

**Лосик Екатерина Александровна**

**Клинико-морфологическая  
характеристика аутоиммунного гастрита**

14.01.28. – гастроэнтерология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Москва 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

**Ивашкин Владимир Трофимович**

**Официальные оппоненты:**

**Алексеева Ольга Поликарповна** – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Воргалика, профессор кафедры; ГБУЗ «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», гастроэнтерологический Центр, директор Центра; главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Приволжского Федерального округа

**Самсонов Алексей Андреевич** - доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д.208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Аутоиммунный гастрит (АИГ) представляет собой заболевание с неизвестной этиологией и аутоиммунным механизмом развития. Данных о частоте аутоиммунного гастрита в популяции, в том числе в Российской Федерации, нет. Предполагается, что доля аутоиммунного поражения слизистой оболочки желудка среди всех гастритов составляет около 5%. Одним из проявлений атрофии слизистой оболочки желудка вследствие аутоиммунного процесса служит развитие В12-дефицитной анемии, связанной со снижением синтеза внутреннего фактора Касла. Аутоиммунный гастрит расценивается как крайне редкое заболевание, диагноз которого обычно устанавливают при выяснении причины макроцитарной анемии.

Активное изучение хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*, появление диагностических возможностей для определения антител к париетальным клеткам и витамина В12 в сыворотке крови позволило с новых позиций подойти к диагностике и ведению больных с аутоиммунным гастритом. Согласно недавним исследованиям, маркеры аутоиммунного гастрита можно выявить у пациентов еще до развития атрофических изменений слизистой оболочки желудка, так морфологические признаки атрофии слизистой оболочки желудка у части пациентов были выявлены спустя 5 лет от момента определения антител к париетальным клеткам. Таким образом, актуальной проблемой следует признать ранний диагноз аутоиммунного поражения желудка еще до развития атрофии тела желудка и макроцитарной анемии с целью профилактики этих изменений.

Аутоиммунный гастрит часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, витилиго, сахарный диабет 1 типа. Например, у 20% пациентов с аутоиммунными поражениями щитовидной железы выявляются антитела к париетальным клеткам; среди пациентов с болезнью Аддисона частота аутоиммунного гастрита составила практически 30%; у пациентов с сахарным диабетом 1 типа антитела к париетальным клеткам выявлены у 20% больных. В настоящее время не установлено, характерно ли сочетание аутоиммунного гастрита с другими заболеваниями органов пищеварения аутоиммунной природы (например, с целиакией и аутоиммунным гепатитом), каковы клинические особенности такого сочетания. Актуальность темы исследования подкрепляется комплексным исследованием антител к париетальным клеткам у больных с аутоиммунными заболеваниями, связь которых с

аутоиммунным гастритом установлена или еще не ясна, что крайне важно с более частой диагностикой этих нозологических форм.

Долгое время обсуждается вопрос о влиянии инфекции *H.pylori* на инициирование аутоиммунного механизма развития атрофического гастрита. Возможно, что именно *H.pylori* служит пусковым моментом, «запускающим» аутоиммунный процесс. Недавно было показано, что у некоторых пациентов инфекция *H.pylori* может вызывать активацию Т-клеток в слизистой оболочке желудка вследствие антигенной мимикрии микроорганизма, причем основной мишенью служит протонная помпа париетальных клеток. Таким образом, оценка частоты инфекции *H.pylori* при аутоиммунном гастрите и ее возможного участия в патогенезе заболевания представляются своевременными.

Согласно статистическим данным в России рак желудка занимает второе место среди онкологических заболеваний у мужчин и третье место у женщин. Доказано, что атрофический гастрит является предраковым заболеванием слизистой оболочки желудка. При длительном наблюдении за больными с атрофическим гастритом обнаружено, что через 10 лет рак желудка развивается у 1 из 150 наблюдаемых пациентов, а через 15 лет он может быть выявлен у 10%. Таким образом, раннее выявление в слизистой оболочке желудка атрофии служит неперенным условием профилактики рака желудка. Кроме высокого риска рака желудка аутоиммунный гастрит повышает риск карциноида, который развивается у 5% пациентов. Актуальность разработки алгоритма ведения больных аутоиммунным гастритом для профилактики этих новообразований с определением порядка и периодичности наблюдения за ними не вызывает сомнения.

Исходя из вышеизложенного были сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время аутоиммунный гастрит остается заболеванием с неустановленной этиологией и малоизученным патогенезом. Не определена роль инфекции *H.pylori* в развитии и течении АИГ. Кроме того, недостаточно данных о начальных серологических и морфологических изменениях при аутоиммунном поражении слизистой оболочки желудка. Остается неразработанным вопрос о ранней профилактике пернициозной анемии и коррекции уровня витамина В12. Учитывая канцерогенный потенциал АИГ в отношении карциноида и рака желудка, требует уточнения порядок наблюдения за пациентами в целях ранней диагностики заболевания.

Исходя из вышеизложенного были сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

## **Цель исследования**

Дать клинико-морфологическую характеристику аутоиммунного гастрита.

