикации *H. pylori* было более эффективно у пациентов с анемией в сравнении с монотерапией [20].

1.6.2 Аутоантитела

Антитела при АИГ вырабатываются в ответ на иммунное воспаление. Наиболее чувствительным тестом сыворотки на АИГ является выявление антител

против париетальных клеток (АПК). Анализ имеет высокую чувствительность (85–90 %), но меньшую специфичность [160]. Описаны случаи повышения антител у некоторых пациентов с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, витилиго и целиакией, а также у лиц, инфицированных *H. pylori* [22].

Применение иммуноферментного анализа ELISA повышает чувствительность теста [70]. По сообщению L. Conti, около 20 % пациентов с АИГ могут оказаться серонегативными на момент гистологического диагноза. Более того, обнаружено, что титр АПК может снижаться с возрастом и являться менее информативным показателем для людей старше 50 лет (ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,1–5,2) [147]. Данные о корреляции уровня антител с тяжестью течения АИГ противоречивы. Проспективное исследование 282 пациентов с АИГ показало, что наличие АПК и их титр не были связаны с гистологическим прогрессированием атрофии, а также с развитием дисплазии или неоплазии за 18-летний период наблюдения [123]. При этом более раннее популяционное исследование 9 684 человек определило тесную связь АПК с тяжестью атрофии при АИГ [78].

Антитела к внутреннему фактору Касла высокоспецифичны (98–100 %), но их чувствительность составляет 40–60 % [49]. Есть данные о том, что чувствительность анализа увеличивается параллельно прогрессированию заболевания и появлению ПА [49]. Интересно, что при этом уровень витамина В₁₂ не коррелирует с уровнем АВФ [50].

1.6.3 Серологические биомаркеры

Серологическая диагностика или «серологическая биопсия» – это комплекс неинвазивных методик, позволяющих на ранних этапах выявить не только признаки атрофического гастрита, но и аутоиммунного его варианта. Такие биомаркеры атрофии как ПГ_I, ПГ_{II}, гастрин-17, а также антитела IgG к *H. pylori* объединены в разные диагностические панели («ГастроПанель», «ГастроСкрин»). Пепсиноген I продуцируется главными клетками желез дна и тела желудка, ПГ_{II} – клетками шеечного эпителия в разных отделах желудка и в проксимальной

части двенадцатиперстной кишки, а гастрин-17 вырабатывается G-клетками антрального отдела. В присутствии атрофии в теле и дне желудка по принципу отрицательной обратной связи регуляции кислотопродукции, содержание гастрина увеличивается, а уровни ПГ I и соотношение его к ПГ II (ПГ I/II), напротив, снижаются [2]. Валидность тест-систем для диагностики атрофического гастрита, в том числе аутоиммунного, подтверждена рядом исследований. При этом чувствительность метода для «ГастроПанели» составляет 74,5 %, а специфичность достигает 100 % [15]. По данным некоторых исследований показано, что именно соотношение ПГ I/ПГ II является наиболее надежным маркером фундальной (корпусной) атрофии [61; 150]. R. Magris с соавт. оценил показатели соотношения ПГ I/ПГ II и гастрин-17 у пациентов с АИГ и НЭО. Их исследование показало, что для диагностики АИГ наиболее оптимальным является комбинация именно этих показателей с пороговыми значениями для ПГ I/ПГ II $< 2,3$ и гастрин-17 $> 29,6$ пмоль/л [109]. В недавно проведенном проспективном многоцентровом когортном исследовании низкие уровни ПГ оказались более чувствительными, чем аутоантитела, к обнаружению АИГ [149]. Отечественная тест-система «ГастроСкрин-3» используется в клинической практике относительно недавно и включает в себя определение таких показателей, как уровни ПГ I, ПГ II, соотношения ПГ I/II и антител к CagA белку.

1.6.4 Генетические маркеры

Случаи АИГ и пернициозной анемии среди родственников, в том числе у близнецов подтверждают роль наследственных факторов в развитии заболевания. Однако существенная гетерогенность данных и противоречивость результатов не дают возможность делать точные выводы о генетических детерминантах АИГ.

Многие исследования оценивали разные полиморфизмы главного комплекса гистосовместимости (HLA), так как эти гены играют ключевую роль при других аутоиммунных состояниях. Многонациональное исследование пациентов с СД1 и АПК показало повышенную частоту генетических вариантов

HLA-DRB1 * 0404-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302, HLA-DPB1 * 0201 RTPN22, R620W (rs2476601-T) [28]. Варианты HLA-B12, HLA-B7 были ассоциированы с ПА в исследовании 127 пациентов, причем более тесные ассоциации получены при тяжелом дефиците витамина В₁₂ [89]. Однако в других исследованиях эти ассоциации не нашли подтверждения [88; 91]. Более того, учитывая, что АИГ зачастую протекает с другими аутоиммунными заболеваниями, невозможно изолированно оценить вклад полиморфизмов системы HLA.

Ряд работ был направлен на изучение генов провоспалительных цитокинов, которые, предположительно, могут усиливать активность воспаления в СОЖ и ускорять прогрессирование атрофии [96; 159]. Одним из наиболее изученных является интерлейкин-1 бета (*IL-1B*). Этот цитокин играет важную роль в иницировании и усилении воспалительной реакции, а также является мощным ингибитором секреции желудочной кислоты. Исследования показали связь *IL-1B* - 511T с развитием более тяжелой фундальной атрофии и рака желудка (РЖ) [96; 97]. Однако изучение полиморфизмов гена *IL-1B* рассматривали в основном при *H. pylori*-ассоциированном атрофическом гастрите [3].

Фактор некроза опухоли (TNF) также является мощным ингибитором секреции желудочной кислоты и участвует в иммунных реакциях при АИГ. Вариант *TNF*-308(G/A) был связан с развитием РЖ в нескольких исследованиях [26; 159]. Метаанализ 30 исследований, включавший 7 009 случаев РЖ, продемонстрировал связь заболевания с полиморфизмом *TNF*-308(GA) (ОШ 1,20; 95 % ДИ 1,07–1,34, $p = 0,001$) [26].

Поскольку для АИГ характерно развитие дефицита витамина В₁₂, изучались полиморфизмы гена *TCN2*, кодирующего белки-транспортёры кобаламина. Генотип GG гена *TCN2* (rs9606756) был обнаружен у пациентов с АИГ (3,6 %) и ПА (2,4 %) ($p = 0,02$), при этом отсутствовал в группе контроля [151].

Участие генетических факторов рассматривали и в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома, включающего АИГ. Недавнее исследование продемонстрировало потенциальное участие полиморфизмов гена *BACH2* в патогенезе АИГ. Минорный аллель T (rs3757247) был обнаружен в 56,4 % случаев

АПС (ОШ 1,59; 95 % ДИ 1,30–1,95, $p < 0,0001$). Распределение генотипов выявило преобладание гомозигот ТТ в когорте АПС (33,2 против 20,1 %, $p < 0,0001$) [136].

1.6.5 Эндоскопические и морфологические особенности

Аутоиммунный гастрит включает неатрофическую и атрофическую стадии. Из-за скудности клинических признаков и симптомов неатрофическую стадию АИГ распознают редко. Прогрессирование от неатрофической стадии к атрофической усиливает клинические проявления, включая сопутствующие заболевания, поскольку развиваются серологические, эндоскопические и гистопатологические отклонения.

Большое значение для диагностики АИГ имеет проведение гастроскопии с забором биоптатов и последующей морфологической оценкой. Образцы из разных отделов желудка рекомендовано помещать в отдельные маркированные флаконы. Современные эндоскопические методы (увеличенная эндоскопия, автофлуоресценция и узкополосная визуализация) повышают точность диагностики, поскольку они предоставляют информацию о минимальных атрофических изменениях и наличии участков метаплазии. Эндоскопически в теле и дне желудка могут определяться сглаженные складки, видимые подслизистые сосуды, обеднение субэпителиальной капиллярной сети, нередко встречаются множественные псевдополипы (результат гипертрофии обкладочных и G-клеток в ответ на снижение секреции соляной кислоты), полипы (гиперпластические или аденоматозные). При отсутствии предшествующей или текущей сопутствующей *H. pylori*-инфекции антральный отдел слизистой оболочки может быть эндоскопически нормальным или с эритематозными изменениями при наличии реактивной гастропатии [142].

Было высказано предположение, что эндоскопия с улучшенным изображением позволяет идентифицировать некоторые характеристики, которые отличают атрофический гастрит при АИГ от атрофического гастрита, индуцированного *H. pylori* [65]. Однако эти критерии еще не прошли валидацию

для широкого применения в клинической практике [66; 122]. Следует отметить, что на ранних стадиях визуальные признаки могут отсутствовать или определяться минимально и неспецифично.

Гистологическую оценку рекомендовано проводить на основании 5 биоптатов (по 2 биоптата из тела и антрального отделов и 1 биоптат из угла желудка) согласно обновленному Сиднейскому протоколу [153]. В соответствии с международными гайдлайнами, для оценки риска рака желудка и определения частоты наблюдений при атрофическом гастрите необходимо выявлять стадию атрофии по системе OLGA, которая основана на сравнении выраженности гистологических изменений в фундальном и антральном отделах [110]. Считается, что III/IV стадии ассоциированы с высоким риском развития рака желудка. Однако, как упоминалось ранее, при АИГ тяжелая атрофия может быть только в теле желудка, но при этом отсутствовать в антруме. Исследования с применением OLGA у пациентов с АИГ чаще демонстрируют II стадию, что соответствует умеренной атрофии [123]. Стадии III-IV по системе OLGA у пациентов с АИГ свидетельствуют об инфекции *H. pylori*, приведшей к атрофическим изменениям в антральном отделе. У пациентов с АИГ и с высокой стадией по OLGA риск неоплазии желудка оценивается в диапазоне от 6,3 % до 25 % [62].

Гистологически на ранних стадиях в слизистой оболочке тела желудка наблюдается фокальная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Железы могут быть разрушены частично, париетальные клетки псевдогипертрофированы. Иногда встречаются эозинофилы и нейтрофилы. Могут быть обнаружены мононуклеарные клетки, тесно связанные с железистыми эпителиальными клетками (внутриэпителиальный мононуклеарный инфильтрат). По мере прогрессирования гастрита обнаруживается диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки СОЖ с участками атрофии желез, появляется кишечная метаплазия (КМ), железы замещаются фиброзной тканью. Конечная стадия заболевания характеризуется уменьшением или полной потерей желез тела желудка, воспалительная инфильтрация снижается [18; 35].

Исчезновение оксинтических желез сосуществует с двумя типами

метапластической трансформации: 1) псевдопилорическая метаплазия как фенотипическое изменение, охватывающее молекулярные профили, принадлежащие к пилорической метаплазии, язвенно-ассоциированной клеточной линии и метаплазии, экспрессирующей спазмолитические полипептиды; 2) кишечная метаплазия во всех ее фенотипических и молекулярных подтипах. В оксинтическом компартменте КМ в основном демонстрирует полный фенотип. Атрофический АИГ (также называемый «цветущей фазой») обычно характеризуется гиперпластической фазой с полиповидными поражениями (редко связанные с аденомами пилорической железы) и линейная или узловатая гиперплазия энтерохромоафиноподобных клеток [95].

Таким образом, аутоиммунный атрофический гастрит можно диагностировать с высокой степенью достоверности на основании эндоскопических, гистопатологических и серологических данных.

1.7 Аутоиммунный гастрит и рак желудка

Частота новообразований желудка выше у пациентов с АИГ по сравнению с общей популяцией. Гипоацидность при АИГ приводит к стимуляции продукции гастрина G-клетками антрального отдела желудка, что, в свою очередь, ведет к развитию гиперплазии энтерохромоафинных клеток с трансформацией в карциноидную опухоль I типа [38; 75]. На долю НЭО приходится 0,6–2 % всех полипов желудка, выявленных при эндоскопии [36]. Рост заболеваемости НЭО желудка может быть связан с увеличением гастроскопий, выполняемых у пациентов с АИГ, а также с улучшением визуализирующих методов. Эти опухоли часто множественные, небольших размеров (< 1 см в диаметре), эндоскопически выглядят как сидячие полипы. НЭО считается относительно доброкачественной опухолью желудка, так как распространенность регионарных метастазов составляет менее 5 %, а 5- и 10-летняя выживаемость – 74–95 % [111].

J. Park с соавт. изучил образцы СОЖ у 41 245 пациентов после биопсии и резекции желудка и обнаружил признаки АИГ у 461 человек (1,1 %). Из них

у 46 человек был выявлен карциноид, а у 11 человек – аденокарцинома желудка [76].

В исследовании 2 021 мужчин и 2 496 женщин с АИГ наблюдалось 3-кратное повышение риска РЖ за 20-летний период наблюдения (ОШ 2,9; 95 % ДИ 2,4–3,5) [134]. Исследование с участием более 4,5 миллионов взрослых мужчин в США также продемонстрировало высокие риски РЖ у лиц с ПА за 26 лет наблюдения (ОШ 3,17; 95 % ДИ 2,47–4,07) [31].

Аденокарцинома желудка формируется в результате прогрессирования и смены патоморфологических изменений в слизистой [54]. В некоторых работах у лиц с АИГ без *H. pylori* чаще выявлялась тяжелая атрофия (ОШ 10,1; 95 % ДИ 1,9– 54,1) и КМ (ОШ 26,9; 95 % ДИ 5,3–136,5), чем у пациентов с *H. pylori* [131]. Однако эксперты пришли к выводу, что тяжелая атрофия (III-IV стадии по системе OLGA) при *H. pylori*-ассоциированном гастрите несет гораздо более высокий риск развития рака желудка по сравнению с атрофией при АИГ [112].

Предыдущие исследования по изучению риска рака желудка, связанного с АИГ, включали пернициозную анемию в число предопухолевых состояний желудка [47]. Большинство этих исследований основано на больших ретроспективных когортах пациентов, которые, возможно, также подвергались воздействию *H. pylori*-инфекции. Таким образом, любая предыдущая или текущая инфекция *H. pylori* способствует развитию атрофического пангастрита и действует как кофактор, стимулирующий развитие рака, и в конечном итоге ограничивает точную оценку риска рака, связанного с АИГ.

1.8 Прогноз и наблюдение

Пациенты с АИГ могут иметь благоприятный прогноз при своевременной диагностике и адекватном лечении. Тяжелая пернициозная анемия и фуникулярный миелоз в настоящее время встречается все реже. Лечение заключается в восполнении дефицитов (железа, витамина В₁₂ и других микроэлементов) и поддержании их адекватных запасов, а также в коррекции

сопутствующих аутоиммунных заболеваний. В большинстве случаев используются инъекционные формы препаратов, так как усвоение пероральных форм значительно снижается [41]. Как описано выше, *H. pylori*-инфекция может играть роль в патогенезе АИГ и признана канцерогеном I типа [143]. Соответственно, основными мерами профилактики рака желудка при АИГ являются эрадикация *H. pylori* и регулярные эндоскопические исследования с прицельной биопсией и морфологией [17]. Четких рекомендаций по срокам скрининга пациентов с АИГ на сегодняшний день нет. Эксперты европейского общества патологов и европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии рекомендуют проводить исследование при постановке диагноза и в последующем контрольную эндоскопию с интервалом от 3 до 5 лет [110]. Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации Эндоскопического общества «РЭНДО» предлагают наблюдение за пациентами с АИГ один раз в 1–2 года. Это обусловлено высокой распространенностью РЖ в России, а также связано с относительной доступностью эндоскопических исследований. Безусловно, при высоких онкологических рисках и этот период может сокращаться [48].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал ИциГ СО РАН (НИИТПМ– филиал ИциГ СО РАН) по Государственному заданию в рамках бюджетных тем: «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больных с распространенными заболеваниями желудочно-кишечного тракта в Сибири», 2023–2025 гг., (FWNR-2022-0030); «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», 2018–2021 гг., Регистрационный номер: № АААА-А17-117112850280-2»; «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Все пациенты заполняли форму Информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН (протокол № 11 от 02.03.2021 председатель д-р мед. наук, профессор Николаев К. Ю.).

2.1.1 Пациенты с аутоиммунным атрофическим гастритом

Дизайн исследования «одномоментное клиническое исследование» представлен на Рисунке 1.

Основная группа

В исследовании приняли участие 73 пациента с установленным диагнозом аутоиммунного фундального атрофического гастрита на основании серологических, эндоскопических и гистологических данных. Женщин оказалось подавляющее большинство – 66 человек (90,4 %) со средним возрастом ($55,1 \pm 12,9$ года) и 7 мужчин (9,6 %) со средним возрастом ($56,3 \pm 9,4$ года). Все пациенты прошли обследование на базе НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН. В зависимости от статуса *H. pylori*-инфекции участники основной группы были разделены на две подгруппы.

Группа контроля

В качестве группы контроля были отобраны 38 практически здоровых респондентов, проходивших профилактическое обследование в клинике НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН. Средний возраст исследуемых составил ($54,7 \pm 10,9$ года): 4 мужчины (10,5 %) со средним возрастом ($55,0 \pm 10,2$ года) и 34 женщины (89,5 %) со средним возрастом ($55,1 \pm 12,9$ года). Таким образом, все участники были сопоставимы по полу и возрасту основной группе. В группу контроля вошли лица, ведущие здоровый образ жизни и употребляющие алкоголь не чаще 1-2 раз в месяц в допустимых дозах (не более 10–20 г в сутки в пересчете на чистый этанол), а также не имеющие онкологических, аутоиммунных заболеваний, анемии и инфекции *H. pylori* на момент исследования. Исключались также лица с историей оперативных вмешательств на органах ЖКТ, коморбидные и тяжелые пациенты с сопутствующей патологией, принимающие препараты, которые могли повлиять на результаты исследования (витамины, ингибиторы протонной помпы, гепатопротекторы, антибиотики, цитостатики, статины, антикоагулянты и дезагреганты).

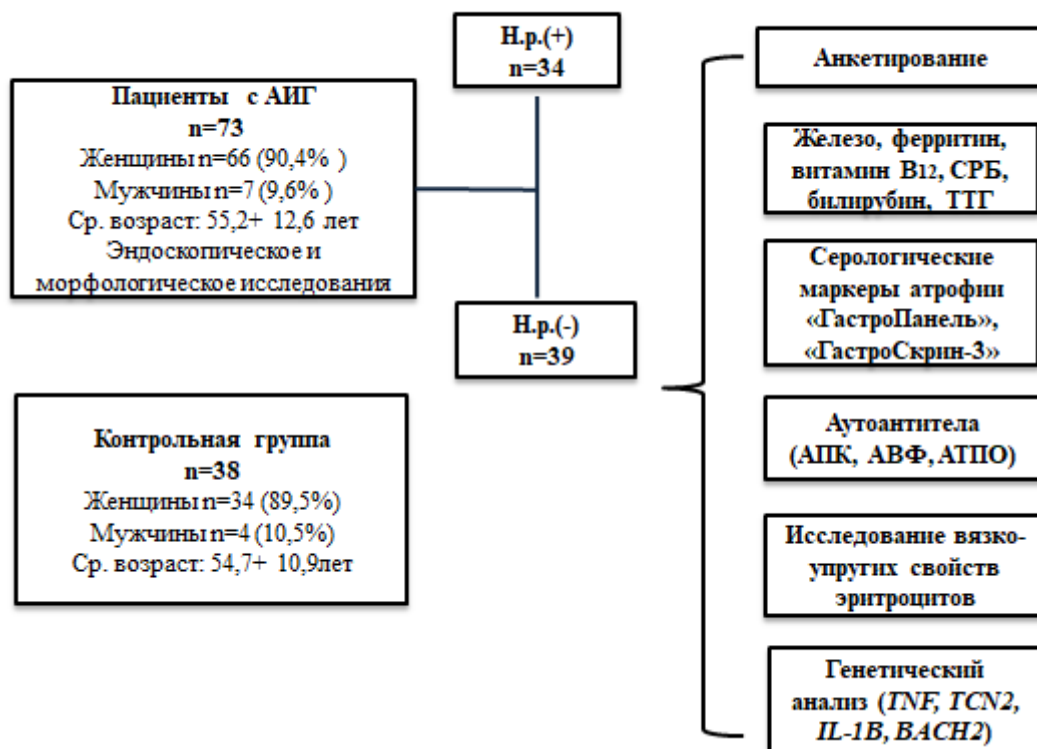


Рисунок 1 – Дизайн исследования 1 – «одномоментное клиническое исследование»: оценка клинических, лабораторных, генетических, морфологических данных у пациентов с АИГ и в контрольной группе

2.1.2 Серия исследований с определением серологических фенотипов гастрита в клинической практике

Данные неинвазивной диагностики функционального состояния желудка с использованием биомаркеров тест-системы «ГастроПанель» были проанализированы у 1 742 человек, обратившихся в поликлинику НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН самостоятельно или по направлению врача в период с 2007–2022 гг. Средний возраст исследуемых составил $(50,0 \pm 13,53)$ года. Женщин было в два раза больше, чем мужчин (69,5 % против 30,5 %, $p < 0,001$). Также оценивали результаты, полученные с помощью отечественной тест-системы «ГастроСкрин-3» у 170 человек со средним возрастом $(53,8 \pm 12,89)$ года) за период времени с 2018–2022 гг. Женщин также оказалось больше, чем

мужчин (79,4 % против 20,6 %, $p < 0,001$).

На основании референсных значений, представленных производителем, оценивали фенотипы гастрита и возможные риски АИГ, РЖ или эрозивно-язвенных повреждений СОЖ, а также частоту аутоиммунного фенотипа гастрита по рассчитанным пороговым значениям серологических биомаркеров атрофии.

2.1.3 Случайная выборка жителей г. Новосибирска 45–69 лет

Международный проект НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) представляет собой кросс-секционное одномоментное исследование, проведенное в период с 2003 по 2005 гг. Протокол исследования соответствовал нормам GCP (good clinical practice, надлежащая клиническая практика) и был одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН (протокол № 1 от 14.03.2002).

В рамках проекта было обследовано 9 360 человек в возрасте 45–69 лет, проживающих в Октябрьском и Кировском районах города Новосибирска. Эти районы были выбраны как типичные для города по демографической структуре, уровню миграции населения и другим социальным показателям.