## **Задачи исследования**

- 1) Оценить частоту больных аутоиммунным гастритом среди больных другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, целиакия, аутоиммунный гепатит)
- 2) Охарактеризовать возможные клинические сочетания аутоиммунного гастрита с другими заболеваниями аутоиммунной природы
- 3) Оценить частоту развития дефицита В12 и макроцитарной анемии при аутоиммунном гастрите
- 4) Определить особенности морфологической картины аутоиммунного гастрита, оценить наличие атрофии и кишечной метаплазии и дать прогностическую оценку этим предраковым изменениям слизистой оболочки желудка
- 5) Оценить частоту инфекции *H.pylori* при аутоиммунном гастрите и ее возможное участие в патогенезе заболевания
- 6) Оценить влияние эрадикационной терапии *H.pylori* на течение аутоиммунного гастрита
- 7) Определить диагностическую значимость сывороточного пепсиногена I для диагностики аутоиммунного гастрита и оценить динамику пепсиногена I после эрадикационной терапии *H.pylori*

## **Научная новизна**

Впервые установлена распространенность аутоиммунного гастрита у больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Показана связь степени атрофии слизистой оболочки с возрастом, а также титром антител к париетальным клеткам. Показаны ранние морфологические проявления аутоиммунного гастрита. На клинических примерах показано значение эрадикации пилорического геликобактера в профилактике прогрессирования атрофии у пациентов с сочетанием аутоиммунного и геликобактерного гастрита.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлена высокая частота аутоиммунного гастрита у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Кроме того, отмечено, что распространенность АИГ увеличивается с возрастом. В настоящее время классическая картина В12-дефицитной анемии, сопровождающейся глосситом Гунтера-Мюллера и фуникулярным миелозом, встречается редко. Основными гематологическими проявлениями АИГ выступает макроцитоз

эритроцитов на фоне дефицита витамина В12, а также дефицит железа преимущественно у молодых женщин.

Распространенность инфекции *H.pylori* у пациентов с АИГ не отличалась от популяционных показателей, хотя у лиц с выраженными атрофическими изменениями в теле желудка инфекционный агент встречался достоверно реже. Выявлено, что степень атрофии слизистой оболочки увеличивается с возрастом, а также по мере нарастания титра антител к париетальным клеткам.

К ранним морфологическим проявлениям АИГ относят лимфоплазмочитарную инфильтрацию с формированием лимфоидных фолликулов, псевдогипертрофию париетальных клеток и кистозное расширение просвета желез. По мере развития атрофических изменений снижается концентрация сывороточного пепсиногена I, уменьшается отношение пепсиноген I/II, а также развивается гипергастринемия.

Пациенты с АИГ угрожаемы по развитию карциноида и аденокарциномы желудка за счет развития атрофии и кишечной метаплазии. Одним из шагов к профилактике прогрессирования патологических изменений является проведение эрадикационной терапии *H.pylori*.

#### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1) Антитела к париетальным клеткам желудка (АПК) были выявлены у 51,9% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и у 30,4% пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени. В то же время АПК обнаруживались у 23% лиц контрольной группы, не имеющих аутоиммунных заболеваний. Различия между распространенностью АПК у пациентов с тиреоидитом и пациентами без аутоиммунных заболеваний были достоверны ( $p=0,0020$ ). Собственно, аутоиммунный гастрит (АПК и низкий уровень пепсиногена I) выявлялся у 26% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, у 13% больных с аутоиммунными заболеваниями печени и у 7,7% пациентов контрольной группы.

2) В изучаемой группе было отмечено достоверное увеличение частоты обнаружения АПК с возрастом: от 27,9% у лиц 20-39 лет до 53,8% у пациентов 70-79 лет ( $p=0,0376$ ). Достоверной разницы между распространенностью АПК у мужчин и женщин не выявлено.

3) У 16,9% пациентов с АПК определялся дефицит витамина В12, у 7% больных из этой группы – макроцитарная анемия, дефицит железа определялся у 9,9% больных.

Частыми изменениями лабораторных показателей у пациентов с АПК служили макроцитоз (16,9%) и гиперхромия (8,5%). Наиболее высокие показатели среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците обнаруживались у пациентов старше 70 лет. Дефицит витамина В12 достоверно чаще отмечался у пациентов с АПК и низким уровнем пепсиногена I по сравнению с пациентами с нормальным уровнем пепсиногена I (32,4% против 3,3%,  $p=0,0030$ ).

4) У пациентов с АПК при морфологическом исследовании характерными изменениями являлись лимфоплазмозитарная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка с формированием лимфоидных фолликулов, псевдогипертрофия париетальных клеток, кистозное расширение просвета желез. Наиболее часто определялась умеренная и средняя степень атрофии слизистой оболочки с развитием кишечной метаплазии.

5) У 54,9% пациентов с АПК обнаруживалась инфекция *H.pylori*, что достоверно не отличалось от распространенности *H.pylori* у пациентов без АПК (56,2%). Инфекция *H.pylori* чаще выявлялась у пациентов с АПК и нормальным уровнем пепсиногена I в сравнении с пациентами со сниженным содержанием пепсиногена I и атрофическими изменениями в теле желудка (соответственно 70% и 35,3%,  $p=0,0056$ ).

6) У 47,9% пациентов с АПК отмечено снижение пепсиногена I, отношение пепсиноген I/II было ниже нормальных значений у 45,1% больных, повышение уровня гастрина-17 имело место у 64,8% пациентов, что указывало на наличие атрофических изменений в теле желудка. Выявлена отрицательная корреляционная связь между титром АПК и уровнем пепсиногена I (коэффициент корреляции Спирмена -0,50,  $p<0,0001$ ). Положительная корреляционная связь обнаружена между уровнем пепсиногена I и содержанием витамина В12 (коэффициент корреляции Спирмена 0,23,  $p=0,0517$ ).

7) Проведение эрадикационной терапии *H.pylori* у пациентов с АПК тормозит дальнейшее прогрессирование атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка и способствует стабилизации уровня пепсиногена I.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистическим анализом полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации доложены в рамках 78, 85, 93 сессий Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА (Москва, 2014 и 2016 гг.), Московского терапевтического общества (Москва, 2014 г.), XIX Российской Гастроэнтерологической Недели (Москва, 2015 гг.), монотематической конференции «Желудок» (Москва, 2014 и 2015 гг.), XX Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство» (Москва, 2013 г.). Тезисы проведенной работы представлены на XIX, XXI Российской Гастроэнтерологической Неделе (Москва, 2013 и 2015 гг.) и ежегодном конгрессе «Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя» (United European Gastroenterology Week) (Берлин, 2013 г.).