Отклик на исследование составил 76 %. Обследование включало профилактический осмотр, биохимические анализы крови, оценку курения и употребления алкоголя, а также опрос на наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

Для оценки частоты аутоиммунного фенотипа гастрита методом случайных чисел была сформирована группа из 246 человек (117 мужчин и 129 женщин) со средним возрастом ($59,4 \pm 7,0$ года), сыворотка крови которых была проанализирована с помощью тест-системы «ГастроПанель». Все биохимические исследования проводились в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему контролю качества. Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

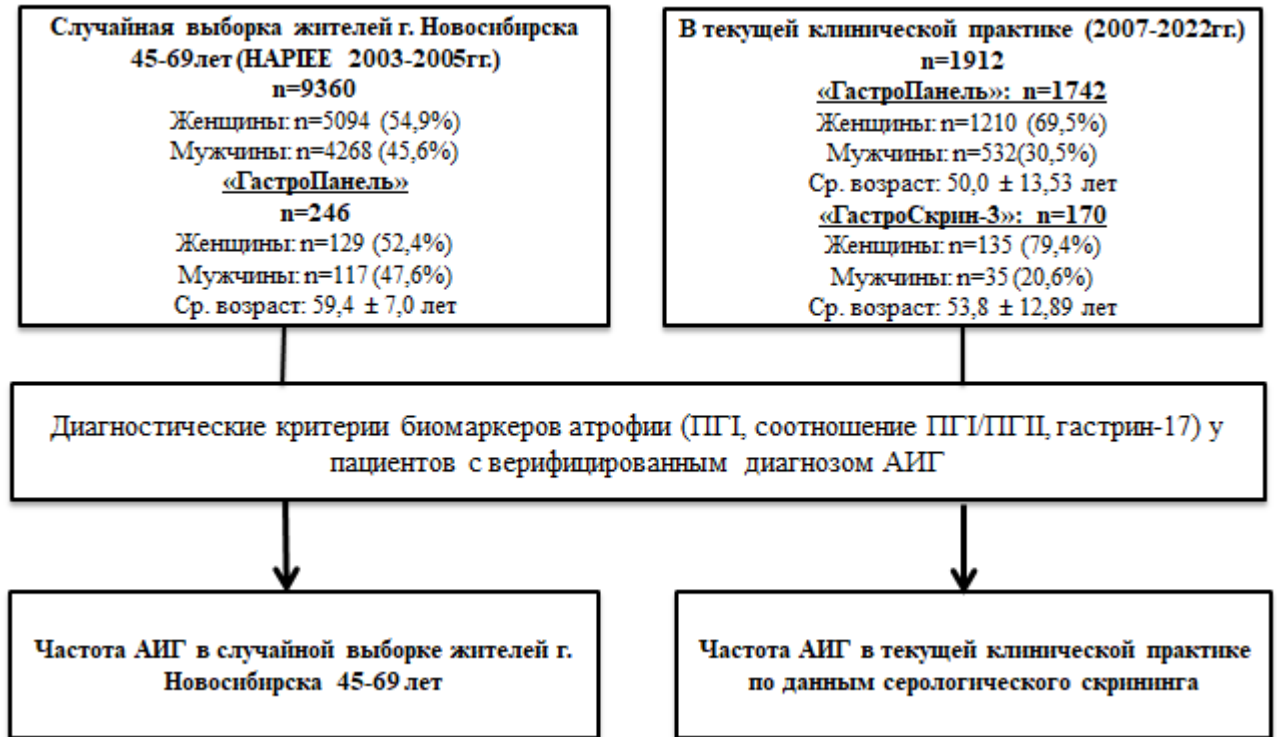


Рисунок 2 – Дизайн исследования 2: изучение частоты аутоиммунного атрофического гастрита у жителей г. Новосибирска по результатам серологического исследования в случайной выборке и в текущей клинической практике

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-лабораторные методы

Все участники исследования (пациенты с АИГ и контрольная группа) прошли опрос на выявление гастроэнтерологических жалоб, вредных привычек, сопутствующих заболеваний, также проведен анализ родословной. Для выполнения лабораторных тестов была забрана кровь из локтевой вены вакутейнером в положении сидя, натошак. Образцы крови для биохимических и генетических исследований центрифугировали на 1 500 об/мин в течение 15 мин. Сыворотку и сгусток замораживали и хранили при температуре -70°C до

выполнения анализов. Исследования крови проводились в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний (зав. лабораторией д-р биол. наук, доцент Каштанова Е. В.) НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН.

Анкетирование

Все участники исследования заполнили опрос о статусе курения и употреблении алкоголя, а также о наличии гастроинтестинальных симптомов (Приложение А). Индекс курения (индекс пачка/лет), являющийся основным показателем, используемым для определения риска развития хронической обструктивной болезни легких, рассчитывали по следующей формуле:

$$ИК = \frac{\text{количество сигарет в день} \times \text{стаж курения (лет)}}{20}$$

Значение индекса с показателем более 25 расценивалось как «злостное» курение, индекс равный 10 и более – как «безусловное» курение [46]. По статусу употребления алкоголя выделяли следующие группы: 0 – не употреблял алкоголь в течение последнего года; 1 – употребление алкоголя несколько раз в году, но не ежемесячно; 2 – несколько раз в месяц; 3 – несколько раз в неделю; 4 – ежедневно. Относительно безопасной разовой дозой считали 10 г чистого этанола (1 дринк) для женщин и 20 г чистого этанола для мужчин (2 дринка).

Был собран лекарственный анамнез, составлена родословная, проведены антропометрические измерения.

Клинический анализ крови

У всех участников исследования в основной и контрольной группах проводился клинический анализ крови с использованием автоматического гематологического анализатора HTIMicroCC-20 Plus (HighTechnology, Inc, США). Оценивался уровень гемоглобина (Hb г/л), гематокрита (%), количество и характеристики эритроцитов (средний объем эритроцита – MCV (фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците – MCH (пг), средняя концентрация

гемоглобина в эритроците – МСНС (г/дл), ширина распределения эритроцитов – RDW (%)), цветовой показатель (ЦП).

Анемию определяли при значениях гемоглобина (Hb) < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин. Тяжесть анемии, согласно действующим рекомендациям Национального гематологического общества (2021–2023 гг.), оценивали как легкую при уровне Hb 90–119 г/л для женщин, 90–129 г/л для мужчин, среднюю при значениях Hb 70–89 г/л и тяжелую при Hb ниже 70 г/л для обоих полов [9].

Биохимический анализ крови

Биохимическое исследование крови проводили для оценки показателей обмена железа (железо сыворотки (мкмоль/л), ферритин (мкг/л)), витамина B₁₂ (пг/мл). Для исключения гемолитической анемии и анемии хронического воспаления (АХВ) были определены уровни общего билирубина (колориметрическим методом с солью п-нитробензодиазония (мкмоль/л), методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов ELISA (Cloud-CloneCorp., USA) и С-реактивного белка (на ИФА анализаторе MultiscanEX (ThermoLabsystem, Финляндия) (Biomerica)). Значения показателей железа сыворотки крови < 9 ммоль/л и/или ферритина < 30 нг/мл расценивали как дефицит железа [140]. Снижение витамина B₁₂ считалось при значении < 187 пг/мл [10]. Анемию хронического воспаления диагностировали при одновременном повышении уровня СРБ > 5 мг/л и/или СОЭ > 20 мм/час и ферритина > 100 нг/мл [11].

Антитела к париетальным клеткам желудка, внутреннему фактору Касла и тиреопероксидазе

Антитела к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Касла определяли в сыворотке крови пациентов с АИГ иммуноферментным методом (ИФА) с использованием тест-наборов ELISA. АТПО определяли при помощи иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА).

Исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов

У всех обследованных изучены электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов методом диэлектрофореза в неоднородном переменном

электрическом поле (НПЭП) с помощью электрооптической системы детекции клеток. Для исследования 2 мл крови помещали в 3,7 %-цитратный буфер в соотношении 9:1. Спустя 1 час добавляли 9,7–12 мкл крови в 0,3 М раствор сахарозы (рН = 7,36) с коэффициентом к 0,9–1,1:29–31 и переносили суспензию исследуемых эритроцитов с концентрацией клеток $1,6–1,8 \times 10^5$ /мкл в измерительную кювету. После разведения эритроцитов производили измерения. В измерительной ячейке на клетки воздействовали переменным электрическим полем со следующими параметрами: напряженность электрического поля 10^5 В/м, градиент напряженности электрического поля 10^{11} В/м², частотный диапазон $5 \times 10^4–10^6$ Гц. Изучение электрических и вязкоупругих характеристик эритроцитов проводили на четырех фиксированных частотах: 5×10^4 Гц, 10^5 Гц, 5×10^5 Гц и 10^6 Гц. Оценивали следующие параметры клеток: средний диаметр (м), доли, сфероциты, дискоциты, деформированные клетки (%), характер поверхности (усл. Ед.), поляризуемость клеток на разных частотах (м³), относительную поляризуемость (соотношение величины показателя на 10^6 Гц к 10^5 Гц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па × с), электропроводность мембран (См/м), индексы деструкции (на разных частотах диапазона), (%) и агрегации (усл. Ед.), степень и амплитуду деформации эритроцитов на частотах 5×10^5 Гц (%) и 10^6 Гц (м), емкость мембран эритроцитов (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/с), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл.м). Для обработки данных использовали пакет программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12 %. Исследование проводилось на базе биохимической лаборатории (группа гемостаза) НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН (д-р мед. наук, доцент Кручинина М. В.)

2.2.2 Серологическое исследование «ГастроПанель»

Функциональное состояние СОЖ оценивали с помощью (ELISA) с

использованием набора диагностикумов «ГастроПанель» компании BiohitPlc (Хельсинки, Финляндия). За 14 дней до анализа всем пациентам было рекомендовано отменить прием препаратов, влияющих на секрецию соляной кислоты. Забор крови производился натощак.

Набор биомаркеров включал в себя определение ПGI, ПGII, соотношения ПGI/ПGII и гастрин-17, а также были определены антитела класса IgG к *H. pylori*. Значение ПGI – 160 мкг/л считали верхней границей нормы, а уровень ПGI ≤ 30 мкг/л и/или соотношения ПGI/ПGII ≤ 3 свидетельствовал о выраженной фундальной (корпусной) атрофии. Диапазон ПGI 31–50 мкг/л оценивали как умеренную атрофию тела желудка. Мультифокальный атрофический гастрит (пангастрит) определяли при снижении ПGI ≤ 30 и гастрин-17 менее 1 пмоль/л. Уровень IgG-антител к *H. pylori* считали диагностически значимым при показателе более 42 EIU. Дополнительно изучали наличие антител к CagA-белку *H. pylori* – цитотоксическому штамму – с помощью тест-системы «Хелико-Бест антитела» (ЗАО Вектор-Бест, Новосибирск).

2.2.3 Серологическое исследование «ГастроСкрин-3»

Биомаркеры атрофии оценивали также с помощью отечественной тест-системы «ГастроСкрин-3» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для определения ПGI, ПGII, соотношения ПGI/ПGII и суммарных антител к антигену CagA *H. pylori* использовали специфические наборы для иммуноферментного анализа: пепсиноген I ИФА набор D-3762; пепсиноген II ИФА набор D-3764; антитела к антигену CagA *H. pylori* ИФА набор D-3752. Учитывали референсные значения, рекомендуемые производителем. Для ПGI значение ниже 30 мкг/л являлось критерием выраженной фундальной (корпусной) атрофии, выше 130 мкг/л – повышением секреции желудочного сока (язвенный фенотип), для ПGII – 4–22 мкг/л, соотношение ПGI/ПGII – меньше 1:3, также определяли суммарные антитела (IgA, IgM, IgG) к антигену *H. pylori*, положительным считали результат при значении $OP_{обр} \geq OP_{крит} + 0,05$ (где $OP_{обр}$ – оптическая плотность в лунках с

исследуемым образцом, $OP_{\text{крит}}$ – критическая оптическая плотность). В этой тест-системе в качестве антигена использован рекомбинантный CagA белок, что определяет ее высокую чувствительность и специфичность [112].

2.2.4 Диагностика *Helicobacter pylori*-инфекции

Статус *H. pylori*-инфекции определялся как минимум двумя стандартизированными диагностическими тестами: обнаружением бактерии в биопсийном материале желудка, одностадийным иммунохроматографическим методом выявления специфических антигенов *H. pylori* в образцах кала, C^{13} -уреазным дыхательным тестом, быстрым уреазным тестом или определением уровня антител класса IgGк *H. pylori* («ГастроПанель»), а также оценивались анамнестические данные и протоколы эрадикации. До проведения исследований пациенты в течение 14 дней не принимали ингибиторы протонной помпы, в течение 4 недель – препараты висмута и антибиотики [112].

2.2.5 Эндоскопическое и морфологическое исследования

Эндоскопическое исследование выполнялось на оборудовании Pentax (ЕРК-і7010). Забор биопсии производили по Сиднейскому протоколу (2 фрагмента большой и малой кривизны тела желудка, 2 фрагмента из большой и малой кривизны антрального отдела, один фрагмент из угла желудка) с последующей оценкой биоптатов по системе OLGA [129]. Все 5 биоптатов помещались отдельно в маркированные контейнеры. Исследование проводилось в кабинете эндоскопии НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН врачом-эндоскопистом, имеющим необходимый опыт и квалификацию (врач высшей квалификационной категории Тонконогий М. В.). Гистологическое исследование проводилось на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. кафедрой, д-р мед. наук, профессор Надеев А. П.

2.2.6 Методы молекулярно-генетического анализа

Выделение ДНК и генотипирование полиморфизмов генов выполнено в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН (заведующий лабораторией д-р мед. наук, профессор Максимов В. Н.). ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [113]. К образцу крови добавляли 5–6 объемов буфера А (10 мМтрис-НСl, рН = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и растирали сгустки в гомогенизаторе. Осадки, полученные центрифугированием при 2 500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМтрис-НСl, рН = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали 2 часа при 65 °С или в течение ночи при 37 °С. Депротеинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформ (1:1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NH₄Ac до 2,5 М и 2,5 V этанола. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf» в течение 10 минут, промывали 70 % этанолом, растворяли в воде и доводили концентрацию ДНК до 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование полиморфизма-511СТ (rs16944) гена *IL1B*

Для генотипирования rs16944 гена *IL-1B* (-511) использовали праймеры: 5'- TGGCA-TTGAT-CTGGT-TCATC -3'(F) и 5'- GTTTA-GGAAT-CTTCC-3'®. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95 °С 30 с., отжиг праймеров 56 °С 30 с. и элонгацию 72 °С 30 с. Рестрикцию проводили с 5 ед. рестриктазы Ama87I («СибЭнзим», Новосибирск) с сайтом распознавания C↑YCGRG GRGCY↓C при 37 °С в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. После проведения рестрикции при генотипе TT детектировался продукт 304 п. н. При генотипе CC – продукт 190 п. н. и 114 п. н.,

при гетерозиготном генотипе TC – продукты 304 п. н., 190 п. н. и 114 п. н. Полиморфизм промоторного региона гена *IL1B* исследовался в позиции -511TC (rs16944) по методике (ПЦР с ПДРФ), описанной Zhang и соавторами [27].

Генотипирование полиморфизма 308AG (rs1800629) гена *TNF*

Генотипирование -G308(AG) в промоторе гена фактора некроза опухоли *TNF* проводился с помощью ПЦР с последующей рестрикцией продукта эндонуклеазой рестрикции *Vsp19I* («СибЭнзим», г. Новосибирск). Структура праймеров: 5`- AGGCA-ATAGG-TTTTG-AGGGC-CAT -3` – прямой праймер; 5`- TCCTC-CCTGC-TCCGA-TTCCG -3` – обратный праймер [27]. Условия ПЦР (31 цикл): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 60 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 mM Tris-HCl, pH = 9,0; 20 mM (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; по 1 мкМ каждого праймера; 2,5 mM MgCl₂; 0,2 mM каждого из dNTP; 0,6 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Рестрикцию осуществляли в стандартных условиях с 15 ед. акт. Рестриктазы *Vsp19I* при 37 °С в течение 12 часов. Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и сканированием в УФ-свете. В норме в амплифицируемом участке ДНК имеется сайт рестрикции, в результате чего от продукта амплификации размером 107 п. н. отрезается фрагмент 20 п. н. В случае частой гомозиготы (генотип GG) образуется два фрагмента длиной 87 и 20 п. н. При наличии ОНП – G308A продукт амплификации не разрезается. Мутантная гомозигота (генотип AA) характеризуется одним фрагментом длиной 107 п. н., а гетерозигота (генотип AG) – тремя фрагментами: 107 п. н., 87 п. н., 20 п. н. [25].

Генотипирование полиморфизма AG (rs9606756) гена *TCN2*

Генотипирование rs9606756 в гене *TCN2* проводили с помощью ПЦР с ПДРФ. Структура праймеров: 5`- TCTGG-AGAAG-GCCCT-GGTA -3` – прямой праймер; 5`- CCACA-TAGAT-GCTGG-GGT -3` – обратный праймер. Условия ПЦР (31 цикл): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 58 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 mM Tris-HCl, pH = 9,0; 20 mM (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; по

1 мкМ каждого праймера; 2,5 мМ MgCl₂; 0,2 мМ каждого из dNTP; 0,6 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Рестрикцию осуществляли в стандартных условиях с 10 ед. акт. Рестриктазы RsaI при 37 °С в течение 16 часов. Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и сканированием в УФ-свете. В норме в амплифицируемом участке ДНК размером 191 п. н. имеется сайт рестрикции, поэтому генотипу AA соответствуют два фрагмента длиной 68 и 123 п. н. Генотипу GG соответствуют три фрагмента – 101, 68, 22 п. н. Гетерозиготному генотипу соответствуют фрагменты 123, 101, 68, 22 п. н.

Генотипирование полиморфизма СТ (rs3757247) гена *BACH2*

Генотипирование rs3757247 в гене *BACH2* проводили с помощью ПЦР с ПДРФ. Структура праймеров: 5`- ATGGG-ТТCAA-СТТТG-ACAGC-TG -3` – прямой праймер; 5`- АТСАТ-ССАСС-СТАТG-СТТСА-GTT -3` – обратный праймер [25]. Условия ПЦР (31 цикл): денатурация 30 сек при 95 °С; отжиг 30 сек при 62 °С; синтез 30 сек при 72 °С. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 1,5 мкл тотальной ДНК; 75 мМ Tris-HCl, pH = 9,0; 20 мМ (NH₄)₂SO₄; 0,01 % Tween-20; по 1 мкМ каждого праймера; 2,5 мМ MgCl₂; 0,2 мМ каждого из dNTP; 0,6 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. Рестрикцию осуществляли в стандартных условиях с 10 ед. акт. Рестриктазы MboII при 37 °С в течение 16 часов. Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и сканированием в УФ-свете. Генотипу AA соответствует фрагмент длиной 138 п. н., генотипу GG соответствуют два фрагмента – 88 и 50 п. н. Гетерозиготному генотипу соответствуют фрагменты 138, 88, 50 п. н. [124].

2.2.7 Статистический анализ полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программ IBM SPSS Statistics (версия 13.0). Характер распределения количественных признаков определяли методом

Колмогорова – Смирнова. При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25 и 75 % процентиля (25 %; 75 %) (Me (25 %; 75 %)), достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (U-критерий Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса). Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 . Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использован критерий χ^2 Пирсона. В случае четырехпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05. Связи между признаками оценивались вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона для интервальных и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, ранговым коэффициентом корреляции Спирмана. Для оценки шанса аутоиммунного гастрита проводили множественный линейный регрессионный анализ. Результаты анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) для ОШ. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп

Семьдесят три пациента с АИГ со средним возрастом ($55,2 \pm 12,6$ года) были обследованы на наличие инфекции *H. pylori* и разделены на 2 подгруппы для оценки влияния инфекции на различные клинические и лабораторные показатели. В результате 34 пациента (46,6 %) оказались инфицированными *H. pylori*, причем цитотоксический CagA+ штамм определялся в 53 % случаев (18 человек). У 39 (53,4 %) пациентов с АИГ инфекция отсутствовала. Показатели также сравнивали с контрольной группой (здоровые лица без АИГ) – 38 человек со средним возрастом ($54,7 \pm 10,9$ года). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Данные об участниках исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп по полу и возрасту, Me [25 %; 75 %]

Параметр	АИГ (общая группа) (1) n = 73	Контрольная группа (2) n = 38	p 1-2
Мужчины n %	7 (9,6)	4 (10,5)	0,876
Женщины n %	66 (90,4)	34 (89,5)	0,876
Возраст (лет) мужчины Me [25 %; 75 %]	55,0 [52,0; 63,0]	58,0 [44,3; 62,3]	0,856
Возраст (лет) женщины Me [25 %; 75 %]	56,0 [46,0; 65,3]	56,0 [48,3; 62,0]	0,776
Возраст (лет) оба пола Me [25 %; 75 %]	56,0 [46,5; 64,5]	56,0 [48,3; 62,0]	0,778

У большинства пациентов с АИГ (83,6 %) преобладали симптомы, ассоциированные с развитием дефицитов витаминов, анемии и тиреоидитом,

такие как: слабость, снижение работоспособности, переносимости умственных и физических нагрузок, бледность кожных покровов. Помимо этого, 5 пациентов пожаловались на головокружение и пресинкопальные состояния, что и послужило причиной для обращения к врачу. У 3 пациентов наблюдались проявления глоссита и легкие неврологические симптомы в виде парестезии нижних конечностей (все они имели дефицит витамина В₁₂).

3.1.1 Гастроинтестинальные симптомы у пациентов с аутоиммунным гастритом и в контрольной группе

У большинства пациентов с АИГ (85 %) наблюдалось малосимптомное или асимптомное течение заболевания. О редких эпизодах эпигастральной боли, которые не влияли на их социальную активность сообщили 44 пациента (60,3 %), 10 пациентов с АИГ (13,7 %) пожаловались на длительную боль, требующую вмешательства и влияющую на повседневную деятельность, 1 пациент испытывал боль, значимо влияющую на качество жизни. В контрольной группе основная часть участников отметила отсутствие болевых ощущений в эпигастральной области (25 человек, 65,8 %), на незначительный дискомфорт пожаловались 13 человек (34,2 %). Таким образом, пациентов с АИГ в нашем исследовании достоверно чаще беспокоили редкие абдоминальные боли, не снижающие качество жизни, в сравнении с контрольной группой (60,3 % против 34,2 %, $p = 0,011$). Эпизоды изжоги и тошноты у пациентов с АИГ встречались не чаще, чем в контрольной группе ($p = 0,742$). Частое, длительное вздутие живота беспокоило 15 пациентов с АИГ (20,5 %) и постоянное вздутие, влияющее на повседневную активность, наблюдалось у 5 человек (5,5 %). Вздутие (от легкого до частого и длительного) и отрыжка чаще беспокоили пациентов с АИГ, нежели здоровых респондентов ($p = 0,001$). Не наблюдалось выраженных изменений, связанных с частотой стула у большинства пациентов с АИГ. На наличие патологических примесей в кале (слизь, кровь) указали 10 человек с АИГ (13,6 %). При уточнении причин все случаи были ассоциированы с

проктологической патологией (хронический геморрой, анальные трещины).

При разделении групп в зависимости от *H. pylori*-инфекции достоверных различий получено не было. Данные по частоте гастроинтестинальных симптомов в основной и контрольной группах представлены на Рисунке 3.

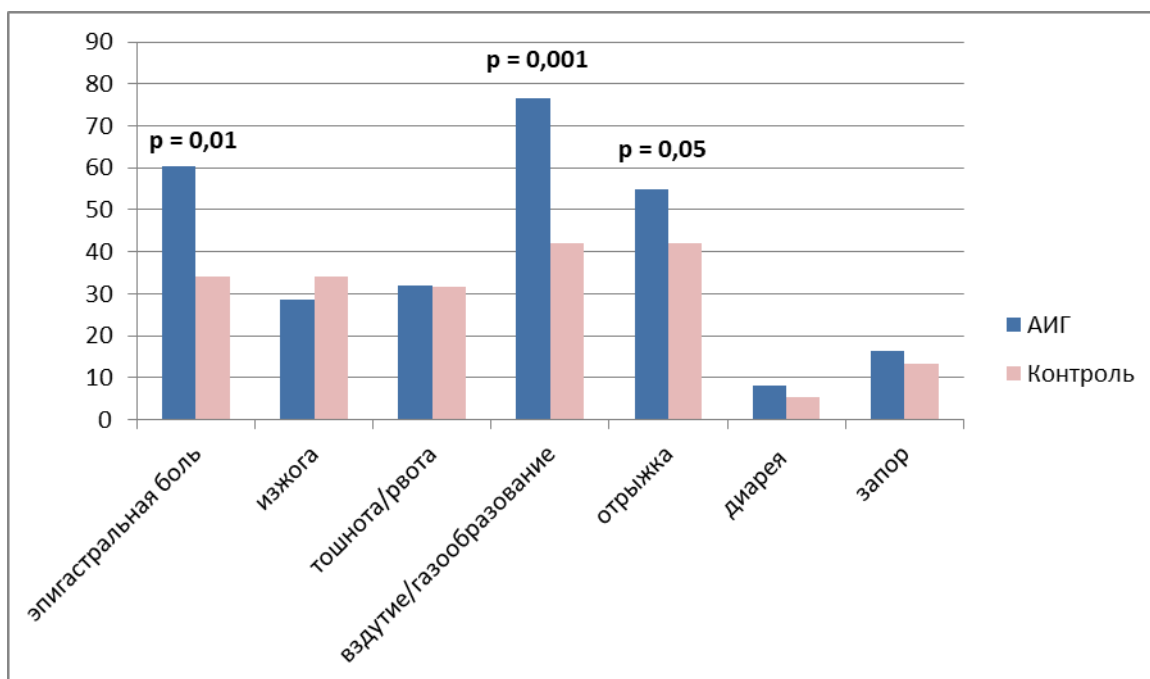


Рисунок 3 – Гастроинтестинальные симптомы в двух исследуемых группах

3.1.2 Вредные привычки (курение, алкоголь)

Подавляющее большинство пациентов (95,9 %) отрицали курение и только 3 женщины (4,1 %) сообщили о том, что курят. Индекс «пачка-лет» находился у них в пределах от 5 до 8, что не относит их к группе «злостных» или «безусловных» курильщиков.