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (директор клиники – академик РАН, профессор В. Т. Ивашкин).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 20 декабря 2017 года.

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, обобщены результаты исследований и подготовлены материалы к публикациям. На основании проведенной аналитической работы выявлена частота аутоиммунного гастрита у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, распространенность инфекции *H.pylori*, а также серологические и морфологические характеристики пациентов с АИГ.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники – академик РАН, профессор В. Т. Ивашкин), использованы в педагогическом и научно-исследовательском процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 14.01.28 – гастроэнтерология. Гастроэнтерология – область медицинской науки, занимающаяся изучением заболеваний органов пищеварительной системы. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике гастроэнтерологических заболеваний. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пункту 12.

### **Публикации**

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 9 научных работах, в том числе 5 научных статей в журналах, рецензируемых ВАК при Минобрнауки РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Материалы диссертации изложены на 174 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 194 источника литературы (14 отечественных и 180 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 45 таблицами, 38 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование было включено 169 пациентов, находившихся на стационарном лечении с марта по ноябрь 2012 года в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко Первого МГМУ им. И.М.Сеченова: 106 пациентов с установленным диагнозом аутоиммунного тиреоидита, 1 пациент с целиакией, 23 пациента с аутоиммунными заболеваниями печени. В контрольную группу были включены 39 пациентов без установленных аутоиммунных заболеваний.

Всем пациентам проводилось исследование клинического анализа крови с оценкой уровня гемоглобина, количества эритроцитов, а также среднего объема эритроцита (MCV), среднего количества гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), цветового показателя. В рамках исследования биохимического анализа крови оценивался уровень витамина B12 и железа в сыворотке крови.

Важным этапом было проведение иммунологического исследования для определения антител к париетальным клеткам, пепсиногена I, пепсиногена II, гастрин-17, а также антител IgG *H.pylori*.

Эзофагогастродуоденоскопия проводилась заведующей отделением диагностической и лечебной эндоскопии УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Т.В. Антоновой и врачом отделения М.Ю. Коньковым на аппарате «Fujinon EG-250WR5» (Япония): оценивались состояние слизистой оболочки различных отделов желудка и 12-перстной кишки для диагностики язвенной болезни, эрозивного гастрита, портальной гастропатии, опухолевых процессов, наличия визуальных признаков атрофических изменений слизистой. Среди эндоскопических методик применялась узкоспектральная видеоэндоскопия (narrow band imaging, NBI) - визуализации структуры ткани за счет воспроизведения изображения в узком диапазоне световых волн.

Проведение ЭГДС преследовало также взятие биопсий для определения степени атрофических изменений согласно рекомендациям Российского Общества Патологоанатомов и международной системы OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment): 2 фрагмента слизистой оболочки антрального отдела, угол желудка, 2 фрагмента слизистой оболочки тела желудка по большой и малой кривизне. Материал фиксировали в 10% формалине. Парафиновые срезы готовили традиционным методом. Полученные срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Морфологическое исследование проводилось на кафедре патологической анатомии им. акад. А.И.Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова профессором, д.м.н. А.С. Тertyчным. Кроме того, было проведено иммуногистохимическое исследование, в качестве маркера был выбран хромогранин А. Данный белок является одним из компонентов секреторных гранул нейроэндокринных клеток и позволяет оценить их наличие в слизистой оболочке различных отделов желудка.

С целью выявления инфекции *H.pylori* применялось несколько методик. При серологическом исследовании использовалось определение антител IgG к *H.pylori*, кроме того, выполнен дыхательный тест с  $^{13}\text{C}$ -меченной мочевиной, быстрый уреазный тест при проведении ЭГДС.

Статистический анализ проводился с применением программы «Microsoft Office Excel 2010», а также «StatSoft Statistica v6.0», предназначенных для анализа результатов медицинских и биологических исследований.

Применялись параметрические и непараметрические статистические методы:

- Соответствие нормальному распределению оценивали по тестам Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса;
- Описательная статистика (вычисление средних значений, стандартных отклонений и стандартных ошибок для нормального распределения; медиан и процентилей для ненормального распределения);

- Сравнение независимых выборок при непараметрическом распределении с вычислением U-критерия Манна-Уитни либо с помощью дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса;
- Для выявления связей между категоризованными переменными был использован  $\chi^2$  Пирсона для таблиц сопряженности
- Для выявления связей при непараметрическом распределении – корреляционный анализ с вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмена и оценкой его значимости

После проверки на нормальность выявлено, что изучаемые параметры имеют ненормальное распределение. Таким образом, в представленной работе использовались непараметрические статистические методы (медианы и процентиля в описательной статистике, оценка U-критерия Манна-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

За уровень доказательности статистических показателей принято  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В данной работе анализировались результаты обследования 169 пациентов, проходивших лечение с марта по ноябрь 2012 года в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко. Из них: 106 человек с установленным диагнозом аутоиммунного тиреоидита, 1 пациент с целиакией, 23 пациента с аутоиммунными заболеваниями печени, контрольную группу составили 39 пациентов без установленных аутоиммунных заболеваний. Все пациенты были обследованы на наличие антител к париетальным клеткам желудка, благодаря чему была сформирована группа больных с АПК (71 пациент). Медиана возраста в изучаемой группе составила 60 лет, соотношение мужчин и женщин 1:5,5. Распространенность АПК среди пациентов с аутоиммунным тиреоидитом составила 51,9%, в то время как среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и пациентов контрольной группы АПК выявлялись достоверно реже (30,4% и 23% соответственно). Кроме того, отмечено увеличение частоты выявления АПК с возрастом: от 27,9% у лиц 20-39 лет до 53,8% у пациентов 70-79 лет ( $p=0,0376$ ). Достоверной разницы по распространенности АПК между мужчинами и женщинами выявлено не было. Кроме того, сформирована группа пациентов без аутоиммунных заболеваний и без АПК: 16 пациентов, средний возраст  $37,5 \pm 12,8$  лет, соотношение мужчин и женщин 1:3.