В контрольной группе курильщиков оказалось достоверно больше – 8 человек (21,1 %, $p = 0,005$). Однако расчет индекса «пачка-лет» у них также не определил «злостных» или «безусловных» курильщиков.

Более половины пациентов с АИГ (38 человек, 52,1 %) в настоящее время не употребляют алкоголь совсем. Остальные 47,9 % (35 человек: 4 мужчины и

31 женщина) употребляют алкоголь несколько раз в году, но не чаще 1 раза в месяц.

В группе контроля также преобладало редкое употребление алкоголя – 57,9 % - несколько раз в году, но не ежемесячно, 26,3 % - несколько раз в месяц, а 7,9 % не употребляли алкоголь совсем. О более частом употреблении алкоголя (≥ 1 раз в неделю) сообщили 3 человека (7,9 %), однако разовые дозы не превышали условно безопасные (< 10 г чистого этанола в сутки).

Таким образом, в двух исследованных группах преобладают непьющие или редко употребляющие алкоголь, не обнаружено пациентов систематически (регулярно) его употребляющих. Данные по вредным привычкам (курение и употребление алкоголя) представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Данные по курению и употреблению алкоголя в исследуемых группах

Вредные привычки	АИГ (общая группа) (1) n = 73	Контрольная группа (2) n = 38	p 1-2
Курение n %	3 (4,1)	8 (21,1)	0,005
Алкоголь (0) n (%)	38 (52,1)	3 (7,9)	< 0,001
Алкоголь (1) n (%)	35 (47,9)	22 (57,9)	0,321
Алкоголь (2) n (%)	0	10 (26,2)	< 0,001
Алкоголь (3) n (%)	0	3 (7,9)	< 0,001

Примечание: алкоголь (0) – не употреблял алкоголь в течение последнего года; алкоголь (1) – несколько раз в году, но не ежемесячно; алкоголь (2) – несколько раз в месяц; алкоголь (3) – 1 раз в неделю и чаще.

3.1.3 Анализ родословной

Прогностически важной является оценка родословной у пациентов с АИГ. Необходимо оценивать онкологический и аутоиммунный анамнез среди родственников, особенно 1 степени родства (родители, сестры, братья и дети). В нашем исследовании 45 пациентов (61,6 %) имели отягощенную

наследственность 1 и 2 степени родства по злокачественным новообразованиям (ЗНО): у 13 человек в семье были случаи рака желудка (17,8 %), а 32 пациента (43,8 %) сообщили о родственниках с ЗНО других локализаций.

У 5 человек (6,8 %) выявлена отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям (1 случай аутоиммунного гастрита) (Рисунок 4).

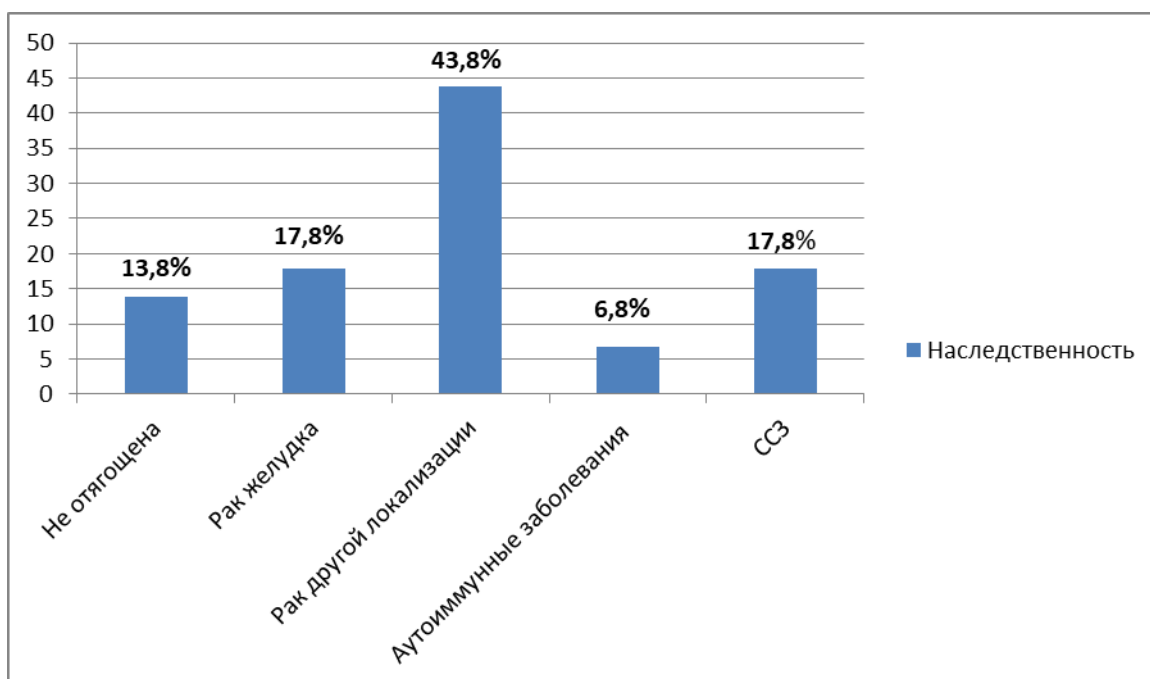


Рисунок 4 – Анализ родословной у пациентов с АИГ (%)

3.1.4 Сопутствующие заболевания

Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с АИГ показал высокую частоту аутоиммунного тиреоидита – в 56,2 % (41 человек). У 4 пациентов с АИГ и АИТ также отягощена наследственность по аутоиммунным заболеваниям (9,8 %). Среди 41 пациента с АИГ и АИТ *H. pylori*-инфицированных оказалось 19 человек (46,3 %). Витилиго встречалось у 2 пациентов (2,7 %), 1 человек (1,4 %) наблюдался у ревматолога с анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева), 1 пациент (1,4 %) имел псориаз и 1 (1,4 %) – иммунную тромбоцитопению. При этом 4 аутоиммунных заболевания были обнаружены у 1

пациента (мужчины): болезнь Бехтерева, псориаз, АИТ и АИГ.

У 5 пациентов с АИГ (6,8 %) в анамнезе был рак (рак молочной железы, щитовидной железы, колоректальный рак, меланома хориоидеи). Из 5 пациентов с АИГ и с онкологическими заболеваниями в анамнезе у 4 оказалась отягощенная наследственность по ЗНО (80 %) и у 1 человека – по аутоиммунным заболеваниям. Несмотря на малое количество мужчин в основной группе, они чаще болели ЗНО, чем женщины (из 7 мужчин с АИГ у 2 (28,6 %) было ЗНО и из 66 женщин только у 3 (4,5 %) были онкологические заболевания в анамнезе ($p = 0,023$) (Рисунок 5). Ни у одного из пациентов не был выявлен рак желудка (в т. ч. НЭО), как анамнестически, так и во время исследования. Данные анамнеза представлены на Рисунке 5.



Рисунок 5 – Сопутствующие заболевания у пациентов с АИГ (%)

3.1.5 Лабораторные исследования

У пациентов с АИГ в 47,9 % случаев (35 человек) выявлена анемия различного генеза. Анемия легкой степени тяжести (уровень гемоглобина 90–119 г/л для женщин и 90–129 г/л для мужчин) выявлена у большинства пациентов (31 человек, 88,6 %), средней степени (уровень гемоглобина 70–89 г/л)

– у 4 человек (11,4 %), тяжелой анемии у пациентов с АИГ на момент включения в исследование не было выявлено.

Проводился анализ наличия анемии различного происхождения в зависимости от *H. pylori*-инфекции. Пациенты с АИГ и *H. pylori*-инфекцией в два раза чаще имели анемию, чем неинфицированные участники (65,7 % против 34,3 %, $p = 0,011$) (Таблица 3). Так, из 35 человек с АИГ и анемией инфицированных *H. pylori* оказалось в два раза больше, чем *H. pylori*-негативных пациентов.

Дефицит железа

Снижение уровня железа сыворотки крови и/или уровня ферритина выявлено у 64 человек (87,7 %). Из 35 человек с анемией и АИГ дефицит железа определялся в большинстве случаев – 94,3 %. Медианы среднего объема эритроцита (MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) значимо не различались во всех исследованных группах. Дефицит железа одинаково часто встречался как у пациентов с *H. pylori*-инфекцией, так и без нее (85,3 % против 89,7 % соответственно, $p = 0,564$) (Таблица 3).

Дефицит витамина В₁₂

В половине случаев (38 человек, 52,1 %) у пациентов с АИГ был обнаружен дефицит витамина В₁₂. Среди пациентов с анемией у 25 человек (71,4 %) выявлен дефицит витамина В₁₂, что значимо реже, чем дефицит железа ($p = 0,012$). При этом недостаток витамина В₁₂ чаще встречался у пациентов *H. pylori*-негативных, чем у пациентов с выявленной инфекцией (65,8 % против 34,2 %, $p = 0,007$) (см. Таблицу 3).

Таблица 3 – Дефицит железа и витамина В₁₂ у пациентов с АИГ в зависимости от *H. pylori*-инфекции

Параметр	АИГ общая группа n = 73	АИГ Н.р (+) n = 34 (1)	АИГ Н.р (-) n = 39 (2)	Р ₁₋₂
Анемия	35 (47,9)	23 (65,7)	12 (34,3)	0,011
Дефицит железа n (%)	64 (87,7)	29 (45,3)	35 (54,7)	0,564
Дефицит витамина В ₁₂ n (%)	38 (52,1)	13 (34,2)	25 (65,8)	0,007

В сравнении с контрольной группой получены ожидаемые различия в лабораторных показателях. Медианы гемоглобина, ферритина и витамина В₁₂ оказались ниже у пациентов с АИГ, чем в контроле ($p < 0,001$). Однако показатели железа сыворотки крови как в контроле, так и в основной группе значимо не различались. В сравниваемых группах не определялось повышение значений общего билирубина, СРБ, ферритина, СОЭ, что позволяет с большой вероятностью исключить другие причины анемии (гемолитическую, анемию воспалительных заболеваний). Лабораторные показатели в исследуемых группах представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Лабораторные показатели в исследуемых группах, Me [25 %; 75 %]

Показатели	АИГ Н.р. (-), n = 39 (1)	АИГ Н.р. (+), n = 34 (2)	Группа контроля n = 38 (3)	Р	Показатели	АИГ общая группа n = 73 (1)	АИГ Н.р. (-), n = 39 (2)	АИГ Н.р. (+), n = 34 (3)	Группа контроля n = 38 (4)	р
Нб, г/л	116 [109; 125]	121 [118; 129,5]	128 [120; 136]	$p_{1-3} 0,051$ $p_{1-2} 0,067$	В ₁₂ , пмоль/л	183 [132; 241]	164,5 [118,5; 193]	210 [166,5; 254]	259 [150; 390]	$p_{1-4} 0,001$ $p_{2-4} 0,001$ $p_{3-4} 0,001$ $p_{2-3} 0,007$
MCV, фл	84,9 [81,2; 91,6]	83,6 [79,8; 87,5]	86,8 [83,5; 88,7]	$p > 0,05$	АПК, титр	640 [160; 2560]	640 [116; 2560]	640 [240; 1280]	25,2 [10,5; 30,8]	$p_{1-4} 0,001$ $p_{2-4} 0,001$ $p_{3-4} 0,001$
МСН, пг	28,3 [25,9; 30,4]	27,3 [25,6; 28,7]	32,9 [30,5; 34,8]	$p > 0,05$	АВФ, отн. ед./мл	1,2 [0,3; 3,5]	0,95 [0,3; 4,00]	1,6 [0,35; 3,2]	0,72 [0,4; 2,7]	$p > 0,05$
Fe, мкмоль/л	10 [5,57; 15]	10,7 [8,01; 13,2]	13 [10; 17]	$p > 0,05$	ТТГ, мМЕ/л	3,68 [2,37; 5,17]	3,59 [2,2; 5,2]	3,7 [2,5; 5,22]	2,62 [2,1; 4,2]	$p > 0,05$
Ферритин, мкг/л	12,5 [6,75; 20,83]	18 [9; 25,5]	42,3 [33,15; 60,83]	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} 0,784$	АТПО, МЕ/мл	110 [17; 300]	122,8 [12,6; 429,1]	100 [22,5; 235]	23,7 [13,5; 30,7]	$p_{1-4} 0,001$ $p_{2-4} 0,001$ $p_{3-4} 0,001$
<p>Примечание: АИГ – аутоиммунный гастрит; Н.р. (+) – бактерия <i>Helicobacter pylori</i>; Н.р. (-) – отсутствие бактерии <i>Helicobacter pylori</i>;</p> <p>Нб – гемоглобин; MCV – средний объем эритроцита; МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците; Fe – железо сыворотки; В₁₂ – витамин В₁₂; АПК – антитела к париетальным клеткам; АВФ – антитела к внутреннему фактору; ТТГ – тиреотропный гормон; АТПО – антитела к тиреопероксидазе.</p>										

Иммунологические исследования

Антитела к париетальным клеткам определялись у большинства пациентов с АИГ (63 человека, 86,3 %). Антитела к внутреннему фактору выявлялись гораздо реже – у 9 человек (12,3 %), причем у 5 человек были обнаружены как АПК, так и АВФ (6,8 %), у 4 пациентов (5,5 %) были только АВФ. Один пациент с АИГ оказался серонегативен на момент исследования. Не выявлено значимых различий по наличию анемии у пациентов с АПК или с АВФ (Таблица 5). Дефицит железа чаще встречался в группе пациентов с АПК, чем АВФ, однако различия не достигли статистической значимости (85,7 % против 50,0 %, $p = 0,066$) (см. Таблицу 5). Дефицит витамина В₁₂ был выявлен у всех пациентов с АВФ.

Таблица 5 – Ассоциации антител (АПК и АВФ) с анемией, дефицитом железа и витамина В₁₂ у пациентов с АИГ, n (%)

Параметр	АПК(1) n = 63 n (%)	АВФ (всего)(2) n = 9 n (%)	АВФ (АПК–)(3) n = 4 n (%)	АПК + АВФ(4) n = 5 n (%)	p
Анемия	30 (47,6)	6 (66,7)	3 (75,0)	3 (60,0)	$p_{1-2} 0,289$
Дефицит железа	54 (85,7)	6 (66,7)	2 (50,0)	4 (80,0)	$p_{1-3} 0,066$
Дефицит витамина В ₁₂	24 (38,1)	8 (88,9)	4 (100,0)	4 (80,0)	$p_{1-2} 0,005$ $p_{1-3} 0,018$ $p_{1-4} 0,071$

3.2 Серологическая диагностика биомаркеров атрофии «ГастроПанель»

У пациентов с АИГ медиана ПГІ составила 10,1 [5,1; 21,6] мкг/л, ПГІІ– 8,1 [5,6; 10,4] мкг/л, соотношения ПГІ/ПГІІ – 1,3 [0,8; 2,1], гастрин-17 – 42,4 [39,3; 47,1] пмоль/л. Значения ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ были достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), при этом гастрин-17 оказался значимо выше в

группе пациентов с АИГ ($p < 0,001$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели тест-системы «ГастроПанель» в исследуемых группах, Ме [25 %; 75 %]

Показатели	АИГ(общаягруппа) (1) n = 73	Группа контроля (2) n = 38	p ₁₋₂
IgG к <i>H. pylori</i> , ЕIU	40,2 [33,8; 136]	33,7 [28,3; 114]	p = 0,469
ПГІ, мкг/л	10,1 [5,1; 21,6]	104,1 [89,6; 117,6]	p < 0,001
ПГІІ, мкг/л	8,1 [5,6; 10,4]	9,93 [6,4; 16,5]	p = 0,142
ПГІ/ПГІІ	1,3 [0,8; 2,1]	10,8 [6,75; 14,85]	p < 0,001
Гастрин-17, пмоль/л	42,4 [39,3; 47,1]	2,31 [1,13; 5,74]	p < 0,001
CagA (+) n (%)	17 (23,3)	1(29)	p = 0,516

Не выявлено различий в показателях «ГастроПанели» у пациентов с АИГ в зависимости от инфицированности *H. pylori* (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели биомаркеров атрофии («ГастроПанель») у пациентов с АИГ в зависимости от *H. pylori*-статуса, Ме [25 %; 75 %]

Биомаркеры атрофии	АИГ (общаягруппа), n = 73	АИГ Н.р (-), (1) n = 39	АИГ Н.р (+), (2) n = 34	p ₁₋₂
ПГІ, мкг/л	10,1 [5,1; 21,6]	9,0 [5,4; 22,9]	12,0 [4,9; 21,5]	0,514
ПГІІ, мкг/л	8,1 [5,6; 10,4]	8,3 [5,5; 12,6]	7,9 [5,7; 9,5]	0,482
ПГІ/ПГІІ	1,3 [0,8; 2,1]	1,2 [0,7; 2,0]	1,4 [0,8; 2,3]	0,496
Гастрин-17, пмоль/л	42,4 [39,3; 47,1]	42,2 [38,1; 46,1]	42,8 [39,5; 49,2]	0,838

На основании серологических показателей («ГастроПанель») у пациентов с АИГ определены диагностические критерии, которые для ПГІ составили $\leq 10,1$ мкг/л, для соотношения ПГІ/ПГІІ – $\leq 1,3$ и для гастрин-17 – $\geq 42,4$ пмоль/л.

3.2.1 Серологическая диагностика биомаркеров атрофии «ГастроСкрин-3»

Биомаркеры функционального состояния СОЖ также оценивались с

помощью отечественной тест-системы «ГастроСкрин-3» (Вектор-Бест, Новосибирск).

Медиана ПГІ у пациентов с АИГ составила 16,8 [9,8; 26,5] мкг/л, ПГІІ – 11,0 [7,5; 14,3] мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ – 1,5 [1,1; 2,3]. Также были получены закономерные различия биомаркеров атрофии (ПГІ и ПГІ/ПГІІ) между основной и контрольной группами ($p = 0,001$). Показатели биомаркеров «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ и в контрольной группе представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Показатели биомаркеров «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ и в контрольной группе, Ме [25 %; 75 %]

Биомаркеры атрофии	АИГ (общая группа) (1) n = 73	Контрольная группа(2) n = 38	p ₁₋₂
ПГІ, мкг/л	16,8 [9,8; 26,5]	104,2 [91,6; 119,8]	0,001
ПГІІ, мкг/л	11,0 [7,5; 14,3]	10,1 [6,6; 17,5]	0,948
ПГІ/ПГІІ	1,5 [1,1; 2,3]	10,4 [6,8; 13,9]	0,001

У пациентов с АИГ и *H. pylori*-инфекцией, значения ПГІ тест-системы «ГастроСкрин-3» оказалась выше, чем у *H. pylori*-негативных пациентов (23,1 мкг/л против 17,7 мкг/л, $p = 0,054$), но соответствовали серологическим критериям фундальной атрофии (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели биомаркеров атрофии («ГастроСкрин-3») у пациентов с АИГ в зависимости от *H. pylori*-статуса, Ме [25 %; 75 %]

Биомаркеры атрофии	АИГ (общая группа), n = 73	АИГ <i>H.p</i> (-), n = 39 (1)	АИГ <i>H.p</i> (+), n = 34 (2)	p ₁₋₂
ПГІ, мкг/л	16,8 [9,8; 26,5]	13,2 [8,9; 25,5]	21,1 [13,7; 28,2]	0,054
ПГІІ, мкг/л	11,0 [7,5; 14,3]	11,0 [7,2; 15,0]	10,9 [8,1; 14,2]	0,886
ПГІ/ПГІІ	1,5 [1,1; 2,3]	1,4 [0,9; 1,9]	1,8 [1,2; 2,4]	0,058

При сравнении показателей биомаркеров двух тест-систем между собой,

показатели ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II панели «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ оказались значимо выше, чем показатели тест-системы «ГастроПанель» (Рисунок 6). Необходимо отметить, что медианы биомаркеров атрофии тест-системы «ГастроСкрин-3» также соответствуют серологическим критериям атрофии слизистой оболочки тела желудка и находятся ниже референсных значений, заявленных производителем (см. Рисунок 6).

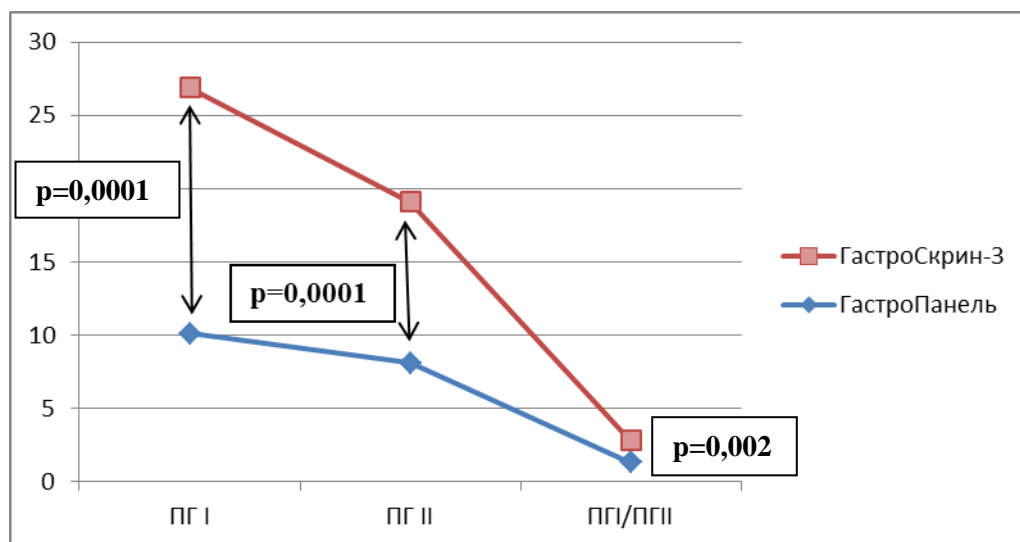


Рисунок 6 – Сравнение показателей биомаркеров тест-систем «ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ Me [25 %; 75 %]

Отрезные точки биомаркеров «ГастроСкрин-3» для определения возможного аутоиммунного фенотипа фундального атрофического гастрита составили ПГ I $\leq 16,8$ мкг/л, а для соотношения ПГ I/ПГ II – $\leq 1,5$.

Корреляционный анализ продемонстрировал следующие ассоциации: показатели ПГ I в двух использованных тест-системах («ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3») и соотношение ПГ I/ПГ II («ГастроПанель») прямо коррелировали с уровнем ферритина в сыворотке крови ($r = 0,289^*$, $p = 0,013$). Соотношение ПГ I/ПГ II в «ГастроСкрин-3» не коррелировало с уровнем ферритина, однако выявлена прямая связь с гемоглобином и железом сыворотки крови ($r = 0,328^{**}$, $p = 0,005$ и $r = 0,233^*$, $p = 0,047$ соответственно).

Положительная корреляционная связь получена между уровнем ПГИ («Гастроскрин-3») и значениями витамина В₁₂ ($r = 0,313^{**}$, $p = 0,007$), гемоглобина ($r = 0,277^{**}$, $p = 0,018$) и титром АПК ($r = 0,248^*$, $p = 0,034$). Уровень ПГИ (в обеих тест-системах) прямо коррелировал с титром АПК ($r = 0,244^*$, $p = 0,038$). Любопытно, что более высокие значения гастрин-17 оказались ассоциированы с более низкими показателями витамина В₁₂ ($r = -0,262^*$, $p = 0,025$). В нашем исследовании уровень АПК ассоциирован с большими значениями витамина В₁₂ ($r = 0,232^{**}$, $p = 0,049$) и меньшими значениями АВФ ($r = 0,326^{**}$, $p = 0,005$).

Таким образом, наиболее тесные ассоциации получены для набора маркеров «ГастроСкрин-3» с биохимическими маркерами анемии, дефицита железа и витамина В₁₂. Значимые корреляционные связи биомаркеров двух тест-систем с биохимическими параметрами, показателями красной крови представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Корреляционные связи биомаркеров атрофии двух тест-систем с лабораторными показателями у пациентов с АИГ

Показатели	«ГастроПанель»			«ГастроСкрин-3»	
	ПГИ	ПГИ/ПГ II	гастрин-17	ПГИ	ПГИ/ПГ II
Гемоглобин, г/л	$r = 0,289^*$ $p = 0,013$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$r = 0,277^{**}$ $p = 0,018$	$r = 0,328^{**}$ $p = 0,005$
Ферритин, мкг/л	$p > 0,05$	$r = 0,317^{**}$ $p = 0,006$	$p > 0,05$	$r = 0,289^*$ $p = 0,013$	$p > 0,05$
Железо, мкг/л	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$r = 0,233^*$ $p = 0,047$
Витамин В ₁₂ , пмоль/л	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$r = 0,262^*$ $p = 0,025$	$r = 0,313^{**}$ $p = 0,007$	$p > 0,05$
АПК	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$r = 0,248^*$ $p = 0,034$	$p > 0,05$

3.3 Эндоскопические и морфологические характеристики пациентов с аутоиммунным гастритом

Визуальные признаки атрофии в виде сглаженности складок, тусклости слизистой, просвечивания сосудов описаны у большинства пациентов (54 человека, 74,0 %). У 13 человек (17,8 %) выявлены эндоскопические признаки смешанной гастропатии (признаки атрофии + эритематозная гастропатия). У 21 пациента (28,8 %) обнаружены полипы в теле желудка, что нередко встречается при аутоиммунном поражении слизистой фундального отдела. У пациентов с АИГ и *H. pylori*-инфекцией чаще описывались изменения в виде очаговой гиперемии, усиления васкуляризации в атральном отделе, в отличие от «чистого» АИГ.

Атрофические изменения в теле желудка от легких до выраженных описаны морфологом у подавляющего большинства пациентов (72 человека, 98,6 %). Только у одного пациента с АИГ не описаны атрофические изменения в СОЖ при морфологическом исследовании. При этом у данного пациента в диагностически значимом титре определялись АПК, а медиана ПГІ и соотношение ПГІ/ПГІІ соответствовали серологическим критериям фундальной атрофии.

В зависимости от наличия *H. pylori*-инфекции различий между группами не было выявлено (Таблица 11). Кишечная метаплазия описана у 40 человек (54,8 %), в 1 случае (1,4 %) выявлена дисплазия низкой степени.

Морфологическое исследование проводилось согласно системе OLGA. Оценивался интегральный показатель стадии атрофии с учетом атрофии в антральном и фундальном отделах (см. Таблицу 11).

Таблица 11 – Стадия атрофии по системе OLGA у пациентов с АИГ в зависимости от *H. pylori*-статуса

Группы	OLGA (стадии атрофии) n (%)					Всего
	0	1	2	3	4	
АИГ <i>H.p</i> (-) (1)	0	3 (75,0)	32 (53,3)	4 (66,7)	0	39
АИГ <i>H.p</i> (+) (2)	1	1 (25,0)	28 (46,7)	2 (33,3)	2	34
Всего	1	4 (100)	60 (100)	6 (100)	2	73
p_{1-2}	—	0,207	0,466	0,275	0,183	—

У большинства пациентов с АИГ, как *H. pylori*-позитивных, так и *H. pylori*-негативных преобладает умеренная атрофия (2 стадия) по системе OLGA (60 человек, 82,2 %) (см. Таблицу 11). Достоверных различий между группами АИГ в зависимости от инфекции выявлено не было.

Полипы фундального отдела желудка гистологически в большинстве случаев оказались гиперпластическими (18 человек, 85,7 %), в 3 случаях в полипах обнаружены участки дисплазии.

Показатели биомаркеров атрофии тест-системы «ГастроПанель» сравнивались также после объединения стадий атрофии по системе OLGA: 0 – отсутствие атрофии; 1 – легкая и умеренная стадии (1+2); 2 – тяжелая атрофия (3 + 4) (Таблица 12). Различия были получены только для гастрин-17, который оказался выше у пациентов с легкой и умеренной атрофией, чем без атрофии (44,3 пмоль/л и 21,2 пмоль/л соответственно, $p = 0,055$).

Таблица 12 – Показатели биомаркеров «ГастроПанель» у пациентов с АИГ при разных стадиях атрофии, согласно морфологической системе OLGA, Ме [25 %; 75 %]

Показатели	OLGA (стадии атрофии) n (%)			P
	0	1 (1 + 2)	2 (3 + 4)	
ПГ I мкг /л	10,8 [10,8; 10,8]	10,6 [5,2; 22,9]	7,3 [2,6; 12,4]	$p_{1-2} 0,111$
ПГ II мкг/л	11,3 [11,3; 11,3]	8,1 [5,7; 11,6]	6,7 [4,7; 8,7]	$p_{1-2} 0,212$
Соотношение ПГ I/ПГ II	1,0 [1,0; 1,0]	1,3 [0,7; 2,2]	1,1 [0,6; 1,5]	$p_{1-2} 0,291$
Гастрин-17 пмоль/л	21,2 [21,2; 21,2]	44,3 [39,8; 48,8]	39,9 [27,3; 42,3]	$p_{1-2} 0,055$

При сравнении биомаркеров «ГастроСкрин-3» в зависимости от стадий атрофии по системе OLGA не выявлено значимых различий (Таблица 13).

Таблица 13 – Биомаркеры «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ при разных стадиях атрофии согласно морфологической системе OLGA, Ме [25 %; 75 %]

Показатели	OLGA (стадии атрофии) n (%)			p ₁₋₂
	0	1 (1 + 2)	2 (3 + 4)	
ПГ I мкг /л	28,2 [28,2; 28,2]	16,5 [9,9; 27,9]	16,3 [5,1; 23,2]	0,295
ПГ II мкг/л	9,7 [9,7; 9,7]	11,2 [7,5; 14,4]	9,1 [6,0; 14,1]	0,430
Соотношение ПГ I /ПГ II	2,9 [2,9; 2,9]	1,6 [1,1; 2,2]	1,1 [0,8; 2,2]	0,311

3.4 Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов

При исследовании электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов методом диэлектрофореза установлено снижение среднего диаметра клеток у пациентов с АИГ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Отмечена тенденция к изменению соотношения форм клеток у пациентов с аутоиммунным гастритом по сравнению со здоровыми лицами: снижение доли дискоцитарных, повышенный уровень сфероцитарных и деформированных форм клеток.

Выявлено достоверное снижение амплитуды деформации клеток красной крови на высоких частотах электрического поля у пациентов с АИГ на фоне повышенных обобщенных показателей вязкости и жесткости ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Емкость клеточных мембран оказалась ниже при АИГ, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$) (Таблица 14). У пациентов с АИГ в сочетании с инфекцией *H. pylori* емкость была достоверно ниже, чем в группе с АИГ без *H. pylori* ($p = 0,004$).

Таблица 14 – Морфометрические, электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов у пациентов с аутоиммунным гастритом и в группе контроля, Ме [25%; 75%]

Параметр	АИГ (общая группа) n = 73 (1)	АИГ Н.р (-) n = 34 (2)	АИГ Н.р (+) n = 39 (3)	Группа контроля n = 38 (4)	p
Средний диаметр эритроцита, мкм	7,50 [7,48; 7,52]	7,5 [7,48; 7,52]	7,5 [7,48; 7,53]	7,56 [7,54; 7,58]	> 0,05
Доля дискоцитов, %	65,2 [60,2; 70,1]	63,2 [58,9; 68,7]	61,0 [55,2; 65,3]	74,3 [72,5; 80,8]	p ₃₋₄ 0,002
Доля сфероцитов, %	22,7 [17,4; 28,5]	20,1 [16,2; 24,8]	25,6 [19,4; 31,8]	15,1 [10,2; 18,7]	p ₃₋₄ 0,042
Доля деформированных клеток, %	18,9 [14,6; 26,7]	16,6 [12,7; 22,4]	22,9 [18,1; 28,4]	12,4 [10,8; 16,1]	p ₃₋₄ 0,054
Амплитуда деформации на частоте 106 Гц, м	6,2·10 ⁻⁶ [5,8·10 ⁻⁶ ; 6,4·10 ⁻⁶]	6,1·10 ⁻⁶ [5,7·10 ⁻⁶ ; 6,4·10 ⁻⁶]	6,2·10 ⁻⁶ [5,8·10 ⁻⁶ ; 6,4·10 ⁻⁶]	7,1·10 ⁻⁶ [6,6·10 ⁻⁶ ; 7,6·10 ⁻⁶]	p ₁₋₄ 0,001 p ₂₋₄ 0,001 p ₃₋₄ 0,001
Параметр	АИГ (общая группа) n = 73 (1)	АИГ Н.р (-) n = 34 (2)	АИГ Н.р (+) n = 39 (3)	Группа контроля n = 38 (4)	p
Емкость клеточной мембраны, Ф	2,82·10 ⁻¹⁴ [1,86·10 ⁻¹⁴ ; 2,82·10 ⁻¹⁴]	5,06·10 ⁻¹⁴ [2,05·10 ⁻¹⁴ ; 7,96·10 ⁻¹⁴]	2,74·10 ⁻¹⁴ [1,44·10 ⁻¹⁴ ; 3,3·10 ⁻¹⁴]	7,19·10 ⁻¹⁴ [6,87·10 ⁻¹⁴ ; 7,62·10 ⁻¹⁴]	p ₁₋₄ 0,001 p ₂₋₄ 0,001 p ₃₋₄ 0,001 p ₂₋₃ 0,004
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	9,67·10 ⁻⁶ [9,48·10 ⁻⁶ ; 9,84·10 ⁻⁶]	9,65·10 ⁻⁶ [9,44·10 ⁻⁶ ; 9,78·10 ⁻⁶]	9,68·10 ⁻⁶ [9,53·10 ⁻⁶ ; 9,87·10 ⁻⁶]	8,97·10 ⁻⁶ [8,72·10 ⁻⁶ ; 9,12·10 ⁻⁶]	p ₁₋₄ 0,001 p ₂₋₄ 0,001 p ₃₋₄ 0,001

Продолжение Таблицы 14

Параметр	АИГ (общая группа) n = 73 (1)	АИГ Н.р (-) n = 34 (2)	АИГ Н.р (+) n = 39 (3)	Группа контроля n = 38 (4)	p
Обобщенный показатель вязкости, Па × с	0,73 [0,72; 0,75]	0,73 [0,72; 0,75]	0,74 [0,72; 0,75]	0,68 [0,62; 0,7]	p ₁₋₄ 0,001 p ₂₋₄ 0,001 p ₃₋₄ 0,001
Степень изменения амплитуды деформации на частоте 0,5 × 10 ⁶ Гц, %	43 [36; 48]	43 [36; 48]	42,5 [36,7; 48,8]	68 [63,8; 74]	p ₁₋₄ 0,001 p ₂₋₄ 0,001 p ₃₋₄ 0,001

Рассмотрение электрических параметров эритроцитов у пациентов с АИГ выявило значительное снижение отрицательного поверхностного заряда клеток, что отражали низкие уровни скорости движения эритроцитов к электродам и величины дипольного момента, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$) (Таблица 15). Следует заметить, что скорость движения эритроцитов к электродам и величина дипольного момента оказались ниже в группе АИГ Н.р (+) по сравнению с АИГ Н.р (-) ($p = 0,019$ и $p < 0,001$) соответственно.

Положение равновесной частоты в обследованных группах не различалось. Эритроциты пациентов с АИГ отличались повышенной электропроводностью по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,001$) (см. Таблицу 15).

Таблица 15 – Электрические параметры эритроцитов у пациентов с аутоиммунным гастритом и в группе сравнения, Ме [25 %; 75 %].

Параметр	АИГ (общая группа) n = 73 (1)	АИГ, Н.р. (-), n = 39 (2)	Пациенты с АИГ, Н.р. (+), n = 34 (3)	Контрольная группа, n = 38 (4)	p
Электропроводность клеток, см/м	$5,87 \cdot 10^{-5}$ [$5,68 \cdot 10^{-5}$; $9,13 \cdot 10^{-5}$]	$6,11 \cdot 10^{-5}$ [$5,68 \cdot 10^{-5}$; $9,14 \cdot 10^{-5}$]	$5,84 \cdot 10^{-5}$ [$5,68 \cdot 10^{-5}$; $9,12 \cdot 10^{-5}$]	$5,48 \cdot 10^{-5}$ [$5,41 \cdot 10^{-5}$; $5,66 \cdot 10^{-5}$]	$P_{1-4} 0,001$ $p_{2-4} 0,001$ $p_{3-4} 0,001$
Скорость движения E_g к электродам, мкм/с	3,6 [3,2;4,1]	3,7 [3,2;4,2]	3,4 [3,1;3,7]	5,7 [5,1;6,2]	$p_{1-4} 0,001$ $p_{2-4} 0,001$ $p_{3-4} 0,001$ $p_{2-3} 0,019$
Равновесная частота, Гц	$0,41 \cdot 10^6$ [$0,29 \cdot 10^6$; $0,98 \cdot 10^6$]	$0,37 \cdot 10^6$ [$0,29 \cdot 10^6$; $1,04 \cdot 10^6$]	$0,41 \cdot 10^6$ [$0,33 \cdot 10^6$; $0,94 \cdot 10^6$]	$0,47 \cdot 10^6$ [$0,42 \cdot 10^6$; $0,52 \cdot 10^6$]	$>0,05$
Дипольный момент, Кл/м	$4,14 \cdot 10^{-21}$ [$3,57 \cdot 10^{-21}$; $4,74 \cdot 10^{-21}$]	$4,72 \cdot 10^{-21}$ [$4,25 \cdot 10^{-21}$; $5,12 \cdot 10^{-21}$]	$3,52 \cdot 10^{-21}$ [$3,0 \cdot 10^{-21}$; $4,01 \cdot 10^{-21}$]	$7,05 \cdot 10^{-21}$ [$3,37 \cdot 10^{-21}$; $7,69 \cdot 10^{-21}$]	$p_{1-4} 0,001$ $p_{2-4} 0,001$ $p_{3-4} 0,001$ $p_{2-3} 0,001$

Продолжение Таблицы 15

Параметр	АИГ (общая группа) n = 73 (1)	АИГ, Н.р. (-), n = 39 (2)	Пациенты с АИГ, Н.р. (+), n = 34 (3)	Контрольная группа, n = 38 (4)	p
Индекс агрегации Eг, усл. Коэффициент	0,64 [0,63; 0,70]	0,64 [0,62; 0,69]	0,64 [0,63; 0,72]	0,61 [0,58; 0,61]	p ₁₋₄ 0,002 p ₂₋₄ 0,003 p ₃₋₄ 0,002

Пациенты с аутоиммунным гастритом имели эритроциты, склонные к гемолизу на различных частотах электрического поля (Таблица 16). Индекс деструкции эритроцитов оказался выше при АИГ на частотах $0,5 \times 10^6$, $0,1 \times 10^6$, $0,05 \times 10^6$ Гц, чем в контрольной группе ($p < 0,001-0,054$).

Таблица 16 – Уровни индекса деструкции эритроцитов у пациентов с аутоиммунным гастритом и в группе сравнения, Ме [25 %; 75 %].

Параметр	Пациенты с АИГ n = 73 (2)1	АИГ, Н.р. (-), n = 39 (3)2	Пациенты с АИГ, Н.р. (+), n = 34 (4)3	Контрольная группа, n = 38 (1)4	p
Индекс деструкции Eг при 10^6 Гц, %	2,3 [1,4; 2,5]	3,7 [1,75; 4,3]	2,1 [1,7; 2,1]	2,8 [1,4; 2,8]	>0,05
Индекс деструкции Eг при $0,5 \times 10^6$ Гц, %	0,09 [0,06; 0,12]	1,7 [1,6; 2,8]	1,48 [1,4; 1,95]	1,6 [1,4; 1,7]	p ₁₋₄ 0,011 p ₂₋₄ 0,032 p ₃₋₄ 0,023
Индекс деструкции Eг при $0,1 \times 10^6$ Гц, %	0,07 [0,04; 0,09]	2,05 [1,63; 3,3]	1,63 [1,2; 2,55]	2,0 [1,68; 2,48]	p ₁₋₄ 0,008 p ₂₋₄ 0,033 p ₃₋₄ 0,021
Индекс деструкции Eг при $0,5 \times 10^5$ Гц, %	0,03 [0,02; 0,08]	2,7 [1,73; 4,25]	3,1 [1,77; 4,55]	1,85 [1,38; 5,33]	p ₁₋₄ 0,005 p ₂₋₄ 0,001 p ₃₋₄ 0,054

В обследованных группах были проанализированы показатели

поляризуемости на разных частотах электрического поля, которые отражают степень жизнеспособности клеток красной крови. Поляризуемость эритроцитов на высоких частотах 10^6 и $0,5 \times 10^6$ Гц оказалась достоверно ниже ($p = 0,001-0,002$), а на низкой частоте $0,1 \times 10^6$ Гц – выше у пациентов с аутоиммунным гастритом, чем у здоровых лиц ($p = 0,009-0,015$). Относительная поляризуемость была выше в группе контроля, чем у пациентов с АИГ ($p = 0,021$), преимущественно в группе АИГ, Н.р. (+) ($p = 0,008$).

У пациентов с АИГ проведен корреляционный анализ электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов с показателями красной крови биохимическими и иммунологическими показателями. Наиболее тесные ассоциации степени атрофии тела желудка, а также показателей «ГастроПанели» у пациентов с АИГ установлены такими параметрами эритроцитов, как средний диаметр клеток, градации степени деформации эритроцитов, амплитуда деформации на высоких частотах, обобщенные показатели вязкости, жесткости, электропроводность, скорость движения клеток к электродам, величина дипольного момента, поляризуемость на частотах 10^6 и $0,5 \times 10^6$ Гц, индекс агрегации эритроцитов ($r = -0,012$, $p = 0,001$).

Наличие дефицита витамина B_{12} коррелировало с увеличением диаметра эритроцитов ($r = 0,275$, $p = 0,004$), но деформабельность ($r = -0,363$, $p = 0,001$) и их заряд оказались ниже. Обнаружена ассоциация B_{12} -дефицита с высокой электропроводностью ($r = 0,310$, $p = 0,001$) и низкой емкостью ($r = -0,275$, $p = 0,004$).

Антитела к париетальным клеткам и АВФ оказались связанными с изменением формы эритроцитов, уровнем электропроводности, поляризуемости на низкой частоте $0,05 \times 10^6$ Гц и в большей степени с величиной емкости мембран клеток, скоростью их движения к электродам и дипольным моментом ($p < 0,001$). С теми же электрическими и вязкоупругими параметрами эритроцитов коррелировали и другие крупномолекулярные белки – СРБ, ферритин, IgG к *H. Pylori*, СаgА+. Так, величина дипольного момента оказалась связанной с уровнем АПК ($r = -0,632$, $p = 0,05$), АВФ ($r = -0,198$, $p = 0,035$), IgG к *H. pylori*

($r = -0,216$, $p = 0,05$), CagA+ ($r = -0,197$, $p = 0,042$). Скорость движения клеток к электродам была ассоциирована с уровнем АПК ($r = -0,222$, $p = 0,053$), CagA+ ($r = -0,185$, $p = 0,05$). Емкость мембран эритроцитов коррелировала с АПК ($r = -0,511$, $p = 0,047$), АВФ ($r = -0,651$, $p = 0,05$).

Наличие дефицита железа оказалось обратно связанным с размерами эритроцитов, амплитудой деформации клеток на высоких частотах, емкостью мембран ($r = -0,296$, $p = 0,002$), скоростью движения к электродам ($r = -0,382$, $p = 0,0001$), дипольным моментом ($r = -0,307$, $p = 0,001$), поляризуемостью; и напротив, прямо коррелировало с уровнем деформированных клеток с повышенными, обобщенными жесткостью, вязкостью, электропроводностью, индексом агрегации и деструкции на низких частотах ($r = -0,033$, $p = 0,001$).

Установлены корреляции электрических и вязкоупругих параметров с маркерами воспаления (СРБ, ферритин). Наиболее значимыми оказались характеристики эритроцитов, отражающих их резистентность – индекс деструкции на низких частотах, поляризуемость и состояние мембран, включая величину поверхностного отрицательного заряда клеток красной крови – доля деформированных клеток, электропроводность, емкость мембран, скорость движения к электродам ($r = -0,041$, $p = 0,023$). Емкость мембран эритроцитов оказалась связанной с уровнем СРБ ($r = -0,452$, $p = 0,032$), скорость движения эритроцитов к электродам – с уровнем СРБ ($r = -0,322$, $p = 0,041$), ферритина ($r = -0,261$, $p = 0,028$).

Проведенный ROC-анализ показал возможность точного различения пациентов с АИГ и Н.р. (-) от АИГ Н.р. (+) (Рисунок 7).

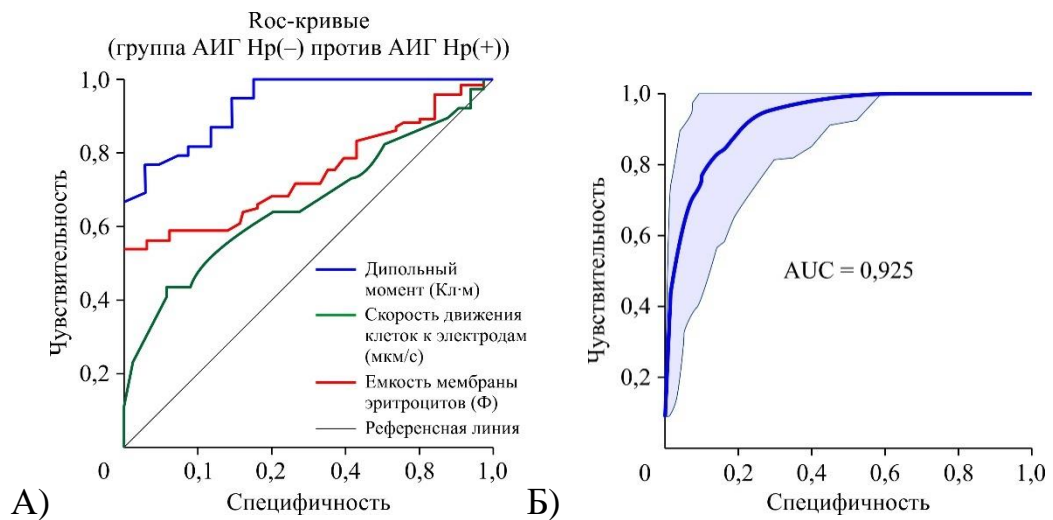


Рисунок 7 – А) ROC-кривые при проведении различения пациентов с АИГ, Н.р. (–) от группы АИГ, Н.р. (+). А) дипольный момент – AUC 0,934, чувствительность 79,5 %, специфичность 88 %; емкость мембран – AUC 0,696, чувствительность 61,5 %, специфичность 58,8 %; скорость движения клеток к электродам – AUC 0,660, чувствительность 64,1 %, специфичность 88,2 %; Б) ROC-кривая комплексной модели, включающей уровни дипольного момента, скорости движения клеток к электродам, емкости клеточной мембраны для различения пациентов АИГ, Н.р. (+) и АИГ, Н.р. (–) – AUC 0,925, чувствительность 92,4 %, специфичность 89,7 %

Возможности различения пациентов с аутоиммунным гастритом от здоровых лиц на основании уровней электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов при применении непарной статистики модифицированным методом главных компонентов (ortho-PLS-DA) представлены на Рисунке 8. Кроме пересекающейся области, отражающей совпадающие по уровню параметры эритроцитов, отчетливо видны отличающиеся характеристики.