Основные жалобы пациентов были обусловлены теми заболеваниями, которые явились причиной госпитализации: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хронический панкреатит, аутоиммунные заболевания печени, язвенная болезнь. Пациенты с анемией предъявляли жалобы на появление общей слабости, а пациенты с железodefицитом отмечали усиление выпадения волос, ломкость ногтей. Классических проявлений пернициозной анемии совместно с глосситом Гунтера-Мюллера и фуникулярным миелозом не было выявлено.

При оценке средних показателей клинического анализа крови у пациентов с АПК отклонений от нормы не выявлено (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели клинического анализа крови у пациентов с АПК

	Медиана	Минимум	Максимум	25%	75%
Гемоглобин, г/л	135,1	50	174	128,3	144,3
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,4	1,4	5,6	4,1	4,7
ЦП	0,93	0,73	1,2	0,87	0,96
MCV, фл	90,4	74,6	121,2	88,5	93,9
MCH, пг	30,9	24,6	42,7	29,6	32,2
MCHC, г/дл	34,0	31,2	36,1	33,2	34,6

Рассматривая медианы гемоглобина у пациентов с АПК различных возрастных категорий, необходимо отметить, что они не выходили за рамки нормальных значений, а разница между ними была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ). Отмечена достоверная корреляционная положительная связь между возрастом пациентов и ЦП (коэффициент корреляции 0,25), MCV (коэффициент корреляции 0,32). Гематологические изменения присутствовали у 25,4% пациентов с АРСА: у 5 больных (7%) наблюдалось увеличение ЦП, а у 9 – снижение ЦП (12,7%); у 6 пациентов выявлено превышение MCH (8,5%), а у 3 его снижение (4,2%), увеличение MCV выявлено у 12 исследуемых (16,9%), а его снижение – у 2 пациентов. Анемия была выявлена у 8 пациентов (11,3%), в 5 случаях она была В12-дефицитной (7%). Макроцитоз был выявлен у 12 больных (16,9%), гиперхромия – у 6 (8,5%). В группе пациентов без аутоиммунных заболеваний и без АПК медианы показателей клинического анализа крови не выходили за рамки нормальных значений. У одной пациентки из данной группы выявлена микроцитарная гипохромная анемия алиментарного характера. Случаев увеличения таких показателей как ЦП, MCH, MCV не обнаружено. Снижение ЦП выявлено у 18,8% больных, снижение MCH также у 18,8% пациентов и снижение MCV – у 12,5%. Достоверные различия получены лишь по

распространенности низких значений МСН у пациентов с АПК и пациентов без аутоиммунных заболеваний и без АПК (4,2% против 18,8%;  $\chi^2$  Пирсона,  $p=0,0383$ ).

Медиана сывороточного железа для группы пациентов с АПК составила 17,54 (13,3; 21,0) мкмоль/л, медиана цианокобаламина – 432,0 (300,0; 587,0) пг/мл. В таблице представлены медианы биохимических показателей у разных возрастных групп (табл. 2).

Таблица 2 – Показатели железа и цианокобаламина у разных возрастных групп пациентов с АПК

		Железо, мкмоль/л		Цианокобаламин, пг/мл	
		Me (25; 75) процентиль	p	Me (25; 75) процентиль	p
1	20-39	19,1 (14,5; 24,2)		642,0 (489,0; 704,0)	$p_{1-4,5}<0,05$
2	40-49	21,0 (20,9; 35,1)	$p_{2-4,5}<0,05$	635,0 (453,0; 735,0)	$p_{2-6}<0,05$
3	50-59	17,0 (10,9; 20,0)		472,6 (310,0; 614,0)	
4	60-69	15,5 (12,7; 20,4)	$p_{2-4}<0,05$	383,0 (321,0; 536,0)	$p_{4-1,6}<0,05$
5	70-79	17,0 (1,41; 19,6)	$p_{2-5}<0,05$	342,0 (107,0; 475,0)	$p_{5-1,4}<0,05$
6	Старше 80	18,3 (16,8; 26,5)		242,0 (137,0; 346,5)	$p_{2,4-6}<0,05$

Статистически достоверная разница ( $p<0,05$ ) по содержанию сывороточного железа была выявлена между пациентами 40-49 лет и 60-69, 70-79 лет. При оценке уровня цианокобаламина достоверно ( $p<0,05$ ) отличались группы 20-39 и 60-69, 70-79; пациенты старше 80 и 40-49, 60-69 возрастных групп.

Достоверной корреляционной связи между биохимическими показателями и титром антител к париетальным клеткам в сыворотке не выявлено (коэффициент корреляции Спирмена,  $p>0,05$ ).

Дефицит железа выявлен у 7 пациентов с АПК (9,9%), преимущественно женщин, медиана возраста составила 57 лет. Дефицит кобаламина определялся у 12 (16,9%), медиана возраста 71 год. Таким образом, у большинства больных с дефицитом витамина В12 анемии не выявлено, хотя существовали признаки мегалобластного кроветворения. Не было обнаружено достоверных различий по распространенности *H.pylori* у пациентов с и без дефицита железа и кобаламина. Однако дефицит витамина В12 достоверно чаще выявлялся у пациентов без *H.pylori* (28,1% против 7,7%,  $\chi^2$  Пирсона,  $p=0,0223$ ). Выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между возрастом и витамином В12 (коэффициент корреляции -0,39,  $p=0,0006$ ). Медиана железа была достоверно ниже у

больных с низкими значениями ЦП, МСН и МСV ( $p < 0,05$ ). Обратная ситуация со средними значениями витамина В12: они были достоверно ниже у больных с высоким ЦП, МСН и МСV ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов без аутоиммунных заболеваний и без АПК медианы биохимических показателей были в пределах нормальных значений. Дефицит железа выявлен у 3 пациенток (18,8%), случаев дефицита витамина В12 не обнаружено. Достоверной разницы по распространенности дефицита железа между пациентами с АПК и пациентами без аутоиммунных заболеваний и без АПК не выявлено (9,9% против 18,8%;  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,3138$ ).

Распространенность инфекции *H.pylori* у пациентов с АПК составила 54,9%. У пациентов без аутоиммунных заболеваний и без АПК распространенность *H.pylori* составила 56,2%. Достоверных различий между распространенностью инфекции *H.pylori* в этих группах получено не было.

У пациентов старше 70 лет с АПК показатели МСV и МСН были выше референсных значений и достоверно отличались от пациентов с АПК и инфекцией *H.pylori* ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, 2).

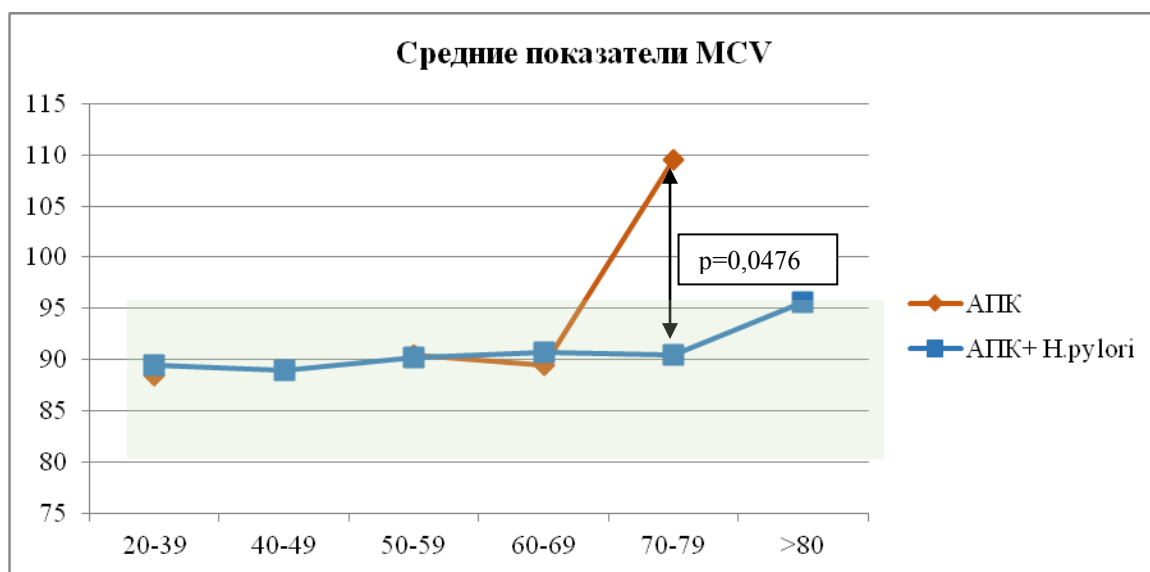


Рисунок 1 - Средние показатели МСV у пациентов различных возрастных групп с АПК и с АПК и инфекцией *H.pylori*

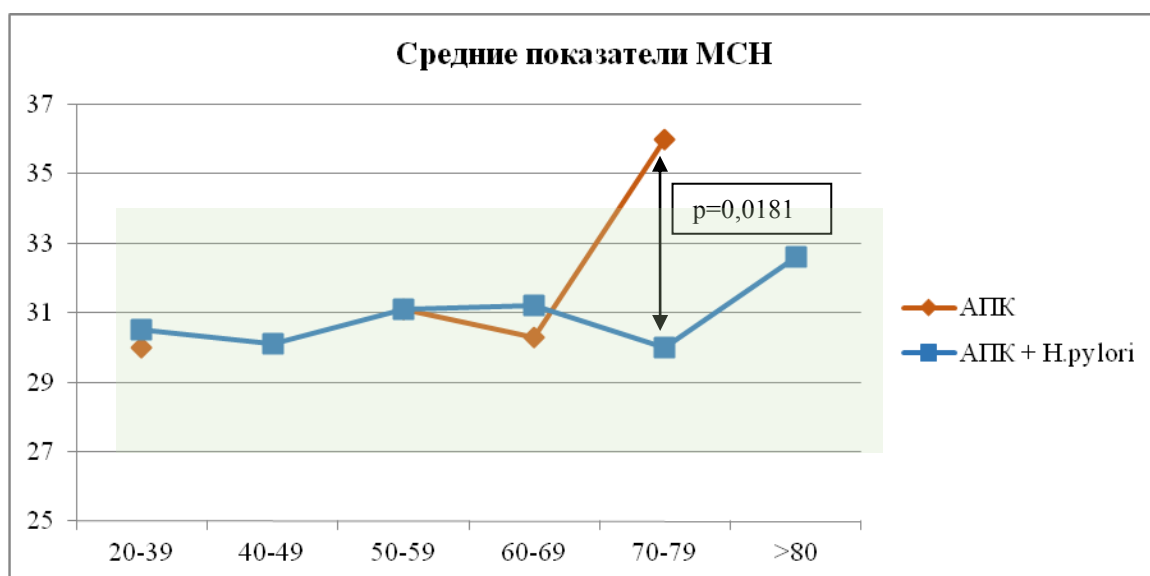


Рисунок 2 - Средние показатели МСН у пациентов различных возрастных групп с АПК и с АПК и инфекцией *H.pylori*

Тоже касается и кобаламина в данной возрастной группе ( $p=0,0350$ ) (табл. 3, рис. 3).