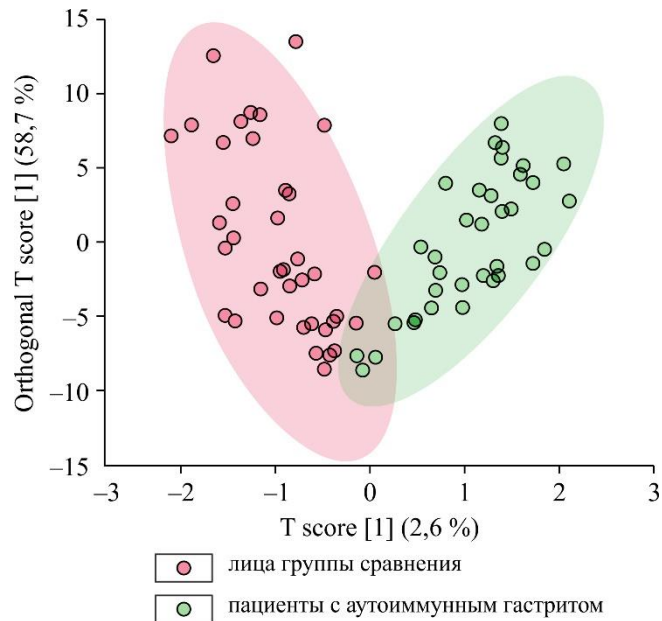


Рисунок 8 – Метод ortho-PLS-DA в различении пациентов с аутоиммунным гастритом (зеленое облако) от здоровых лиц (розовое облако) на основании уровней электрических и вязкоупругих показателей эритроцитов (непарная статистика)

3.5 Анализ однонуклеотидных полиморфизмов кандидатных генов

Полиморфизм -511СТ (rs16944) гена *IL1B*

Наблюдаемые частоты генотипов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs16944 гена *IL-1B* (-511) в контрольной группе соответствуют ожидаемым частотам согласно равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 2,70$). В группе АИГ генотип СС выявлен у 19 человек (26,8 %), СТ – в 56,3 % случаев (40 человек) и ТТ у 12 человек (16,9 %). Частота аллеля С составила 54,9 %, аллеля Т – 45,1 % в группе АИГ и 52,9 % и 47,1 % в контроле. По частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs16944 гена *IL-1B* (-511) не выявлено статистически значимых различий между группами. При разделении групп по статусу *H. pylori*, в том числе носителей *СagA*-штамма, достоверных различий также не получено. Генотип ТТ *IL-1B* (-511) rs16944 чаще присутствовал в группе пациентов с АИГ, которые сообщили об умеренном употреблении алкоголя $p = 0,054$ (ОШ = 4,38; 95 % ДИ 1,07–17,85) в отличие от тех, кто не употреблял его совсем. На

основании рассчитанных отрезных значений биомаркеров были определены ассоциации генотипа СС гена *IL-1B* (-511) rs16944 со значениями гастрин-17 $\geq 42,4$ пмоль/л (ОШ = 4,13; 95 % ДИ 1,29–13,21, $p = 0,017$). Ассоциации также сохранялись у пациентов с *H. pylori*-инфекцией (ОШ = 3,4; 95 % ДИ 1,0–11,0, $p = 0,031$).

TNF-308AG (rs1800629)

Гомозиготный вариант генотипа GG гена *TNF* выявлен в 67,6 % случаев АИГ и в 75,0 % в контроле, гетерозиготный генотип AG и гомозиготный AA встречались реже в обеих группах (в 31,0 % и 20,0 % и в 1,4 % и 5,0 % соответственно). Частота аллеля G составила 83,1 %, аллеля A – 16,9 % в основной и 85,0 % и 15 % в контрольных группах. При оценке результатов выявлены следующие ассоциации: лица с генотипом *GGTNF* в 3 раза чаще имеют шансы развития дефицита витамина B₁₂ (ОШ = 3,16; 95 % ДИ 1,11–8,82, $p = 0,042$) (Таблица 17).

TCN2 AG (rs9606756)

Частоты генотипов гена, кодирующего белки-транспортёры кобаламина (*TCN2*), также не различались в исследуемых группах, в том числе у пациентов с дефицитом витамина B₁₂ и составили для генотипа GG 1,4 % и 5,0 %, для AG – 15,5 % и 22,5 %, для AA – 83,1 и 72,5 % (в основной и контрольной группах, соответственно). Частота аллеля G составила 9,2 %, а аллеля A – 90,8 % для пациентов с АИГ. У здоровых лиц аллель G встречался в 16,3 % и аллель A – в 83,8 %. В основной группе генотип AG гена *TCN2*rs9606756 был ассоциирован с развитием анемии (ОШ = 5,89; 95 % ДИ 1,17–29,59, $p = 0,024$) (см. Таблицу 17), а пациенты с АИГ и инфекцией *H. pylori* чаще имели генотип AA в отличие от пациентов без инфекции ($p = 0,009$).

BACH2 CT (rs3757247)

Генотип СС встречался у 12,7 % пациентов АИГ и у 11,3 % здоровых, ТТ у 18,3 % и 17,0 %, а гетерозиготный вариант СТ обнаружен в 18,0 % случаев АИГ и в 25,4 % среди здоровых лиц. В группе АИГ частота аллеля С составила 42,3 %, а аллеля Т – 57,7 %, а в контроле – 48,8 % и 51,3 % соответственно. Получена тенденция ассоциации полиморфизма *BACH2* СС (rs3757247) у *H. pylori*-негативных пациентов с АИГ при более низких значениях ПГІ

(< 10,1 мкг/л) и соотношения ПГ/ПГП (< 1,3) по данным «ГастроПанель» (ОШ 10,0; 95 % ДИ 0,97–102,87, $p = 0,060$), а значения ПГ/ПГП < 1,5 по результатам «ГастроСкрин-3» также имели ассоциации с данным генотипом ($p = 0,046$). Помимо этого, полиморфизм *VACH2* СС (rs3757247) чаще встречался у СаgА-позитивных пациентов (ОШ = 0,22; 95 % ДИ 0,05–0,99, $p = 0,035$).

Таблица 17 – Ассоциации полиморфизмов генов с развитием анемии, дефицитов железа и витамина В₁₂ у пациентов с АИГ

Ген (генотипы)	Анемия (есть/нет)		В ₁₂ дефицит (есть/нет)		Дефицит железа (есть/нет)		p	
	n = 35 (49,3 %) n (%) 1	n = 36 (50,7 %) n (%) 2	n = 38 (53,5 %) n (%) 3	n = 33 (46,5 %) n (%) 4	n = 22 (30,9 %) n (%) 5	n = 49 (69 %) n (%) 6		
<i>IL-1B</i> (-511)	CC	9 (25,7)	10(27,8)	12 (31,6)	7 (21,2)	5 (22,8)	14 (28,6)	$p > 0,05$
	CT	20 (57,1)	20 (55,6)	20 (52,6)	20 (60,6)	13 (59,1)	27 (55,1)	$p > 0,05$
	TT	6 (17,1)	6 (16,7)	6 (15,8)	6 (18,2)	4 (18,2)	8 (16,3)	$p > 0,05$
<i>TNF-α</i> - 308A	GG	27 (77,1)	21 (58,3)	30 (78,9)	18 (54,5)	14 (63,6)	34 (69,4)	$p_{3-4} = 0,042^*$
	AG	7 (20,0)	15 (41,7)	8 (21,1)	14(42,4)	7 (31,8)	15 (30,6)	$p > 0,05$
	AA	1 (2,9)	0 (0)	0 (0)	1(3,0)	1 (4,5)	0 (0)	$p > 0,05$
<i>TCN2</i>	GG	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	1(3,0)	0 (0)	1 (2,0)	$p > 0,05$
	AG	9 (25,7)	2 (5,6)	9 (23,7)	2(6,1)	3 (13,6)	8 (16,3)	$p_{1-2} = 0,024^{**}$ $p_{3-4} = 0,052$
	AA	26 (74,3)	33 (91,7)	29 (76,3)	30 (90,9)	19 (86,4)	40 (81,6)	$p_{1-2} = 0,063$
<i>VACH</i>	CC	9 (25,7)	5 (13,9)	8 (21,1)	6 (18,2)	3 (13,6)	11 (22,4)	$p > 0,05$
	CT	13 (37,1)	19 (52,8)	18 (47,4)	14 (42,4)	11 (50,0)	21 (42,9)	$p > 0,05$
	TT	13 (37,1)	12 (33,3)	12 (31,6)	13 (39,4)	8 (36,4)	17 (34,7)	$p > 0,05$

Примечание:

* – (ОШ = 3,16; 95 % ДИ 1,11–8,82);

** – (ОШ = 5,89; 95 % ДИ 1,17–29,59).

3.6 Фенотипы гастрита в клинической группе жителей г. Новосибирска

Медианы биомаркеров тест-панели «ГастроПанель» (1 742 человека) за 15-летний период наблюдения и тест-панели «ГастроСкрин-3» (170 человек) за 4 года представлены в Таблице 18. У мужчин уровни ПГИ и соотношения ПГИ/ПГИИ («ГастроПанель») оказались выше, а значения гастрин-17 ниже, чем у женщин.

Таблица 18 – Показатели «ГастроПанель» за 15-летний и «ГастроСкрин-3» за 4-летний периоды наблюдения у мужчин и женщин, Me [25 %; 75 %]

Показатели «ГастроПанель»	Обследованные группы			p _{м-ж}
	мужчины n = 532	женщины n = 1 210	Всего n = 1 742	
ПГИ, мкг/л	97,4 [65,2; 139,7]	83,9 [54,4; 125,0]	87,7 [57,9; 128,7]	< 0,001
ПГИИ, мкг/л	10,6 [6,5; 19,7]	10,1 [6,1; 19,0]	10,2 [6,2; 19,4]	0,168
Соотношение ПГИ/ПГИИ	8,5 [5,6; 11,8]	7,9 [4,9; 11,7]	8,2 [5,1; 11,7]	0,036
Гастрин-17, пмоль/л	4,3 [1,4; 11,6]	4,9 [1,9; 15,2]	4,7 [1,7; 14,0]	< 0,001
Антитела к <i>H. pylori</i> , EIU	62,0 [17,7; 105,1]	56,3 [16,9; 108,2]	57,8 [17,3; 107,4]	0,996
Показатели «ГастроСкрин-3»	мужчины n = 35	женщины n = 135	Всего n = 170	p _{м-ж}
ПГИ, мкг/л	98,6 [53,5; 139,5]	89,8 [59,4; 122,7]	91,5 [58,8; 129,9]	0,458
ПГИИ, мкг/л	10,6 [6,5; 19,7]	10,1 [6,1; 18,9]	9,1 [5,7; 16,7]	0,906
Соотношение ПГИ/ПГИИ	8,6 [6,3; 12,0]	8,7 [5,6; 13,2]	8,6 [5,7; 13,0]	0,882

В настоящей работе IgG к *H. pylori* были выявлены в 57,7 % случаев (из 1742 человек) с высоким представительством цитотоксического CagA+ штамма (56,1 %). В группе «ГастроСкрин-3» CagA+ штамм *H. pylori* был обнаружен в 42 % случаев (из 170 обследуемых).

Из 1 742 человек, обследованных с помощью тест-системы «ГастроПанель», серологические признаки выраженной и умеренной атрофии слизистой тела желудка были выявлены в 10 % и 9,4 % соответственно. В группе «ГастроСкрин-3» (170 человек) выраженная корпальная атрофия определялась в 10,6 % и

умеренная в 7,1 % случаев (Таблица 19). Таким образом, суммарно за наблюдаемые периоды времени серологические признаки атрофии слизистой тела желудка разной степени выраженности выявлены в 19,4 % («ГастроПанель») и 17,6 % случаев («ГастроСкрин-3»). В группе «ГастроПанель» низкий показатель соотношения ПГІ/ПГІІ обнаружен у 11 %, а сочетание низких уровней ПГІ и соотношения ПГІ/ПГІІ – в 7,3 % случаев. В группе «ГастроСкрин-3» соотношение ПГІ/ПГІІ ≤ 3 встречалось у 8,2 %, а сочетание ПГІ ≤ 30 мкг/л и соотношения ПГІ/ПГІІ ≤ 3 выявлено у 7,1 % обследованных. Серологические признаки мультифокального атрофического гастрита с высоким риском развития РЖ обнаружены у 13 из 1742 человек (0,7 %) (см. Таблицу 19).

Язвенный фенотип гастрита со значениями ПГІ более 160 мкг/л определен в 15,3 % случаев («ГастроПанель») и в 10 % случаев («ГастроСкрин-3»).

Таблица 19 – Частота показателей «ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3» с интерпретацией возможных рисков (%)

Показатели Биомаркеров	«ГастроПанель» n = 1 742 %	«ГастроСкрин-3» n = 170 %	Интерпретация
ПГІ (51–160 мкг/л)	64,5 % (62,3; 66,7)	71,8 % (65; 78,5)	Нет атрофии тела желудка
ПГІ (≤ 30 мкг/л)	10 % (8,6; 11,4)	10,6 % (6,0; 15,2)	Выраженная фундальная атрофия. Риск развития РЖ
ПГІ/ПГІІ ≤ 3	11 % (9,5; 12,5)	8,2 % (4,1; 12,3)	
ПГІ ≤ 30 мкг/л + ПГІ/ПГІІ ≤ 3	7,3 % (6,1; 8,5)	7,1 % (3,2; 11,0)	
ПГІ (31–50 мкг/л)	9,4 % (8,0; 10,8)	7,1 % (3,2; 11,0)	Умеренная фундальная атрофия. Риск развития РЖ
ПГІ $\leq 10,1$ мкг/л + гастрин-17 $\geq 42,4$ пмоль/л	2,6 % (1,9; 3,3)	—	Аутоиммунный фенотип гастрита.
ПГІ $\leq 16,8$ мкг/л + ПГІ/ПГІІ $< 1,5$	—	3,5 % (0,7; 6,3)	Риски РЖ, анемии, дефицита железа и витамина В ₁₂

Продолжение Таблицы 19

Показатели Биомаркеров	«ГастроПанель» n = 1 742 %	«ГастроСкрин-3» n = 170 %	Интерпретация
ПГИ (≥ 160 мкг/л)	15,3 % (13,6; 17,0)	10 % (5,5; 14,5)	Язвенный фенотип. Высокие риски развития эрозивно- язвенного повреждения слизистой
ПГИ ≤ 30 мкг/л + гастрин-17 < 1 пмоль/л	0,7 % (0,3; 1,1)	—	Пангастрит. Мультифокальная атрофия (тело+антрум). Высокий риск развития РЖ

3.6.1 Частота аутоиммунного фенотипа гастрита в клинической практике и в случайной выборке жителей г. Новосибирска

На основании полученных ранее отрезных точек биомаркеров атрофии («ГастроПанель»: ПГИ $\leq 10,1$ мкг/л, и соотношение ПГИ/ПГII $\leq 1,3$, гастрин-17 $\geq 42,4$ пмоль/л и «ГастроСкрин-3»: ПГИ $\leq 16,8$ мкг/л, соотношение ПГИ/ПГII $\leq 1,5$) была рассчитана частота АИГ в текущей клинической практике. Из 1 742 человек, прошедших диагностику, признаки аутоиммунного фенотипа гастрита выявлены в 2,6 % случаев. Для «ГастроСкрин-3» (170 человек) частота АИГ составила 3,5 % (см. Таблицу 19).

Отрезные значения применили и для расчета встречаемости АИГ в случайной выборке лиц 45–69 лет проекта НАРИЕЕ (246 человек), 1,6 % имели серологические признаки АИГ.

Исследуемые показатели при АИГ были включены в Модель логистического регрессионного анализа в качестве независимых переменных, а

наличие АИГ – в качестве зависимой переменной (Таблица 20).

Таблица 20 – Логистический регрессионный анализ относительного шанса АИГ

Показатели	Модель 1	Модель 2
	ОШ (95 % ДИ), p	
Возраст	—	1,041 (0,920–1,178) p = 0,525
Пол (муж/жен)	—	0,001 (0,001–1,022) p = 0,071
Ферритин (на 1)	1,112 (1,041–1,187) p = 0,002	0,874 (0,789–0,968) p = 0,010
ПГ/ПГII (на 1)	0,453 (0,327–0,628) p = 0,001	0,476 (0,283–0,801) p = 0,005
Витамин В ₁₂ (на 1)	0,981 (0,974–0,988) p = 0,001	0,987 (0,975–0,999) p = 0,036
Гастрин-17 (на 1)	1,466 (1,177–1,825) p = 0,001	—
CagA (есть/нет)	0,786 (0,323–1,917) p = 0,597	0,198 (0,009–4,507) p = 0,310

Результаты показали, что шанс АИГ возрастает при снижении ферритина (ОШ = 0,874; 95 % ДИ 0,789–0,968, p = 0,010), витамина В₁₂ (ОШ 0,987; 95 % ДИ 0,975–0,999, p = 0,036) и соотношения ПГ/ПГII (ОШ 0,476; 95 % ДИ 0,283–0,801, p = 0,005) на 1. При проведении пошагового регрессионного анализа наиболее значимым оказался показатель соотношения ПГ/ПГII.

3.7 Клинический пример

Пациентка Р. 55 лет была приглашена на консультацию 16.05.2020 по результатам серологического скрининга «ГастроПанель», проведенного на базе НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН.

На момент осмотра пациентка активных жалоб не предъявляла. Из анамнеза

известно, что в 2014 г. при проведении гастроскопии перед плановым оперативным лечением были выявлены множественные полипы желудка (гистологически – гиперпластические полипы). В последующем ежегодно проходила гастроскопию с биопсией из эпителиальных образований, морфологическая картина соответствовала гиперпластическим полипам.

В 2018 г. проводилась эрадикационная терапия *H. pylori*-инфекции неуточненной схемой. В 2019 г., со слов пациентки, повторная эрадикация *H. pylori*, при контроле C^{13} дыхательным уреазным тестом в 2020 г. инфекция не определялась.

Предоставлен протокол эндоскопического исследования от 05.2020 г.: при осмотре слизистая желудка бледно-розового цвета, гладкая, блестящая, диффузно истончена, атрофична. В субкардии полиповидное образование на ножке размером 8 мм, с красноватой поверхностью, с регулярным рисунком по типу пчелиных сот, в дне и теле желудка множественные плоскоприподнятые образования размером до 4 мм с регулярным рисунком по типу пчелиных сот. В антральном отделе по передней полиповидное образование на широком основании 35 × 18 мм с красной поверхностью с налетами фибрина, кровоточит при пальпации. В препилорической зоне образование на широком основании диаметром 8 мм с красноватой поверхностью с регулярным рисунком.

Заключение: Атрофия слизистой желудка. GAVE-синдром (эктазия вен антрального отдела желудка). Множественные гиперпластические полипы желудка (Рисунок 9).



Рисунок 9 – А – сглаженные складки, просвечивание сосудов на атрофичной слизистой тела желудка пациентки Р., В – псевдополипы желудка

Проведена множественная биопсия. Заключение: биоптат № 1 (антральный отдел, малая кривизна): гиперпластический полип желудка с воспалением, *H. pylori* не обнаружен; биоптат № 2 (антральный отдел, большая кривизна): гиперплазированная СОЖ; биоптат № 3 (угол желудка): фрагменты эпителиалиальных желез, лейкоциты; биоптат № 4 (тело желудка, малая кривизна) гиперпластический полип; биоптат № 5 (тело желудка, большая кривизна): выраженный хронический гастрит с очаговой атрофией и фовеолярной гиперплазией.

Ввиду наличия полипоза желудка также была также проведена колоноскопия без выявления патологии.

Многokrатно консультировалась врачами разных специальностей, однако обследование на АИГ не проводилось. Пациентка наблюдалась с диагнозом «Полипоз желудка», получала терапию цитопротекторами и ингибиторами протонной помпы (ИПП).

В 2020 г. была проведена эндоскопическая резекция слизистой желудка.

В марте 2020 г. самостоятельно обратилась в поликлинику НИИТПМ – филиал ИциГ СО РАН для проведения серологической диагностики функционального состояния слизистой оболочки желудка с помощью тест-системы «ГастроПанель» (Таблица 21).

Таблица 21 – Данные исследования «ГастроПанель» пациентки Р.

Показатель	Результат	Рекомендованные значения согласно ELISAKits«BiohitPlc»
<i>H. pylori</i> IgG	4,59	Отр.< 34 EIU, погр. 34–42 EIU, пол. > 42 EIU
Гастрин-17	43,27	> 2,0 пмоль/л
Пепсиноген I	4,44	> 30 мкг/л
Пепсиноген II	5,48	> 3 мкг/л
ПГ1/ПГ2	0,8	ПГ1/ПГ2 > 3

По результатам «ГастроПанель» выявлены серологические признаки атрофии слизистой тела желудка (аутоиммунный вариант) (Таблица 21).

При детальном опросе выяснилось, что у пациентки длительное время определялся необъяснимый латентный дефицит железа, который плохо поддавался коррекции пероральными препаратами железа. При анализе родословной у родного дяди по материнской линии была резекция желудка до 50 лет по неизвестной причине.

Пациентке было рекомендовано дообследование на определение АПК, АВФ, клинический анализ крови, показатели обмена железа и витамина В₁₂. Очень важным моментом является исследование функции щитовидной железы (ТТГ, Т_{4св}, АТПО). Ввиду риска нейроэндокринной опухоли также был рекомендован анализ на хромогранин А и анализ суточной мочи на 5-гидроксииндолуксусную кислоту (Таблица 22). С учетом недавней эндоскопической резекции СОЖ была рекомендована плановая гастроскопия на оборудовании с высоким разрешением в режиме NBI, а также с мультифокальной биопсией и оценкой стадии гастрита по системе OLGA для определения прогноза и дальнейшей тактики ведения.

Таблица 22 – Результаты анализов пациентки Р.

Показатель	Результат	Референсные значения (единицы)
Нб	138	120–160г/л
MCV	76,0	81–101 фл
RDW	16,0	11,6–14,8 %
MCH	24,2	27,0–34,0 пг
АТПО	16,5	< 5,6 ед/мл
АПК	1 : 640	< 1 : 40 титр
АВФ	0,05	< 6 отн.ед./мл
Ферритин	4 мкг/л	10–120 мкг/л
В ₁₂	< 125 пг/мл	187–883 пг/мл
ТТГ	8,67 мЕд/л	0,4–4,0 мЕд/л
Хромогранин А	99,84	< 100 мкг/л
Примечание: Нб – гемоглобин; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; RDW – ширина распределения эритроцитов, АТПО – антитела к тиреопероксидазе; АПК – антитела к париетальным клеткам; АВФ – антитела к внутреннему фактору Касла; В ₁₂ – витамин В ₁₂ ; ТТГ – тиреотропный гормон.		

Таким образом, по результатам исследования выявлены низкие показатели ПГ I и соотношения ПГ I/ПГ II с компенсаторным повышением уровня гастрин-17, что свидетельствует о наличии выраженной фундальной атрофии. Наличие гистологически подтвержденной атрофии (стадия II по системе OLGA) и высокого титра АПК подтверждают диагноз аутоиммунного атрофического гастрита. Гипоацидное состояние привело к развитию дефицитов железа и витамина В₁₂, что требует коррекции инъекционными формами препаратов и дальнейшей поддерживающей терапии. Помимо этого, у пациентки диагностирован аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, которые требуют наблюдения эндокринолога и проведения заместительной гормональной терапии.

Множественные полиповидные образования в виде мелких участков гиперемии, выступающих в просвет СОЖ, могут появляться на фоне атрофии

слизистой тела и дна желудка. Такие образования во время эндоскопии зачастую ложно интерпретируются как гиперпластические полипы, а иногда, ввиду непонимания патогенеза, остаются и без интерпретации.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует сложность выявления АИГ. С учетом асимптомности процесса важно знать эндоскопические и патоморфологические признаки на разных стадиях аутоиммунного процесса, а также уделять внимание сопутствующей патологии для ранней диагностики заболевания и предотвращения осложнений.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании были изучены особенности аутоиммунного атрофического гастрита в Сибирском регионе с учетом влияния *H. pylori*-инфекции. Полученные результаты подтвердили высокую частоту *H. pylori* (46,6 %) среди пациентов с АИГ, в том числе в более чем половине случаев с цитотоксическим CagA+ штаммом (53 %). Известно, что *H. pylori* является наиболее частой хронической бактериальной инфекцией у людей. Распространенность *H. pylori* среди населения встречается примерно в 50 % случаев и более [80], а в некоторых регионах может достигать 80 % [81].

В ранее проведенных эпидемиологических исследованиях в Сибири распространенность *H. pylori*, оцениваемая с помощью серологической диагностики, составила более 80 % [7]. Не исключена и вероятность более высокой изначальной инфицированности *H. pylori* пациентов с АИГ, в т. ч. в исследуемой группе, из-за успешно проведенной эрадикационной терапии или естественной элиминации бактерии на фоне атрофии СОЖ [152]. Роль *H. pylori* в патогенезе АИГ до сих пор обсуждается, но есть некоторые свидетельства того, что у части пациентов *H. pylori* может запускать аутоиммунный процесс, приводящий к атрофии СОЖ («вторичный» АИГ) [19].