Таблица 3 – Средние биохимические показатели у пациентов различных возрастных групп с АПК и с АПК и инфекцией *H.pylori*, Ме (25; 75) процентиль

		Железо, мкмоль/л		Витамин В12, пг/мл		Железо, мкмоль/л		Витамин В12, пг/мл	
		АПК				АПК и инфекция <i>H.pylori</i>			
	Всего	(n=32)	16,5 (12,5; 20,0)	377,0 (139,5; 561,5)	(n=39)	18,0 (14,1; 21,0)	453,0 (315,0; 635,0)		
1	20-39	(n=5)	15,8 (14,5; 18,3)	645,0 (137,0; 674,0)	(n=5)	22,6 (19,9; 24,2)	639,0 (576,0; 704,0)		
2	40-49	(n=0)	-	-	(n=3)	21,0 (20,9; 35,1)	635,0 (453,0; 735,0)		
3	50-59	(n=10)	17,5 (12,0; 21,2)	472,6 (287,0; 532,0)	(n=12)	16,5 (6,9; 20,0)	492,5 (343,0; 648,0)		
4	60-69	(n=10)	13,4 (8,0; 18,6)	431,0 (340,0; 536,0)	(n=8)	17,0 (14,6; 21,0)	376,0 (260,5; 498,0)		
5	70-79	(n=7)	18,0 (15,0; 23,0)	<b>107,0</b> (83,0; 315,0)	(n=7)	14,9 (10,0; 19,6)	423,0 (369,0; 513,0)		
6	>80	(n=0)	-	-	(n=4)	18,3 (16,8; 26,5)	242,0 (137,0; 346,5)		
				$p_{3-4}=0,0192$		$p_{2-3,5}<0,05$	$p_{1-4,5}<0,05$	$p_{5-6}=0,0467$	

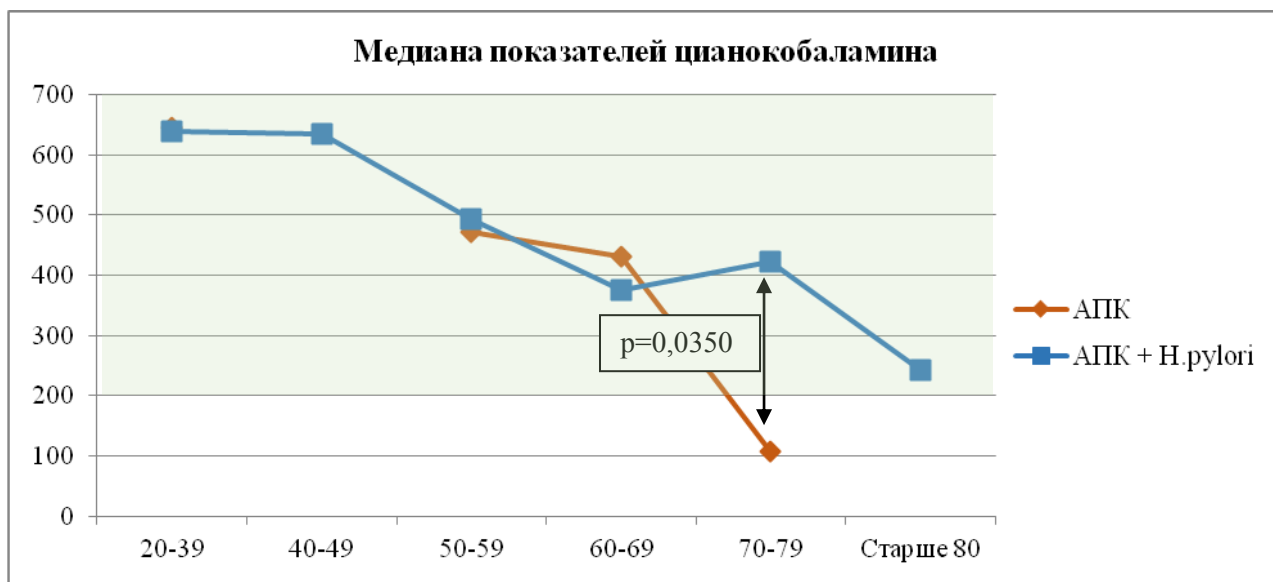


Рисунок 3 - Средние показатели цианокобаламина у пациентов различных возрастных групп с АПК и с АПК и инфекцией *H.pylori*

Медианы показателей клинического анализа крови и биохимических показателей у пациентов без АПК не выходили за рамки нормальных значений вне зависимости от наличия инфекции *H.pylori*.

В группе пациентов с АПК медиана пепсиногена I составила 39,1 мкг/л, пепсиногена II - 8,6 мкг/л. Эти показатели не выходили за границы нормальных значений (табл. 4). Среднее значение гастрин-17 составило 27 пмоль/л, что превышает верхний лимит нормы (10 пмоль/л).