Описаны ассоциации *H. pylori* и с экстрагастральной патологией. Например, показана связь бактерии с иммунной тромбоцитопенией и железодефицитной анемией [68; 146]. В нашем исследовании у пациентов с АИГ, инфицированных *H. pylori*, ЖДА встречалась чаще, чем в группе «чистого» АИГ (65,7 % против 34,3 %, $p = 0,011$). Механизм развития ЖДА на фоне *H. pylori*-инфекции может быть обусловлен как развитием атрофии и нарушением всасывания железа, так и влиянием факторов вирулентности бактерии [114]. Метаанализ 198 исследований продемонстрировал повышенные риски ЖДА (ОШ 1,72; 95 % ДИ 1,23–2,42; 14 исследований) и дефицита железа (ОШ 1,33; 95 % ДИ 1,15–1,54; 30 исследований) у инфицированных *H. pylori* лиц по сравнению с неинфицированными [20]. В

литературе также представлены данные о возможной роли *H. pylori* и в развитии других дефицитов, в т. ч. дефицита витамина В₁₂. Так, в исследовании пожилых пациентов с неатрофическим гастритом и дефицитом витамина В₁₂ значительно чаще выявлялась инфекция *H. pylori*, а уровень обсемененности бактерией СОЖ обратно коррелировал с уровнем витамина В₁₂ в сыворотке крови [72].

В зависимости от *H. pylori*-инфекции не получено разницы в отношении дефицита железа в настоящей работе, однако дефицит витамина В₁₂ чаще встречался у пациентов с АИГ *H. pylori*-негативных в отличие от *H. pylori*-инфицированных (65,8 % против 34,2 %, $p = 0,007$).

При анализе всей группы пациентов с АИГ дефицит железа был выявлен в 87,7 % и в 94,3 % у пациентов с АИГ и анемией, а дефицит витамина В₁₂ был обнаружен значимо реже – 52,1 % и в 71,4 % у пациентов с анемией. По данным многих исследований, именно ЖДА является ведущим и более ранним гематологическим проявлением АИГ [42; 163]. Дефицит витамина В₁₂ развивается более медленно, и это связано с его запасами в организме человека [8]. С другой стороны, в настоящей работе более половины пациентов с АИГ имели дефицит витамина В₁₂, что больше по сравнению с другими работами. Так, в исследовании М. Osmola с соавт. низкий уровень цианокобаламина был выявлен только у 13,3 % пациентов с АИГ [98], а в работе А. Zilli с соавт. – у 34,4 % пациентов [59]. Немаловажно, что у лиц с АИГ и дефицитом В₁₂ повышаются риски развития рака желудка в сравнении с пациентами с нормальным уровнем витамина [40]. В связи с чем необходима ранняя диагностика и профилактика дефицитов у данной группы пациентов.

В нашем исследовании пациенты с АИГ чаще имели жалобы, ассоциированные с развитием дефицита железа и витамина В₁₂. Со стороны органов пищеварения преобладали вздутие (76,7 %) и отрыжка (54,8 %), которые не являются специфическими проявлениями заболевания, но могут быть связаны с повышенным бактериальным ростом на фоне атрофии. В остальном не получено значимых клинических различий между пациентами в основной и контрольной группах. Такое течение заболевания согласуется с рядом других исследований [75; 161].

Нередко у пациентов с АИГ на первый план выходят симптомы другого аутоиммунного заболевания, что иногда опосредованно приводит к диагнозу АИГ. Так, в настоящем исследовании аутоиммунный тиреоидит был выявлен в 56,2 % случаев, и это превышает данные предыдущих исследований. Например, К. Rodriguez-Castro с соавт. обнаружил АИТ у 40 % пациентов с АИГ [32], Ç. Kalkan с соавт. – у 36,2 % пациентов [101], а E. Lahner с соавт. – в 52,7 % случаев [127]. Однако авторы последнего исследования определяли АИТ у лиц с атрофией тела желудка без конкретного подтверждения АИГ (наличие антител и т. д.). Ввиду такой высокой встречаемости этих состояний, целесообразным является скрининг пациентов с АИТ на наличие сопутствующего АИГ и наоборот.

Наряду с гистологическим исследованием определение диагностически значимого титра антител (АПК и АВФ) является неотъемлемой частью верификации АИГ. Однако встречаются и случаи серонегативного АИГ [147]. В настоящей работе АПК определялись у большинства пациентов с АИГ (86,3 %), АВФ гораздо реже – в 12,3 % случаев. Один пациент оказался серонегативным, но соответствовал остальным критериям АИГ. Наиболее чувствительным является анализ на АПК. Однако их отсутствие может встречаться у пожилых людей, что не исключает АИГ [147]. Антитела к внутреннему фактору (АВФ), наоборот, обладают большей специфичностью и меньшей чувствительностью, и чаще определяются у пациентов с пернициозной анемией [147]. Так, в настоящем исследовании дефицит витамина В₁₂ был диагностирован у всех пациентов с АВФ, что значительно чаще в сравнении с пациентами с АПК (88,9 % против 38,1 %, $p = 0,005$).

В последних международных и российских экспертных документах серологические методы диагностики рекомендованы в комплексной оценке функционального состояния слизистой оболочки желудка и диагностики АИГ [107; 112]. В настоящей работе оценка серологических маркеров атрофии проводилась с использованием двух тест-систем и продемонстрировала значимое снижение уровней ПGI, соотношения ПGI/ПGII и компенсаторную

гипегастринемии у пациентов с АИГ. Причем соотношение ПГІ/ПГІІ в многомерной модели оказалось наиболее точным маркером АИГ (ОШ = 0,476; 95 % ДИ 0,283–0,801, $p = 0,005$). О значимой прогностической ценности соотношения ПГІ/ПГІІ для диагностики фундальной атрофии сообщалось в нескольких исследованиях [71; 142]. Например, в сибирском проспективно-ретроспективном популяционном исследовании была продемонстрирована ассоциация соотношения ПГІ/ПГІІ ≤ 3 с риском развития РЖ (ОШ = 2,9, 95 % ДИ 1,01–8,0) [154]. Недавнее японское исследование определило, что показатель соотношения ПГІ/ПГІІ $\leq 2,1$ имеют чувствительность = 1,00 и специфичность = 0,95 для диагностики АИГ [71]. В ретроспективном анализе 135 пациентов с АИГ низкий уровень ПГІ/ПГІІ ($\leq 1,0$) коррелировал с тяжестью фундальной атрофии [77].

Важно отметить, что помимо финской «ГастроПанели» мы впервые оценивали серологические показатели атрофии у пациентов с АИГ с помощью отечественной тест-системы «ГастроСкрин-3». На основании полученных данных были определены пороговые значения для диагностики АИГ («ГастроПанель» ПГІ $\leq 10,1$ мкг/л, соотношение ПГІ/ПГІІ $\leq 1,3$ и гастрин-17 $\geq 42,4$ пмоль/л, для «ГастроСкрин-3» ПГІ $\leq 16,8$ мкг/л и соотношение ПГІ/ПГІІ $\leq 1,5$). Другие авторы также рассчитывали отрезные точки биомаркеров атрофии. В европейской работе R. Magris с соавт., оценивающей биомаркеры атрофии при АИГ также с помощью финской тест-системы, выявлены следующие результаты: для соотношения ПГІ/ПГІІ $\leq 2,3$, а для гастрин-17 $\geq 29,6$ пмоль/л [109]. Обсервационное исследование оценки скрининговых тестов у 28 японских пациентов с подтвержденным гистологическим АИГ показало положительную прогностическую ценность при пороговых значениях гастрин ≥ 172 пг/мл, ПГІ $\leq 14,5$ нг/дл и соотношении ПГІ/ПГІІ $\leq 2,1$ нг/дл [71]. Разницу в полученных отрезных значениях в исследованиях можно объяснить влиянием размера оцениваемой выборки, методическими подходами, популяционными и расовыми отличиями.

По полученным отрезным значениям биомаркеров атрофии была

рассчитана частота аутоиммунного гастрита в клинической группе (1 742 человека – «ГастроПанель» и 170 человек - «ГастроСкрин-3»), а также в случайной выборке жителей г. Новосибирска (246 человек). Частота аутоиммунного фенотипа фундального атрофического гастрита составила 2,6 %, 3,5 % и 1,6 % соответственно, что соотносится с результатами других исследований [76]. По данным серологического скрининга, проведенного с помощью тест-системы «ГастроПанель» на 1 283 здоровых добровольцах из Санкт-Петербурга, частота АИГ составила 2,6 % [125].

Серологические тесты должны подкрепляться гистологическим исследованием биоптатов из разных отделов желудка. Практически у всех пациентов в нашем исследовании были обнаружены атрофические изменения (98,6 %). Признаки кишечной метаплазии описаны у 54,8 % обследованных и в 1 случае (1,4 %) выявлена дисплазия низкой степени. По интегральной оценке стадии атрофии, согласно системе OLGA, преобладала умеренная атрофия (II стадия) – 82,2 % случаев, 11 % случаев соответствовали III-IV стадии (высокий риск рака желудка). Некоторые исследования сообщают о невысокой ценности OLGA для АИГ, так как эта методика подразумевает сравнение выраженности атрофии в атральном и фундальном отделах, а при АИГ антральный отдел может оставаться интактным при условии отсутствия *H. pylori*-инфекции [110; 123]. Однако стадии III-IV убедительно свидетельствуют о тяжелой атрофии и говорят о наличии сопутствующей текущей или перенесенной инфекции *H. pylori*, которая привела к атрофическим изменениям антрального отдела. По оценкам, у этих пациентов с АИГ риск неоплазии желудка колеблется от 6,3 % до 25 % [67; 156].

Впервые было проведено исследование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с АИГ с выявлением снижения амплитуды деформации клеток красной крови на высоких частотах электрического поля ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля, а также снижение емкости клеточных мембран ($p < 0,001$). В группе пациентов с АИГ Н.р. (+) емкость была достоверно ниже, чем в группе с АИГ Н.р. (-) ($p = 0,004$). Данные изменения могут быть связаны с большим уровнем иммуноглобулинов, иммунных

комплексов, адсорбция которых на мембранах клеток независимо от антигенной природы приводит к более выраженному снижению емкости мембран эритроцитов [12].

У пациентов с АИГ выявлено также значительное снижение отрицательного поверхностного заряда клеток. Скорость движения эритроцитов к электродам и величина дипольного момента были ниже в группе пациентов с АИГ Н.р. (+) по сравнению с группой АИГ Н.р. (-) и ($p = 0,019$ и $p < 0,001$) соответственно. Возможно, уровень «экранирования» отрицательных зарядов на поверхности мембран эритроцитов более выражен при сочетании АИГ и инфекции *H. pylori*, поскольку уровень антигенной нагрузки возрастает [158]. Снижение поверхностного заряда эритроцитов связано с повышенным образованием агрегатов, в связи с чем повышенный индекс агрегации у пациентов с АИГ закономерен ($p = 0,002$). Электропроводимость эритроцитов у пациентов с АИГ была значимо выше, чем в контроле ($p < 0,001$). Данный результат косвенно отражает изменения в структуре мембран эритроцитов, в том числе, соотношения фракций фосфолипидов, эфиров холестерина, уровней жирных кислот, активности мембраносвязанных вискозизависимых ферментов [4], что согласуется с данными литературы о сдвигах структурных параметров эритроцитов при аутоиммунном гастрите [4]. Клетки пациентов в основной группе были склонны к гемолизу на различных частотах электрического поля. Индекс деструкции эритроцитов оказался выше при АИГ на частотах $0,5 \times 10^6$, $0,1 \times 10^6$, $0,05 \times 10^6$ Гц, чем в контрольной группе ($p < 0,001-0,054$), что может быть обусловлено снижением резистентности клеток красной крови [92]. Поляризуемость эритроцитов на высоких частотах 10^6 и $0,5 \times 10^6$ Гц оказалась достоверно ниже ($p = 0,001$), а на низкой частоте $0,1 \times 10^6$ Гц – выше у пациентов с АИГ, чем у здоровых лиц ($p = 0,009-0,015$). Отклонения параметров поляризуемости косвенно свидетельствуют о нарушении этапов созревания клеток красной крови при АИГ [8]. Данный параметр очень чувствителен к воздействию на клетку внешних факторов, его изменение происходит в короткие сроки и ассоциировано с пространственным перераспределением электрических

зарядов эритроцита [116]. Снижение относительной поляризуемости у пациентов с АИГ ассоциировано со снижением адаптационных возможностей эритроцитов [4].

Оценка электрических и вязкоупругих свойств с учетом более специфичных и чувствительных параметров может быть перспективной для диагностики АИГ, в том числе с учетом влияния инфекции *H. pylori*.

Генетический анализ кандидатных генов продемонстрировал ассоциации генотипа СС гена *IL-1B* (-511) rs16944 с более высокими значениями гастрин-17 ($\geq 42,4$ пмоль/л) (ОШ = 4,13; 95 % ДИ 1,29–13,21, $p = 0,017$). Ассоциации сохранялись у пациентов с *H. pylori*-инфекцией, (ОШ = 3,4; 95 % ДИ 1,0–11,0, $p = 0,031$). Уровень гастрин-17 увеличивается пропорционально прогрессированию атрофии париетальных клеток. Можно предположить, что тяжелая атрофия, вызванная *H. pylori* при АИГ, ассоциирована с *IL-1B* (-511). Это предположение подтверждается исследованием Т. Furua с соавт., которое заключает, что экспрессия гена *IL-1B* увеличивается у пациентов с более тяжелым фундальным атрофическим гастритом при наличии *H. pylori*-инфекции [96]. *TNF* был выбран для изучения ввиду его связи с тяжестью атрофии и участием в иммунных реакциях при АИГ по данным исследований [26; 159]. Интересно, что в нашем исследовании генотип GG гена *TNF-308(AG)* был ассоциирован с 3-кратным увеличением риска развития дефицита витамина В₁₂ в основной группе (ОШ = 3,16; 95 % ДИ 1,11–8,82, $p = 0,042$). Подобные результаты в литературе не представлены. При этом хорошо изучена роль фактора некроза опухоли в индукции и поддержании воспаления, в том числе иммунного [121].

Полиморфизм rs9606756 AG гена *TCN2* у пациентов с АИГ показал ассоциации с развитием анемии (ОШ = 5,89; 95 % ДИ 1,17–29,59, $p = 0,024$). Ген *TCN2* кодирует белки-переносчики витамина В₁₂, что вполне может объяснять полученный результат. Исследования по изучению данного полиморфизма при АИГ весьма ограничены. Е. Lahner с соавт. обнаружил ассоциации генотипа GG с АИГ и ПА ($p = 0,023$) [151].

Таким образом, представленное исследование подчеркивает

многофакторный характер АИГ, его связь с генетическими, иммунологическими и инфекционными факторами, а также важность дифференциального подхода к диагностике и лечению данного состояния. Дальнейшие исследования необходимы для более глубокого понимания механизмов развития АИГ и оптимизации подходов к его управлению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоиммунный гастрит по-прежнему диагностируется на поздних стадиях. В последних исследованиях предпринимаются попытки выделить маркеры, обладающие потенциальной ценностью не только в отношении ранней диагностики АИГ, но и в отношении тяжести его течения и осложнений. В результате проведенного исследования было показано, что пациенты с АИГ в Западной Сибири часто инфицированы *H. pylori* (47 %), включая его онкогенный CagA+ штамм. У пациентов с АИГ нередко развивается дефицит железа и витамина В₁₂, причем первый может быть потенцирован бактерией *H. pylori*.

Для АИГ характерно малосимптомное течение, поэтому важно выявлять его на доклинических стадиях, до развития дефицитов, анемии и рака желудка. Высокую диагностическую ценность продемонстрировали серологические биомаркеры атрофии, такие как ПГІ, соотношение ПГІ/ПГІІ и гастрин-17. Были установлены отрезные значения биомаркеров для более точного выявления аутоиммунного фенотипа гастрита. На основании рассчитанных отрезных значений частота АИГ в клинической группе составила 2,6 % («ГастроПанель») и 3,5 % по («ГастроСкрин-3»), а в случайной выборке жителей г. Новосибирска – 1,6 % («ГастроПанель»), что демонстрирует высокую частоту АИГ в Сибирском регионе.

Кроме того, генетические факторы также могут оказывать влияние на АИГ. Например, полиморфизмы генов, кодирующих белки, связанных с иммунным ответом и регуляцией воспаления, могут повышать риск развития анемии и дефицита витамина В₁₂ при АИГ.

Хотя данное исследование ограничено размером выборки и является пилотным, полученные данные могут послужить основой для более глубокого изучения АИГ и механизмов его развития. Подобные исследования могут помочь улучшить диагностику, прогнозирование течения заболевания и разработку новых методов лечения данного патологического процесса.

ВЫВОДЫ

Представленные данные позволяют сделать несколько важных выводов:

1. Показано малосимптомное или асимптомное клиническое течение аутоиммунного гастрита (85 %) у пациентов в Западной Сибири с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом в 56,2 % случаев.

2. Выявлена высокая частота *Helicobacter pylori*-инфекции у пациентов с аутоиммунным гастритом (47 %), включая цитотоксический CagA+ штамм в половине случаев (53,0 %). Инфицированные пациенты больше подвержены риску развития анемии (47,9 %), преимущественно связанной с дефицитом железа и менее с дефицитом витамина B₁₂ (94,3 % против, 52,1 %, $p < 0,05$).

3. Наиболее значимыми для дифференцирования пациентов с АИГ в зависимости от статуса *Helicobacter pylori* оказались: величина дипольного момента (AUC 0,934, чувствительность 79,5%, специфичность 88%); емкость мембран эритроцитов (AUC 0,696, чувствительность 61,5%, специфичность 58,8%); скорость движения клеток к электродам – (AUC 0,660, чувствительность 64,1%, специфичность 88,2%).

4. Наиболее значимым маркером для ранней диагностики аутоиммунного гастрита у пациентов Западной Сибири является соотношение ПGI/ПGII (ОШ = 0,476; 95 % ДИ 0,283–0,801, $p = 0,005$). Диагностически ценными для серологического выявления аутоиммунного гастрита являются рассчитанные диагностические критерии биомаркеров атрофии двух тест-систем: «ГастроПанель» (ПGI \leq 10,1 мкг/л, ПGI/ПGII \leq 1,3 Гастрин-17 \geq 42,4 пмоль/л) и «ГастроСкрин-3» (ПGI \leq 16,8 мкг/л и соотношение ПGI/ПGII \leq 1,5).

5. Частота аутоиммунного фенотипа атрофического фундального гастрита в текущей клинической практике составила 2,6 % по данным «ГастроПанель» и 3,5 % по результатам «ГастроСкрин-3»; в случайной выборке жителей г. Новосибирска 45–69 лет – 1,6 % («ГастроПанель»).

6. Генотип AG гена *TСN2* ассоциирован с развитием анемии у

Helicobacter pylori-инфицированных пациентов (ОШ = 5,89; 95 % ДИ 1,17–29,59, $p = 0,024$), а у пациентов с генотипом GG гена *TNF* в 3 раза выше риск развития дефицита витамина В₁₂, чем у пациентов с генотипом AA (ОШ = 3,1; 95 % ДИ 1,11–8,82, $p = 0,042$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано использовать серологические диагностические критерии биомаркеров желудочной атрофии с помощью тест-систем «ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3» для выявления аутоиммунного варианта атрофического фундального гастрита.

2. Учитывая частую ассоциацию с другими аутоиммунными заболеваниями, особенно с аутоиммунным тиреоидитом, рекомендовано скрининговое обследование пациентов на наличие аутоиммунного гастрита и наоборот.

3. С учетом высокой коморбидности с *Helicobacter pylori*-инфекцией, включая цитотоксический CagA⁺ штамм, рекомендован ее активный поиск у пациентов с аутоиммунным гастритом и проведение эрадикационной терапии в случае ее выявления.

4. Использование электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов для дифференциации между здоровыми лицами, пациентами с аутоиммунным гастритом и пациентами с инфекцией *Helicobacter pylori* может быть полезным для ранней диагностики и мониторинга состояния пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВФ	антитела к внутреннему фактору
АИГ	аутоиммунный гастрит
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АПК	антитела к париетальным клеткам
АТПО	антитела к тиреопероксидазе
АХВ	анемия хронического воспаления
ДЖ	дефицит железа
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖДА	железодефицитная анемия
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	злокачественное новообразование
ИМТ	индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)
ИПП	ингибитор протонной помпы
ИФА	иммуноферментный анализ
КМ	кишечная метаплазия
НПЭП	неоднородное переменное электрическое поле
НПЭП	нейроэндокринная опухоль
ОШ	отношение шансов
ПГ I	пепсиноген I
ПГ I/ПГ II	соотношение пепсиногена I к пепсиногену II
ПГ II	пепсиноген II
РЖ	рак желудка
РЖ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ТТГ	тиреотропный гормон
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay, иммуноферментный анализ

<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>IL-1B</i>	интерлейкин-1В
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах
MCV	Средний корпускулярный объем эритроцита
OLGA	operative Linkfor Gastritis Assessment
RDW	ширина распределения эритроцитов по объему (%)
<i>TNFα</i>	фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аутоиммунный гастрит как коморбидная патология при сахарном диабете 1 типа / О. С. Дервянко, Л. И. Ибрагимова, М. Р. Рагимов, Т. В. Никонова // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 5. – С. 404–408. – DOI: 10.14341/DM9465
2. Биомаркеры желудочной атрофии у пациентов с раком желудка / А. В. Белковец, С. А. Курилович, Ю. И. Рагино [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28. – № 2. – С. 24–32. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-2-24-32
3. Генетический полиморфизм провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6 у пациентов с серологически выявленным атрофическим гастритом / А. В. Белковец, С. А. Курилович, В. Н. Максимов, Л. В. Щербакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 10 (182). – С. 25–32. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-25 32
4. Диэлектрофорез в биологии и медицине : учебное пособие / В. М. Генералов, М. В. Кручинина, А. А. Громов [и др.]. – Новосибирск : Изд-во НГТУ, 2017. – 177, [1] с. : ил., табл.; 21 см.; ISBN 978-5-7782-3485-7
5. Клинико-лабораторная характеристика фуникулярного миелоза / Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, З. А. Гончарова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. — 2010. — № 2. — С. 87–89.
6. Курилович, С. А. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний / С. А. Курилович, О. В. Решетников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 3 (115). – С. 4–10.
7. Курилович, С. А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири / С. А. Курилович, О. В. Решетников. – Новосибирск, 2000. – С. 165.

8. Лосик, Е. А. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита / Е. А. Лосик, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 26. – С. 37–43. – DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43

9. Национальное общество гематологов, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия» 2021–2022–2023 (09.09.2021), Утверждены Минздравом РФ

10. Национальное общество гематологов, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Клинические рекомендации «Витамин В12 дефицитная анемия» 2021–2022–2023 (09.09.2021), – Утверждены Минздравом РФ

11. Национальное общество гематологов, Национальное общество детских гематологов и онкологов. Клинические рекомендации «Анемия при злокачественных новообразованиях» 2020–2021–2022 (20.01.2023) – Утверждены Минздравом РФ

12. Новицкий, В. В. Физиология и патофизиология эритроцита / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Е. А. Степовая. –Томск, 2004. – С. 202.

13. Распространенность и особенности фундального атрофического гастрита в популяции с высоким уровнем *Helicobacter pylori*-инфекции / А. В. Белковец, С. А. Курилович, О. В. Решетников [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 9 (133). – Р. 8–13.