Таблица 4 – Показатели пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17 у пациентов с АПК

	Медиана	Минимум	Максимум	25%	75%
Пепсиноген I, мкг/л	39,1	2,2	205,9	13,8	87,5
Пепсиноген II, мкг/л	8,6	1,9	55,4	5,6	16,5
Пепсиноген I/II	3,5	0,4	18,1	1,7	8,7
Гастрин-17, пмоль/л	27	0,7	81,0	3,1	47,0

Оценка серологических маркеров атрофии показала, что у 47,9% пациентов с АПК снижены показатели пепсиногена I, отношение пепсиноген I/II оказалось ниже нормальных значений у 45,1% больных, а гипергастринемия имела место у 64,8% пациентов. Выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между возрастом и отношением пепсиноген I/II (коэффициент корреляции -0,28,  $p=0,0151$ ) и положительная связь между возрастом и гастрином-17 (коэффициент корреляции 0,33,  $p=0,0047$ ), что свидетельствует о нарастании атрофических изменений в теле желудка с течением времени у пациентов с АПК. Кроме того, выявлены достоверные связи между титром АПК

и пепсиногеном I (коэффициент корреляции Спирмена -0,50,  $p < 0,0001$ ) и гастрином-17 (коэффициент корреляции Спирмена 0,64,  $p < 0,0001$ ). Таким образом, прослеживается тенденция к увеличению атрофических изменений в теле желудка у пациентов с высокими титрами антител к париетальным клеткам. Медианы серологических маркеров у пациентов без аутоиммунных заболеваний и без АПК не выходили за рамки нормальных значений: пепсиноген I 86,7 мкг/л, пепсиноген II 7,27 мкг/л, пепсиноген I/II 7,27, гастрин-17 1,78 пмоль/л.

Медианы серологических маркеров (пепсиноген I, отношение пепсиноген I/II, гастрин-17) у пациентов с АПК с гиперхромией и макроцитозом выходили за рамки нормальных значений и свидетельствовали о развитии атрофических изменений в теле желудка. У всех пациентов с мегалобластной анемией показатели пепсиногена I были ниже нормы, а гастрин-17 – выше. Корреляционный анализ выявил положительную связь средней силы между пепсиногеном I и гемоглобином (коэффициент корреляции 0,26,  $p = 0,0256$ ), а также количеством эритроцитов (коэффициент корреляции 0,34,  $p = 0,0030$ ). Отрицательная корреляционная связь выявлена между гастрином-17 и гемоглобином (коэффициент корреляции -0,31,  $p = 0,0076$ ), количеством эритроцитов (коэффициент корреляции -0,25,  $p = 0,0351$ ). Достоверно снижены были показатели пепсиногена I ( $p = 0,0010$ ) и отношения пепсиноген I/II ( $p = 0,0029$ ), а медиана гастрин-17 достоверно выше ( $p = 0,0081$ ) у пациентов с дефицитом витамина B12 в сравнении с больными без такового (табл. 5).

Таблица 5 – Медианы показателей пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17 у пациентов со сниженными и нормальными показателями железа и цианокобаламина, Ме (25; 75) процентиль

	Железо		p
	Норма (n=64)	Снижено (n=7)	
Пепсиноген I, мкг/л	<b>27,6</b> (13,7; 85,9)	77,6 (17,3; 106,2)	0,5120
Пепсиноген II, мкг/л	8,6 (5,6; 12,7)	17,9 (6,5; 22,6)	0,2030
Пепсиноген I/II	3,5 (1,7; 8,8)	3,5 (1,6; 6,4)	0,9078
Гастрин-17, пмоль/л	<b>27,8</b> (3,1; 47,0)	<b>27,0</b> (14,8; 47,0)	0,5243
	Цианокобаламин		
	Норма (n=59)	Снижено (n=12)	
Пепсиноген I, мкг/л	60,1 (17,9; 92,8)	<b>13,7</b> (8,5; 16,4)	<b>0,0010</b>
Пепсиноген II, мкг/л	8,7 (5,5; 22,2)	8,4 (6,0; 9,5)	0,3613
Пепсиноген I/II	4,2 (1,8; 9,2)	<b>1,6</b> (1,4; 2,4)	<b>0,0029</b>
Гастрин-17, пмоль/л	<b>22,9</b> (3,0; 42,0)	<b>47,0</b> (36,7; 55,0)	<b>0,0081</b>

Корреляционный анализ выявил достоверную положительную связь между витамином В12 и пепсиногеном I (коэффициент корреляции 0,23,  $p=0,0517$ ), отношением пепсиноген I/II (коэффициент корреляции 0,3,  $p=0,0105$ ) и отрицательную связь средней силы между цианокобаламином и гастрином-17 (коэффициент корреляции -0,27,  $p=0,0207$ ).

Показатели пепсиногена I у пациентов с АПК и без *H.pylori* старше 50 лет были ниже нормы и достоверно отличались от таковых у пациентов с АПК и инфекцией *H.pylori*, что свидетельствует о развитии более выраженных атрофических изменений в теле желудка у данной группы пациентов (рис. 4).