14. A case of Barrett's oesophagus in pernicious anaemia: acid is not the only culprit! / M. Carabotti, E. Lahner, C. Severi, B. Annibale // Therapeutic Advances in Gastroenterology. – 2016. – Т. 9. – № 3. – Р. 419–421. – DOI: 10.1177/1756283X16637530

15. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis / A. G. McNicholl, M. Forne, J. Barrio [et al.] // European journal of gastroenterology & hepatology. – 2014. – Т. 26. – № 9. – Р. 941–948. – DOI: 10.1097/MEG.0000000000000132

16. Aditi, A. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update / A. Aditi, D. Y. Graham // *Digestive diseases and sciences*. – 2012. – T. 57. – P. 2504–2515. – DOI: 10.1007/s10620-012-2203-7
17. AGA Clinical Practice Update on High-Quality Upper Endoscopy: Expert Review / S. Nagula, S. Parasa, L. Laine, S. C. Shah // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2024. – DOI: 10.1016/j.cgh.2023.10.034
18. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review / S. C. Shah, M. B. Piazuelo, E. J. Kuipers, D. Li // *Gastroenterology*. – 2021. – T. 161. – № 4. – P. 1325–1332. e7. – DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078
19. Allakky, A. Exploring the Association of Helicobacter pylori With Anti-intrinsic Factor and Anti-parietal Cell Antibodies in Pernicious Anemia: A Systematic Review / A. Allakky // *Cureus*. – 2023. – T. 15. – № 9. – DOI: 10.7759/cureus.45887
20. An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia / L. Hudak, A. Jaraisy, S. Haj, K. Muhsen // *Helicobacter*. – 2017. – T. 22. – № 1. – P. e12330. – DOI: 10.1111/hel.12330
21. Analysis of clinical characteristics of 2243 with positive anti-gastric parietal cell antibody / Y. Guo, Y. Hao, X. Li [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – T. 34. – № 7. – e23264. – DOI: 10.1002/jcla.23264
22. Anti-parietal cell antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases / S. R. R. Utiyama, R. S. De Bem, T. L. Skare [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2018. – T. 41. – P. 523–529. – DOI: 10.1007/s40618-017-0755-2
23. Assessment of gastric emptying in patients with autoimmune gastritis / Ç. Kalkan, I. Soykan, Ç. Soydal [et al.] // *Digestive diseases and sciences*. – 2016. – T. 61. – P. 1597–1602. – DOI: 10.1007/s10620-015-4021-1
24. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis / C. Nderstigt, B. S. Uitbeijerse, L. G. M. Janssen, [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2019. – T. 180. – № 2. – P. 135–144. – DOI: 10.1530/EJE-18-0515

25. Association between G308A tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia / F. Boin, R. Zanardini, R. Pioli [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2001. – T. 6. – № 1. – P. 79–82. – DOI: 10.1038/sj.mp.4000815\
26. Association between TNF- α -308 G/A gene polymorphism and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis / J. P. Yang, M. H. Hyun, J. M. Yoon [et al.] // *Cytokine*. – 2014. – T. 70. – № 2. – P. 104–114. – DOI: 10.1016/j.cyto.2014.07.005
27. Association of IL-1beta gene polymorphism with cachexia from locally advanced gastric cancer / D. Zhang, H. Zheng, Y. Zhou [et al.] // *BMC cancer*. – 2007. – T. 7. – P. 1–7. – DOI: 10.1186/1471-2407-7-45
28. ATPase4A autoreactivity and its association with autoimmune phenotypes in the type 1 diabetes genetics consortium study / J. M. Wenzlau, P. R. Fain, T. J. Gardner [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – T. 38. – № Suppl. 2. – P. S29–S36. – DOI: 10.2337/dcs15-2006
29. Atrophic autoimmune pangastritis: A distinctive form of antral and fundic gastritis associated with systemic autoimmune disease / D. Jevremovic, M. Torbenson, J. A. Murray [et al.] // *The American journal of surgical pathology*. – 2006. – T. 30. – № 11. – P. 1412–1419. – DOI: 10.1097/01.pas.0000213337.25111.37
30. Autoimmune Atrophic Gastritis: A Clinical Review / C. Castellana, L. H. Eusebi, E. Dajti [et al.] // *Cancers*. – 2024. – T. 16. – № 7. – P. 1310. – DOI: 10.3390/cancers16071310
31. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans / A. M. Landgren, O. Landgren, G. Gridley [et al.] // *Cancer*. – 2011. – T. 117. – № 6. – P. 1163–1171. – DOI: 10.1002/cncr.25524
32. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis / K. I. Rodriguez-Castro, M. Franceschi, C. Miraglia [et al.] // *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. – 2018. – T. 89. – № Suppl 8. – P. 100. – DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919

33. Autoimmune gastritis / M. V. Lenti, M. Rugge, E. Lahner [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2020. – T. 6. – № 1. – P. 56. – DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8
34. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease / M. Venerito, M. Radünz, K. Reschke [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – T. 41. – № 7. – P. 686–693. – DOI: 10.1111/apt.13097
35. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint / I. Coati, M. Fassan, F. Farinati [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2015. – T. 21. – № 42. – P. 12179. – DOI: 10.3748/wjg.v21.i42.12179
36. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach / F. Nehme, K. Rowe, W. Palko [et al.] // *Clinical Journal of Gastroenterology*. – 2020. – T. 13. – C. 299–307. – DOI: 10.1007/s12328-019-01074-7
37. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in Chinese: a study of 320 patients at a large tertiary medical center / H. Zhang, Z. Jin, R. Cui [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2017. – T. 52. – № 2. – P. 150–156. – DOI: 10.1080/00365521.2016.1236397
38. Bizzaro, N. Autoimmunity and gastric cancer / N. Bizzaro, A. Antico, D. Villalta // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – T. 19. – № 2. – P. 377. – DOI: 10.3390/ijms19020377
39. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults / J. Snook, N. Bhala, I. L. P. Beales [et al.] // *Gut*. – 2021. – T. 70. – № 11. – P. 2030–2051. – DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325210
40. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population / G. Murphy, S. M. Dawsey, E. A. Engels [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – T. 13. – № 13. – P. 2282–2289. e4. – DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.040
41. Carabotti, M. Common pitfalls in the management of patients with micronutrient deficiency: keep in mind the stomach / M. Carabotti, B. Annibale, E. Lahner // *Nutrients*. – 2021. – T. 13. – № 1. – P. 208. – DOI: 10.3390/nu13010208

42. Cell blood count alterations and patterns of anaemia in autoimmune atrophic gastritis at diagnosis: a multicentre study / M. V. Lenti, E. Lahner, G. Bergamaschi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – T. 8. – № 11. – P. 1992. – DOI: 10.3390/jcm8111992
43. Chanarin, I. A history of pernicious anaemia / I. Chanarin // *British Journal of Haematology*. – 2000. – T. 111. – № 2. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2000.02238.x>
44. Chmiela, M. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections / M. Chmiela, W. Gonciarz // *World journal of gastroenterology*. – 2017. – T. 23. – № 22. – P. 3964. – DOI: 10.3748/wjg.v23.i22.3964
45. Chronic atrophic gastritis: a review / Y. Li, R. Xia, B. Zhang, C. Li // *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. – 2018. – T. 37. – № 3. – DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018026839
46. Chronic obstructive pulmonary disease: A guide for the primary care physician / G. R. Mehta, R. Mohammed, S. Sarfraz [et al.] // *Dis Mon*. – 2016. – T. 62. – № 6. – P. 164–187. – DOI: 10.1016/j.disamonth.2016.03.002
47. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment / M. Rugge, R. M. Genta, D. Y. Graham [et al.] // *Gut*. – 2016. – T. 65. – № 5. – P. 721–725. – DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310846
48. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis / V. T. Ivashkin, I. V. Maev, T. L. Lapina [et al.] // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. – 2021. – T. 31. – № 4. – P. 70–99. – DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
49. Clinical usefulness of the serological gastric biopsy for the diagnosis of chronic autoimmune gastritis / A. Antico, M. Tampoia, D. Villalta [et al.] // *Journal of Immunology Research*. – 2012. – T. 2012. – DOI: 10.1155/2012/520970
50. Clinicopathological characteristics of autoimmune gastritis: A single-center retrospective study / X. Wang, C. J. Lu, H. Li [et al.] // *Clinics and Research in*

Hepatology and Gastroenterology. – 2023. – T. 47. – № 7. – C. 102154. – DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102154

51. Common features of patients with autoimmune atrophic gastritis / E. Miceli, M. V. Lenti, D. Padula [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – T. 10. – № 7. – P. 812–814. – DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.018

52. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study / L. Gill, A. Zarbo, P. Isedeh [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – T. 74. – № 2. – P. 295–302. – DOI: 10.1016/j.jaad.2015.08.063

53. 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 pathogens*. – 2017. – T. 13. – № 11. – e1006653. – DOI: 10.1371/journal.ppat.1006653

54. Correa, P. The biological model of gastric carcinogenesis / P. Correa // *IARC scientific publications*. – 2004. – № 157. – P. 301–310.

55. Critical influence of cytokines and immune cells in autoimmune gastritis / Z. Zhang, T. Zhu, L. Zhang [et al.] // *Autoimmunity*. – 2023. – T. 56. – № 1. – P. 2174531. – DOI: 10.1080/08916934.2023.2174531

56. Current view on autoimmune gastritis / M. D. Kovacheva-Slavova, A. T. Asenov, V. H. Yankov [et al.] // *Gastritis-New Approaches and Treatments*. – IntechOpen, 2019. – DOI: 10.5772/intechopen.87006

57. De Block, C. E. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients / C. E. De Block, I. H. De Leeuw, L. F. Van Gaal // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1999. – T. 84. – № 11. – P. 4062–4067. – DOI: 10.1210/jcem.84.11.6095

58. De Maria, R. Fas-FasL interactions: a common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmunity / R. De Maria, R. Testi // *Immunology today*. – 1998. – T. 19. – № 3. – P. 121–125. – DOI: 10.1016/s0167-5699(97)01202-4

59. Deficiency of micronutrients in patients affected by chronic atrophic autoimmune gastritis: A single-institution observational study / A. Zilli, F. Cavalcoli, C. Ciafardini, S. Massironi // *Digestive and Liver Disease*. – 2019. – T. 51. – № 4. – P. 505–509. – DOI: 10.1016/j.dld.2018.08.028

60. Detection of early abnormalities in gastric function in first-degree relatives of patients with pernicious anemia / J. Juncà, P. L. de Soria, M. L. Granada [et al.] // *European journal of haematology*. – 2006. – T. 77. – № 6. – P. 518–522. – DOI: 10.1111/j.0902-4441.2006.t01-1-EJH2913.x

61. Diagnosis of atrophic body gastritis in Chinese patients by measuring serum pepsinogen / K. C. Wu, H. T. Li, T. D. Qiao [et al.] // *Chinese Journal of Digestive Diseases*. – 2004. – T. 5. – № 1. – P. 22–27. – DOI: 10.1111/j.1443-9573.2004.00148.x

62. Differences in image-enhanced endoscopic findings between *Helicobacter pylori*-associated and autoimmune gastritis / M. Kato, N. Uedo, E. Toth [et al.] // *Endoscopy International Open*. – 2021. – T. 9. – № 01. – P. E22–E30. – DOI: 10.1055/a-1287-9767

63. Doniach, D. Autoimmune phenomena in pernicious anaemia / D. Doniach, I. M. Roitt, K. B. Taylor // *British Medical Journal*. – 1963. – T. 1. – № 5342. – P. 1374. – DOI: 10.1136/bmj.1.5342.1374

64. Dyspepsia-Like Symptoms in *Helicobacter pylori*-Negative Chronic Gastritis are Associated with ASCA-, ANCA-, and Celiac Seropositivity but Not with Other Autoimmune Parameters: A Single-Centre, Retrospective Cross-Sectional Study / N. Zádori, D. Németh, L. Frim [et al.] // *International Journal of General Medicine*. – 2022. – T. 15. – P. 7789. – DOI: 10.2147/IJGM.S380419

65. Early autoimmune gastritis presenting with a normal endoscopic appearance / T. Kotera, M. Yamanishi, R. Kushima, K. Haruma // *Clinical Journal of Gastroenterology*. – 2022. – T. 15. – № 3. – P. 547–552. – DOI: 10.1007/s12328-022-01617-5

66. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis / T. Kamada, Y. Maruyama, Y. Monobe, K. Haruma // *Digestive Endoscopy*. – 2022. – T. 34. – № 4. – P. 700–713. – DOI: 10.1111/den.14175
67. Endoscopic surveillance at 3 years after diagnosis, according to European guidelines, seems safe in patients with atrophic gastritis in a low-risk region / G. Esposito, E. Dilaghi, M. Cazzato [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2021. – T. 53. – № 4. – P. 467–473. – DOI: 10.1016/j.dld.2020.10.038
68. Eradication therapy may decrease the risk of immune thrombocytopenia after *Helicobacter pylori* infection: a retrospective cohort study in Taiwan / M. Koseki, M. J. Sheu, K. T. Tsai [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2023. – T. 23. – № 1. – P. 36. – DOI: 10.1186/s12876-023-02664-z
69. Erdoğan, A. Is there a relationship between *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity? / A. Erdoğan, U. Yilmaz // *The Turkish Journal of Gastroenterology: the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*. – 2011. – T. 22. – № 2. – P. 134–138. – DOI: 10.4318/tjg.2011.0181
70. Evaluation of an ELISA for detection of anti-parietal cell antibody / K. Sugiu, T. Kamada, M. Ito [et al.] // *Hepato-gastroenterology*. – 2006. – T. 53. – № 67. – P. 11–14.
71. Evaluation of screening tests for autoimmune gastritis in histopathologically confirmed Japanese patients, and re-evaluation of histopathological classification / Y. Wada, S. Nakajima, N. Mori [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2022. – T. 22. – № 1. – P. 179. – DOI: 10.1186/s12876-022-02251-8
72. Factors related to low serum vitamin B 12 levels in elderly patients with non-atrophic gastritis in contrast to patients with normal vitamin B 12 levels / Ç. Kalkan, F. Karakaya, A. Tüzün [et al.] // *Geriatrics & gerontology international*. – 2016. – T. 16. – № 6. – P. 686–692. – DOI: 10.1111/ggi.12537
73. Familial risks between pernicious anemia and other autoimmune diseases in the population of Sweden / X. Li, H. Thomsen, K. Sundquist [et al.] // *Autoimmune Diseases*. – 2021. – 8815297. – DOI: 10.1155/2021/8815297

74. Fenwick, S. On atrophy of the stomach / S. Fenwick // *Lancet*. – 1877. – T. 2. – № July 21. – P. 78–80. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)30185-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)30185-5)
75. Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research / F. Weise, M. Vieth, D. Reinhold [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2020. – T. 8. – № 2. – P. 175–184. – DOI: [10.1177/2050640619891580](https://doi.org/10.1177/2050640619891580)
76. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting / J. Y. Park, T. C. Cornish, D. Lam-Himlin [et al.] // *The American journal of surgical pathology*. – 2010. – T. 34. – № 11. – P. 1591–1598. – DOI: [10.1097/PAS.0b013e3181f623af](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181f623af)
77. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a retrospective study in a single center / H. Hu, R. Li, L. Shao [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2022. – T. 57. – № 11. – P. 1296–1303. – DOI: [10.1080/00365521.2022.2081061](https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2081061)
78. 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 [et al.] // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. – 2013. – T. 22. – № 5. – P. 821–826. – DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-12-1343](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1343)
79. Gastro-esophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring / A. Tenca, S. Massironi, D. Pugliese [et al.] // *Neurogastroenterology & Motility*. – 2016. – T. 28. – № 2. – P. 274–280. – DOI: [10.1111/nmo.12723](https://doi.org/10.1111/nmo.12723)
80. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, H. Choi, K. Leung [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2023. – DOI: [10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5)
81. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis / J. K. Y. Hooi, W. Y. Lai, W. K. Ng [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – T. 153. – № 2. – P. 420–429. – DOI: [10.1053/j.gastro.2017.04.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022)
82. H⁺, K⁺-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis / M. M. D'elios, M. P. Bergman, A. Azzurri [et

al.] // *Gastroenterology*. – 2001. – T. 120. – № 2. – P. 377–386. – DOI: 10.1053/gast.2001.21187

83. Hall, S. N. Autoimmune gastritis / S. N. Hall, H. D. Appelman // *Archives of pathology & laboratory medicine*. – 2019. – T. 143. – № 11. – P. 1327–1331. – DOI: 10.5858/arpa.2019-0345-RA

84. Hashimoto thyroiditis, anti-parietal cell antibodies: Associations with autoimmune diseases and malignancies / G. Boutzios, E. Koukouloti, A. V. Goules [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – T. 13. – P. 860880. – DOI: 10.3389/fendo.2022.860880

85. Hashimoto's thyroiditis and autoimmune gastritis / M. Cellini, M. G. Santaguida, C. Virili [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2017. – T. 8. – P. 266497. – DOI: 10.3389/fendo.2017.00092

86. *Helicobacter pylori* infection and gastric autoimmune diseases: is there a link? / F. Presotto, B. Sabini, A. Cecchetto [et al.] // *Helicobacter*. – 2003. – T. 8. – № 6. – P. 578–584. – DOI: 10.1111/j.1523-5378.2003.00187.x

87. *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency in non-elderly adults participating in a health check-up program / J. Y. Lee, S. E. Kim, S. J. Park [et al.] // *The Korean journal of internal medicine*. – 2022. – T. 37. – № 2. – P. 304. – DOI: 10.3904/kjim.2020.433

88. HLA antigens in Addisonian pernicious anaemia: absence of an HLA and disease association / J. P. Wright, S. T. Callender, F. C. Grumet [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 1977. – T. 36. – № 1. – P. 15–21. – DOI: 10.1111/j.1365-2141.1977.tb05750.x

89. HLA patterns in pernicious anaemia / B. Ungar, J. D. Mathews, B. D. Tait, D. C. Cowling // *Br Med J*. – 1977. – T. 1. – № 6064. – P. 798–800. – DOI: 10.1136/bmj.1.6064.798

90. Htut, T. W. Pernicious anemia: Pathophysiology and diagnostic difficulties / T. W. Htut, K. Z. Thein, T. H. Oo // *Journal of Evidence-Based Medicine*. – 2021. – T. 14. – № 2. – P. 161–169. – DOI: 10.1111/jebm.12435

91. Immunogenetic characteristics of patients with autoimmune gastritis / A. M. Oksanen, K. E. Haimila, H. I. Rautelin, J. A. Partanen // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2010. – T. 16. – № 3. – P. 354. – DOI: 10.3748/wjg.v16.i3.354

92. Impaired red cell deformability in iron deficient subjects / M. M. Brandão, L. Mde Castro, A. Fontes [et al.] // *Clinical hemorheology and microcirculation*. – 2009. – T. 43. – № 3. – P. 217–221. – DOI: 10.3233/CH-2009-1211.

93. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK / N. Conrad, S. Misra, J. Y. Verbakel [et al.] // *The Lancet*. – 2023. – T. 401. – № 10391. – P. 1878–1890. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9

94. Incisura angularis belongs to fundic or transitional gland regions in *Helicobacter pylori*-naïve normal stomach: Sub-analysis of the prospective multi-center study / S. Nakajima, H. Watanabe, T. Shimbo [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2021. – T. 33. – № 1. – P. 125–132. – DOI: 10.1111/den.13676

95. Incomplete intestinal metaplasia is rare in autoimmune gastritis / R. M. Genta, K. O. Turner, C. Robiou [et al.] // *Digestive Diseases*. – 2023. – T. 41. – № 3. – C. 369–376. – DOI: 10.1159/000527479

96. Interleukin 1 β polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan / T. Furuta, E. M. El-Omar, F. Xiao [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – T. 123. – № 1. – P. 92–105. – DOI: 10.1053/gast.2002.34156

97. Interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis / M. C. Camargo, R. Mera, P. Correa [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2006. – T. 15. – № 9. – P. 1674–1687. – DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0189

98. Iron and Vitamin B12 Deficiency in Patients with Autoimmune Gastritis and *Helicobacter pylori* Gastritis: Results from a Prospective Multicenter Study /

M. Osmola, N. Chapelle, M. A. Vibet [et al.] // *Digestive Diseases*. – 2024. – T. 42. – № 2. – С. 145–153. – DOI: 10.1159/000535206

99. Iwamuro, M. Update in molecular aspects and diagnosis of autoimmune gastritis / M. Iwamuro, T. Tanaka, M. Otsuka // *Current Issues in Molecular Biology*. – 2023. – T. 45. – № 7. – P. 5263–5275. – DOI: 10.3390/cimb45070334

100. Kalkan, Ç. Differences between older and young patients with autoimmune gastritis / Ç. Kalkan, I. Soykan // *Geriatrics & Gerontology International*. – 2017. – T. 17. – № 7. – P. 1090–1095 – DOI: 10.1111/ggi.12832

101. Kalkan, Ç. Polyautoimmunity in autoimmune gastritis / Ç. Kalkan, I. Soykan // *European Journal of Internal Medicine*. – 2016. – T. 31. – P. 79–83. – DOI: 10.1016/j.ejim.2016.03.025

102. Kaye, M. D. Gastric mucosal lymphocyte subpopulations in pernicious anemia and in normal stomach / M. D. Kaye, P. J. Whorwell, R. Wright // *Clinical immunology and immunopathology*. – 1983. – T. 28. – № 3. – P. 431–440. – DOI: 10.1016/0090-1229(83)90110-1

103. Keane, F. B. Duodenogastric reflux in humans: its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic, and biliary secretion / F. B. Keane, E. P. Dimagno, J. R. Malagelada // *Gastroenterology*. – 1981. – T. 81. – № 4. – P. 726–731. – DOI: 10.1016/0016-5085(81)90498-4

104. Killen, J. P. Vitamin B12 deficiency / J. P. Killen, V. L. Brenninger // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – T. 368. – № 21. – P. 2040–2041. – DOI: 10.1056/NEJMc1304350

105. Konno, M. Iron-deficiency anemia / M. Konno, N. Toita, S. Yokota // *Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. – 2013. – T. 71. – № 8. – P. 1462–1466. – DOI: 10.1056/nejmra1401038

106. Kulnigg-Dabsch, S. Sa2034 Autoimmune Gastritis Is Common in Patients With Iron Deficiency-Non-Invasive Evaluation of Iron Deficiency Aside Guideline Recommendations / S. Kulnigg-Dabsch, A. Gasche, C. Gasche // *Gastroenterology*. – 2015. – T. 148. – № 4. – P. S-389. – DOI: 10.1016/S0016-5085(15)31308-1

107. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. J. Kuipers, [et al.] // *Gut*. – 2015. – T. 64. – № 9. – P. 1353–1367. – DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252

108. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis results of a 32-year follow-up study / J. Valle, M. Kekki, P. Sipponen [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 1996. – T. 31. – № 6. – P. 546–550. – DOI: 10.3109/00365529609009126

109. Low pepsinogen I/II ratio and high gastrin-17 levels typify chronic atrophic autoimmune gastritis patients with gastric neuroendocrine tumors / R. Magris, V. De Re, S. Maiero [et al.] // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2020. – T. 11. – № 9. – e00238. – DOI: 10.14309/ctg.0000000000000238

110. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps II): European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and microbiota Study Group (EHMSG), European Society of pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 / P. Pimentel-Nunes, D. Libânio, R. Marcos-Pinto [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – T. 51. – № 04. – P. 365–388. – DOI: 10.1055/a-0859-1883

111. Management of gastric neuroendocrine tumors: a review / C. Sok, P. S. Ajay, V. Tsagkalidis [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2024. – T. 31. – № 3. – C. 1509–1518. – DOI: 10.1245/s10434-023-14712-9

112. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, T. Rokkas [et al.] // *Gut*. – 2022. – T. 71. – № 9. – P. 1724–1762. – DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745

113. Maniatis, T. Molecular cloning a laboratory manual / T. Maniatis, E. F. Fritsch, J. Sambrook // *The Quarterly Review of Biology*. – T. 58, № 2. – P. 234–234. – DOI: 10.1086/413230

114. Mărginean, C. D. *Helicobacter pylori*-related extraintestinal manifestations—myth or reality / C. D. Mărginean, C. O. Mărginean, L. E. Meliț // *Children*. – 2022. – T. 9. – № 9. – P. 1352. – DOI: 10.3390/children9091352

115. Mechanisms of discrimination between cobalamins and their natural analogues during their binding to the specific B12-transporting proteins / S. N. Fedosov, N. U. Fedosova, B. Kräutler [et al.] // *Biochemistry*. – 2007. – T. 46. – № 21. – P. 6446–6458. – DOI: 10.1021/bi062063l

116. Method for measuring the polarizability of cells in an inhomogeneous alternating electric field / K. V. Generalov, V. M. Generalov, M. V. Kruchinina [et al.] // *Measurement Techniques*. – 2017. – T. 60. – P. 82–86. – DOI: 10.1007/s11018-017-1153-z

117. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: A review / F. Cavalcoli, A. Zilli, D. Conte, S. Massironi // *World journal of gastroenterology*. – 2017. – T. 23. – № 4. – P. 563. – DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.563

118. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H⁺, K⁺–adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity / A. Amedei, M. P. Bergman, B. J. Appelmelk [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2003. – T. 198. – № 8. – P. 1147–1156. – DOI: 10.1084/jem.20030530

119. Molecular specificity and functional properties of autoreactive T-cell response in human gastric autoimmunity / M. M. D'Elisos, A. Amedei, A. Azzurri [et al.] // *International reviews of immunology*. – 2005. – T. 24. – № 1-2. – P. 111–122. – DOI: 10.1080/08830180590884611

120. Mucocutaneous manifestations in autoimmune gastritis: a prospective case-control study / A. Gonzalez, G. Latorre, L. Paredes [et al.] // *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. – 2021. – T. 116. – № 12. – P. 2374–2384. – DOI: 10.14309/ajg.0000000000001501

121. Mucosal overexpression of thymic stromal lymphopoietin and pro-inflammatory cytokines in patients with autoimmune atrophic gastritis / M. V. Lenti, F. Facciotti, E. Miceli [et al.] // *Clinical and Translational Gastroenterology*. – 2022. – P. 10.14309. – DOI: 10.14309/ctg.0000000000000510

122. Multiple pseudopolyps presenting as reddish nodules are a characteristic endoscopic finding in patients with early-stage autoimmune gastritis / T. Kotera, K. Oe,

R. Kushima, K. Haruma // *Internal Medicine*. – 2020. – T. 59. – № 23. – P. 2995–3000. – DOI: 10.2169/internalmedicine.4637-20

123. Natural history of autoimmune atrophic gastritis: a prospective, single centre, long-term experience / E. Miceli, A. Vanoli, M. V. Lenti [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – T. 50. – № 11–12. – P. 1172–1180. – DOI: 10.1111/apt.15540

124. No association between Bach2 gene polymorphisms with Vogt–Koyanagi–Harada syndrome (VKH) and Behcet's disease (BD) in a Chinese Han population / X. Gao, X. Tan, J. Qin [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2015. – T. 99. – № 8. – P. 1150–1154. – DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306163

125. Non-invasive screening of autoimmune atrophic gastritis in asymptomatic subjects by serological biomarker test (GastroPanel®) / N. Bakulina, S. Tikhonov, V. Malkov, [et al.] // *Anticancer Research*. – 2022. – T. 42. – № 3. – P. 1517–1526. – DOI: 10.21873/anticancer.15624

126. Objective Evidence of Gastro-Esophageal Reflux Disease is Rare in Patients with Autoimmune Gastritis / V. Pilotto, G. Maddalo, C. Orlando [et al.] // *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. – 2021. – T. 30. – № 1. – DOI: 10.15403/jgld-3033

127. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis / E. Lahner, M. Centanni, G. Agnello [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2008. – T. 121. – № 2. – P. 136–141. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.09.025

128. OgutmenKoc, D. Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types / D. OgutmenKoc, S. Bektas // *Postgraduate Medical Journal*. – 2022. – T. 98. – № 1160. – P. 441–445. – DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-139183

129. OLGA staging for gastritis: a tutorial / M. Rugge, P. Correa, F. Di Mario [et al.] // *Digestive and liver disease*. – 2008. – T. 40. – № 8. – P. 650–658. – DOI: 10.1016/j.dld.2008.02.030

130. Orlando, R. C. Heartburn in pernicious anemia – a consequence of bile reflux / R. C. Orlando, E. M. Bozyski // *New England Journal of Medicine*. – 1973. – T. 289. – № 10. – C. 522–523.

131. Oxyntic gastric atrophy in *Helicobacter pylori* gastritis is distinct from autoimmune gastritis / M. Venerito, M. Varbanova, F. W. Röhl [et al.] // *Journal of clinical pathology*. – 2016. – T. 69. – № 8. – C. 677–685. – DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203405

132. Paradoxical association between dyspepsia and autoimmune chronic atrophic gastritis: Insights into mechanisms, pathophysiology, and treatment options / R. E. Rossi, A. Elvevi, V. Sciola [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2023. – T. 29. – № 23. – P. 3733. – DOI: 10.3748/wjg.v29.i23.3733

133. Pattern of thyroid autoimmunity in chinese patients with pernicious anemia / J. C. Chan, H. S. Liu, B. C. Kho [et al.] // *The American journal of the medical sciences*. – 2009. – T. 337. – № 6. – P. 432–437. – DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31819c0ecf

134. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study / A. W. Hsing, L. E. Hansson, J. K. McLaughlin [et al.] // *Cancer*. – 1993. – T. 71. – № 3. – C. 745–750. – DOI: 10.1002/1097-0142(19930201)71:3<745::aid-cncr2820710316>3.0.co;2-1

135. Pernicious anemia: the hematological presentation of a multifaceted disorder caused by cobalamin deficiency / G. Esposito, L. Dottori, G. Pivetta [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – T. 14. – № 8. – P. 1672. – DOI: 10.3390/nu14081672

136. Polymorphism in BACH2 gene is a marker of polyglandular autoimmunity / M. Fichna, M. Żurawek, B. Słomiński [et al.] // *Endocrine*. – 2021. – T. 74. – № 1. – P. 72–79. – DOI: 10.1007/s12020-021-02743-9

137. Polymorphism in toll-like receptors and *Helicobacter pylori* motility in autoimmune atrophic gastritis and gastric cancer / V. De Re, O. Repetto, M. De Zorzi [et al.] // *Cancers*. – 2019. – T. 11. – № 5. – P. 648. – DOI: 10.3390/cancers11050648

138. Prevalence of autoimmune atrophic gastritis in vitiligo / D. Zauli, A. Tosti, G. Biasco [et al.] // *Digestion*. – 1986. – T. 34. – № 3. – P. 169–172. – DOI: 10.1159/000199325

139. Prevalence of autoimmune gastritis in individuals undergoing medical checkups in Japan / T. Notsu, K. Adachi, T. Mishiro [et al.] // *Internal Medicine*. – 2019. – T. 58. – № 13. – P. 1817–1823. – DOI: 10.2169/internalmedicine.2292-18

140. Rapid Progression of Autoimmune Gastritis after *Helicobacter pylori* Eradication Therapy / T. Ihara, N. Ihara, R. Kushima, K. Haruma // *Internal Medicine*. – 2023. – T. 62. – № 11. – P. 1603–1609. – DOI: 10.2169/internalmedicine.0533-22

141. RE.GA.IN.: the Real-world Gastritis Initiative-updating the updates / M. Rugge, R. M. Genta, P. Malfertheiner [et al.] // *Gut*. – 2024. – T. 73. – № 3. – P. 407–441. – DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331164

142. Relevance of pepsinogen, gastrin, and endoscopic atrophy in the diagnosis of autoimmune gastritis / H. Kishikawa, K. Nakamura, K. Ojiro [et al.] // *Scientific reports*. – 2022. – T. 12. – № 1. – P. 4202. – DOI: 10.1038/s41598-022-07947-1

143. Robinson, K. The spectrum of *Helicobacter*-mediated diseases / K. Robinson, J. C. Atherton // *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. – 2021. – T. 16. – P. 123–144. – DOI: 10.1146/annurev-pathol-032520-024949

144. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia / C. Hershko, A. V. Hoffbrand, D. Keret [et al.] // *Haematologica*. – 2005. – T. 90. – № 5. – P. 585–595. – DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.046

145. Rustgi, S. D. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management / S. D. Rustgi, P. Bijlani, S. C. Shah // *Therapeutic advances in gastroenterology*. – 2021. – T. 14.– DOI: 10.1177/17562848211038771

146. Sequential eradication of *Helicobacter pylori* as a treatment for immune thrombocytopenia in patients with moderate thrombocytopenia: a multicenter prospective randomized phase 3 study / B. Han, H. J. Kim, H. Y. Yhim [et al.] // *Annals*

of Hematology. – 2022. – T. 101. – № 7. – P. 1435–1445. – DOI: 10.1007/s00277-022-04782-2

147. Seronegative autoimmune atrophic gastritis is more common in elderly patients / L. Conti, M. V. Lenti, A. Di Sabatino [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2020. – T. 52. – № 11. – P. 1310–1314. – DOI: 10.1016/j.dld.2020.04.015

148. Serum pepsinogen I: an early marker of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes / N. Alonso, M. L. Granada, I. Salinas [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2005. – T. 90. – № 9. – P. 5254–5258.

149. Serum pepsinogens can help to discriminate between *H. pylori*-induced and auto-immune atrophic gastritis: Results from a prospective multicenter study / N. Chapelle, J. Martin, M. Osmola [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2023. – T. 55. – № 10. – P. 1345–1351. – DOI: 10.1016/j.dld.2023.03.015

150. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis / Y. K. Huang, J. C. Yu, W. M. Kang [et al.] // *PloS one*. – 2015. – T. 10. – № 11. – P. e0142080. – DOI: 10.1371/journal.pone.0142080

151. Single nucleotide polymorphisms related to vitamin B12 serum levels in autoimmune gastritis patients with or without pernicious anaemia / E. Lahner, G. Gentile, F. Purchiaroni [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2015. – T. 47. – № 4. – P. 285–290. – DOI: 10.1016/j.dld.2015.01.147

152. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis / A. Kokkola, T. U. Kosunen, P. Puolakkainen [et al.] // *Apmis*. – 2003. – T. 111. – № 6. – P. 619–624. – DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1110604.x

153. 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. – T. 15. – № 9. – P. 591–598. DOI: 10.1155/2001/367832

154. Stomach-specific biomarkers (GastroPanel) can predict the development of gastric cancer in a Caucasian population: a longitudinal nested case-control study in

Siberia / S. Kurilovich, A. Belkovets, O. Reshetnikov [et al.] // *Anticancer research*. – 2016. – T. 36. – № 1. – P. 247–253.

155. Syrjänen, K. Accuracy of serum biomarker panel (GastroPanel®) in the diagnosis of atrophic gastritis of the corpus. Systematic review and meta-analysis / K. Syrjänen // *Anticancer Research*. – 2022. – T. 42. – № 4. – P. 1679–1696. – DOI: 10.21873/anticancer.15645

156. The incidence of neoplasia in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis: a renewed call for surveillance / N. Mahmud, K. Stashek, B. W. Katona [et al.] // *Annals of Gastroenterology*. – 2019. – T. 32. – № 1. – C. 67. – DOI: 10.20524/aog.2018.0325

157. The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology, and CagA seropositivity in the human stomach / Z. W. Zhang, S. E. Patchett, D. Perrett [et al.] // *Gut*. – 1998. – T. 43. – № 3. – P. 322–326. – DOI: 10.1136/gut.43.3.322

158. The story so far: *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity / M. P. Bergman, C. M. Vandenbroucke-Grauls, B. J. Appelmek [et al.] // *International Reviews of Immunology*. – 2005. – T. 24. – № 1-2. – P. 63–91. – DOI: 10.1080/08830180590884648

159. TNF- α -308 polymorphism and risk of digestive system cancers: a meta-analysis / X. F. Guo, J. Wang, S. J. Yu [et al.] // *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2013. – T. 19. – № 48. – P. 9461.

160. Toh, B. H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis / B. H. Toh // *Autoimmunity reviews*. – 2014. – T. 13. – № 4-5. – P. 459–462. – DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.048

161. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study / M. Carabotti, E. Lahner, G. Esposito [et al.] // *Medicine*. – 2017. – T. 96. – № 1. – P. e5784. – DOI: 10.1097/MD.0000000000005784

162. Varbanova, M. Chronic gastritis—an update / M. Varbanova, K. Frauenschläger, P. Malfertheiner // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. – 2014. – T. 28. – № 6. – P. 1031–1042. – DOI: 10.1016/j.bpg.2014.10.005

163. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion / C. Hershko, A. Ronson, M. Souroujon [et al.] // *Blood*. – 2006. – T. 107. – № 4. – P. 1673–1679. – DOI: 10.1182/blood-2005-09-3534

164. Vitamin B12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway / M. J. Nielsen, M. R. Rasmussen, C. B. Andersen [et al.] // *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. – 2012. – T. 9. – № 6. – P. 345–354. – DOI: 10.1038/nrgastro.2012.76

165. Willet, S. G. Stomach organ and cell lineage differentiation: from embryogenesis to adult homeostasis / S. G. Willet, J. C. Mills // *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. – 2016. – T. 2. – № 5. – P. 546–559. – DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.006

166. Zelissen, P. M. J. Associated autoimmunity in Addison's disease / P. M. J. Zelissen, E. J. E. G. Bast, R. J. M. Croughs // *Journal of autoimmunity*. – 1995. – T. 8. – № 1. – P. 121–130. – DOI: 10.1006/jaut.1995.0009

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования 1 – «одномоментное клиническое исследование»: оценка клинических, лабораторных, генетических, морфологических данных у пациентов с АИГ и в контрольной группе. С. 35
2. Рисунок 2 – Дизайн исследования 2: изучение частоты аутоиммунного атрофического гастрита у жителей г. Новосибирска по результатам серологического исследования в случайной выборке и в текущей клинической практике. С. 37
3. Рисунок 3 – Гастроинтестинальные симптомы в двух исследуемых группах (суммарно от менее выраженных до интенсивных). С. 49
4. Рисунок 4 – Анализ родословной у пациентов с АИГ (%). С. 51
5. Рисунок 5 – Сопутствующие заболевания у пациентов с АИГ (%). С. 52
6. Рисунок 6 – Сравнение показателей биомаркеров тест-систем «ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ Me [25 %; 75 %]. С. 59
7. Рисунок 7 – А) ROC-кривые при проведении различения пациентов с АИГ, Н.р. (–) от группы АИГ, Н.р. (+). А) дипольный момент – AUC 0,934, чувствительность 79,5 %, специфичность 88 %; емкость мембран – AUC 0,696, чувствительность 61,5 %, специфичность 58,8 %; скорость движения клеток к электродам – AUC 0,660, чувствительность 64,1 %, специфичность 88,2 %; Б) ROC-кривая комплексной модели, включающей уровни дипольного момента, скорости движения клеток к электродам, емкости клеточной мембраны, для различения пациентов АИГ, Н.р. (+) и АИГ, Н.р. (–) – AUC 0,925, чувствительность 92,4 %, специфичность 89,7 %. С. 70

8. Рисунок 8 – Метод ortho-PLS-DA в различении пациентов с аутоиммунным гастритом (зеленое облако) от здоровых лиц (розовое облако) на основании уровней электрических и вязкоупругих показателей эритроцитов (непарная статистика). С. 71
9. Рисунок 9 – А – сглаженные складки, просвечивание сосудов на атрофичной слизистой тела желудка пациентки Р. В – псевдополипы желудка у пациента с пациентки Р. С. 79
10. Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп по полу и возрасту, Ме [25 %; 75 %]. С. 47
11. Таблица 2 – Данные по курению и употреблению алкоголя в исследуемых группах. С. 50
12. Таблица 3 – Дефицит железа и витамина В₁₂ у пациентов с АИГ в зависимости от *H. pylori* инфекции. С. 54
13. Таблица 4 – Лабораторные показатели в исследуемых группах, Ме [25 %; 75 %]. С. 55
14. Таблица 5 – Ассоциации антител (АПК и АВФ) с анемией, дефицитом железа и витамина В₁₂ у пациентов с АИГ. С. 56
15. Таблица 6 – Показатели тест-системы «ГастроПанель» в исследуемых группах, Ме [25 %; 75 %]. С. 57
16. Таблица 7 – Показатели биомаркеров атрофии («ГастроПанель») у пациентов с АИГ в зависимости от *H. pylori* статуса, Ме [25 %; 75 %]. С. 57
17. Таблица 8 – Показатели биомаркеров «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ и в контрольной группе, Ме [25 %; 75 %]. С. 58
18. Таблица 9 – Показатели биомаркеров атрофии («ГастроСкрин-3») у пациентов с АИГ в зависимости от *H. pylori* статуса, Ме [25 %; 75 %]. С. 58
19. Таблица 10 – Корреляционные связи биомаркеров атрофии двух тест-систем с лабораторными показателями у пациентов с АИГ. С. 60
20. Таблица 11 – Стадия атрофии по системе OLGA у пациентов с АИГ

	в зависимости от <i>H. pylori</i> статуса.	С. 62
21.	Таблица 12 – Показатели биомаркеров «ГастроПанель» у пациентов с АИГ при разных стадиях атрофии, согласно морфологической системе OLGA, Ме [25 %; 75 %].	С. 62
22.	Таблица 13 – Биомаркеры «ГастроСкрин-3» у пациентов с АИГ при разных стадиях атрофии, согласно морфологической системе OLGA, Ме [25 %; 75 %].	С. 63
23.	Таблица 14 – Морфометрические, электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов у пациентов с аутоиммунным гастритом и в группе контроля, Ме [25 %; 75 %].	С. 64
24.	Таблица 15 – Электрические параметры эритроцитов у пациентов с аутоиммунным гастритом и в группе сравнения, Ме [25 %; 75 %].	С. 66
25.	Таблица 16 – Уровни индекса деструкции эритроцитов у пациентов с аутоиммунным гастритом и в группе сравнения, Ме [25 %; 75 %].	С. 67
26.	Таблица 17 – Ассоциации полиморфизмов генов с развитием анемии, дефицитов железа и витамина В12 у пациентов с АИГ.	С. 73
27.	Таблица 18 – Показатели «ГастроПанель» за 15-летний и «ГастроСкрин-3» за 4-летний периоды наблюдения у мужчин и женщин, Ме [25 %; 75 %].	С. 74
28.	Таблица 19 – Частота показателей «ГастроПанель» и «ГастроСкрин-3» с интерпретацией возможных рисков (%).	С. 75
29.	Таблица 20 – Логистический регрессионный анализ шанса АИГ.	С. 77
30.	Таблица 21 – Данные исследования «ГастроПанель» пациентки Р.	С. 80
31.	Таблица 22 – Результаты анализов пациентки Р.	С. 81

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Анкета участника исследования**АНКЕТА УЧАСТНИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. ФИО.

3. Пол: мужской/женский

4. Дата рождения, возраст

5. Национальность

6. Масса тела в прошлом (10 лет назад)

7. Масса тела в настоящий момент (кг)

8. Рост (см)

9. ИМТ

10. Окружность талии
(см)

11. Употребляете ли Вы кофе?

Да (сколько чашек в день) _____

Нет

12. Вы курите?

Да

Нет

12а. Если да, то какое количество сигарет вы выкуриваете в день? _____

12б. В каком возрасте начали курить?

12с. В каком году бросили курить? _____

13. С какой частотой Вы употребляете алкоголь?

не употребляю алкоголь

употребляю алкоголь несколько раз в году, но не ежемесячно

1-2 раза в месяц

несколько раз в неделю

ежедневно

13а. С какой частотой употребляли алкоголь раньше?

не употреблял(а) алкоголь

употреблял(а) алкоголь несколько раз в году, но не ежемесячно

1-2 раза в месяц
несколько раз в неделю
ежедневно

13b. Если ранее употребляли алкоголь, а в настоящее время нет, то в каком году Вы прекратили потребление алкоголя? _____

13с. Сколько обычно выпиваете в течение одной выпивки, если пьете:

пиво – _____ число бутылок;
сухое вино – _____ г,
крепкие спиртные напитки – _____ -г.

14. Есть ли в семье онкологические заболевания?

Да Нет Не знаю

Если Да, то укажите какие (рак желудка, рак толстой кишки, рак легкого, рак простаты, рак молочной железы, др. локализации) и у кого из родственников (мать, отец, братья, сестры, бабушки, дедушки, дяди, тети, дети). Укажите возраст, когда был поставлен диагноз.

15. Проводилась ли Вам эрадикационная терапия от *H. pylori*?

Да Нет Не знаю

15а. Если проводилась, то в каком году?

16. О каких своих болезнях Вы знаете (какие диагнозы были выставлены ранее)?

17. Как часто Вы испытываете боль в животе?

- 0- не испытываю или очень редко
- 1- редкая боль, незначительно влияющая на социальную активность (качество жизни)
- 2- длительная боль, требующая вмешательства и влияющая на повседневную жизнь
- 3- тяжелая боль, наносящая вред всем видам деятельности

18. Испытываете ли Вы изжогу?

- 0-не испытываю или очень редко
- 1-редко и недлительно
- 2-частые эпизоды, требующие вмешательства
- 3-длительная изжога с кратковременным эффектом от приема антацидов

19. Бывает ли у Вас регургитация (срыгивание) кислым?

- 0-нет или очень редко
- 1-редко
- 2-регургитация один или дважды в день, требующая вмешательства
- 3-несколько раз в день с временным или незначительным эффектом от приема антацидов

приема антацидов

20. Как часто Вас беспокоит тошнота и рвота?

- 0-нет тошноты
- 1-редкие и недлительные эпизоды

- 2-частая и длительная тошнота без рвоты
 - 3-постоянная тошнота, частая рвота
21. Как часто Вас беспокоит урчание в животе?
- 0-не беспокоит или очень редко
 - 1-редко и недлительно
 - 2-частые и длительные эпизоды без существенного влияния на повседневную деятельность
 - 3-постоянное урчание с серьезным влиянием на повседневную активность
22. Как часто Вас беспокоит вздутие живота?
- 0-не беспокоит или очень редко
 - 1-редко и недлительно
 - 2-частые и длительные эпизоды, которые можно регулировать подбором одежды
 - 3-постоянное вздутие, влияющее на повседневную активность
23. Бывает ли у Вас отрыжка?
- 0-нет или очень редко
 - 1-редко
 - 2-частые эпизоды без существенного влияния на повседневную деятельность
 - 3-частые эпизоды серьезно, влияющие на повседневную активность
24. Беспокоит ли вас повышенное газообразование?
- 0-не беспокоит
 - 1-редко и недлительно
 - 2-частые эпизоды, оказывающие влияние на повседневную деятельность
 - 3-частые эпизоды серьезно, влияющие на повседневную активность
25. Беспокоят ли Вас запоры?
- 0-нет (стул раз в день)
 - 1-стул каждый третий день
 - 2-стул каждый пятый день
 - 3-стул каждый седьмой день или реже
26. Беспокоит ли Вас частый стул?
- 0-нет (стул раз в день)
 - 1-три раза в день
 - 2-пять раз в день
 - 3-семь раз в день и чаще
27. Бывает ли у Вас жидкий стул, независимо от частоты и ощущения неполного опорожнения?
- 0-нормальной консистенции
 - 1-кашицеобразный
 - 2-жидкий
 - 3-водянистый
28. Бывает ли у Вас плотный, твердый стул, независимо от частоты и ощущения неполного опорожнения?
- 0-нормальной консистенции
 - 1-плотный
 - 2-твердый, фрагментированный

- 3-твердый и фрагментированный, иногда сочетающийся с диареей
29. Необходимость дефекации:
- 0-нормальный контроль
 - 1-редкие эпизоды потребности срочной дефекации
 - 2-частые эпизоды, требующие срочной дефекации и нарушающие повседневную активность
 - 3-неконтролируемая дефекация
30. Испытываете ли Вы чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации?
- 0-ощущение полного опорожнения
 - 1-некоторое затруднение при дефекации, редко чувство неполного опорожнения
 - 2-явное затруднение при дефекации, часто чувство неполного опорожнения
 - 3-серьезное затруднение при дефекации, постоянное чувство неполного опорожнения
31. Замечали ли Вы у себя патологические примеси в стуле?
- 0- нет
 - 1-кровь или черный стул
 - 2-слизь
 - 3-гной
32. Другие жалобы, которые не упоминались в опроснике (сухость кожных покровов, стоматит, жжение, покалывание на языке, вялость, снижение работоспособности, замедленность мышления, онемение конечностей)
-