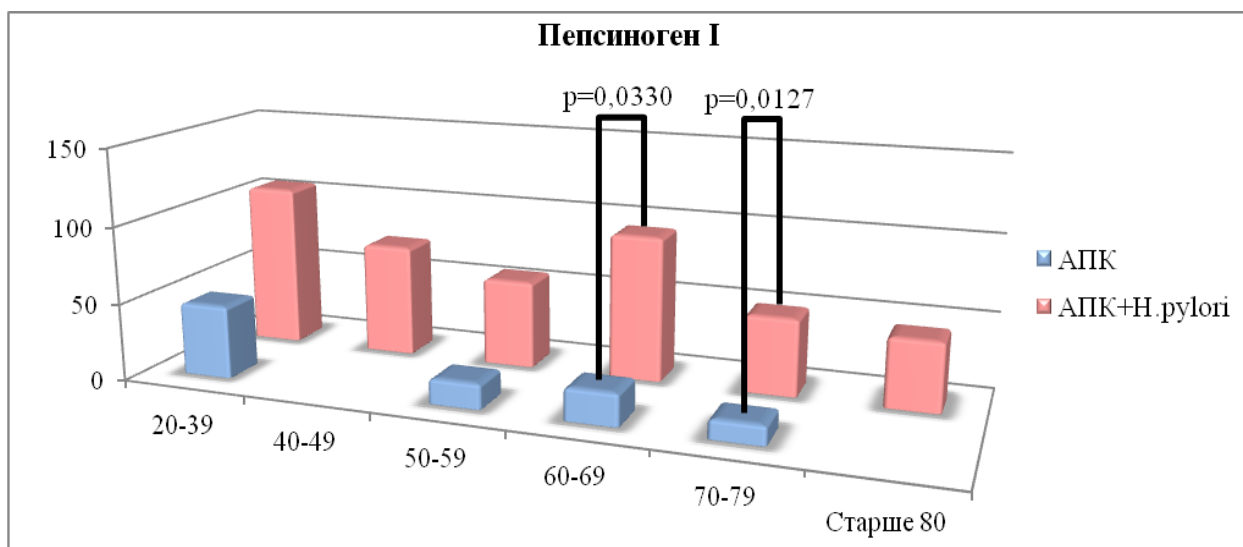


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика показателей пепсиногена I у пациентов различных возрастных групп с АПК и с АПК и инфекцией *H.pylori*

Достоверно выше были средние показатели пепсиногена II у пациентов с АПК и *H.pylori* старше 60 лет в сравнении с пациентами без инфекции, что является следствием активного воспалительного процесса в антральном отделе желудка (рис. 5).

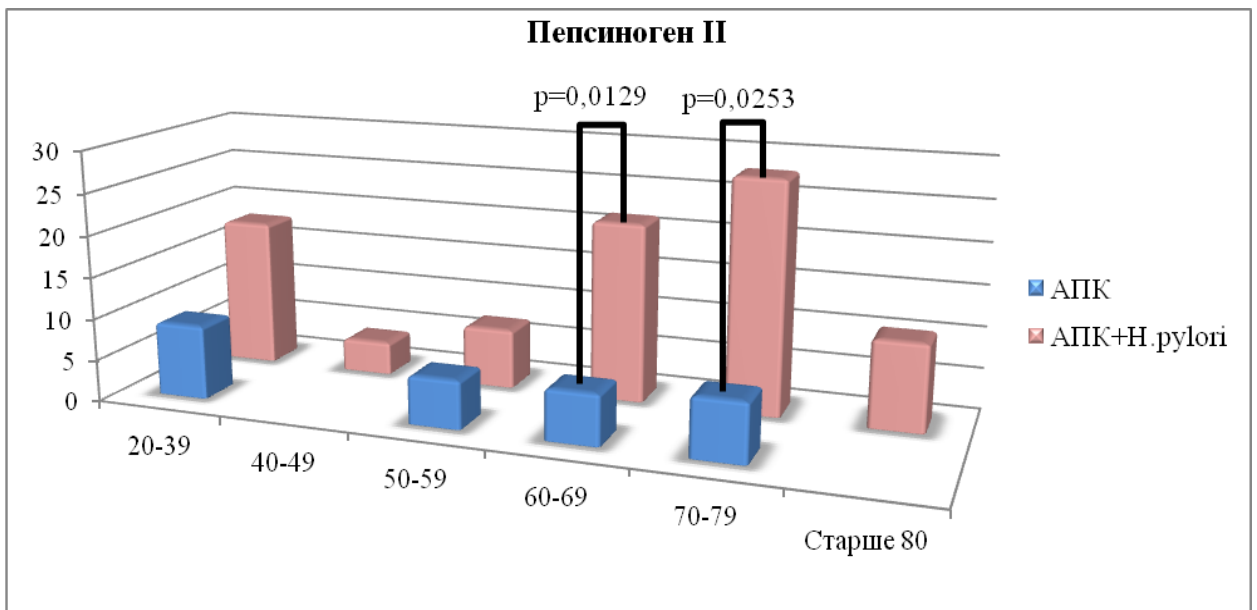


Рисунок 5 – Сравнительная характеристика показателей пепсиногена II у пациентов различных возрастных групп с АПК и с АПК и инфекцией *H.pylori*

Проведено сравнение пациентов с атрофическим гастритом тела желудка (низкие значения пепсиногена I и гипергастринемия) и пациентов без атрофии. Было выявлено, что пациенты с атрофическим гастритом достоверно старше пациентов с неизменной слизистой (62 года и 57 лет соответственно,  $p=0,0113$ ). Достоверно различались средние значения гемоглобина и количества эритроцитов, MCV, витамина B12, хотя и не выходили за рамки нормальных значений ( $p<0,05$ ). У пациентов с атрофическим гастритом медиана гастрина-17 была достоверно выше ( $p<0,0001$ ) и превышала верхний лимит нормы в 4,7 раза. Достоверно чаще у пациентов с атрофическим гастритом выявлялся макроцитоз ( $p=0,0361$ ) и дефицит витамина B12 ( $p=0,0030$ ). Кроме того, определялась достоверная разница ( $p=0,0056$ ) по распространенности инфекции *H.pylori* среди лиц с нормальными значениями пепсиногена I (70%), в сравнении с больными с низкими значениями пепсиногена I (35,3%) (рис. 6).

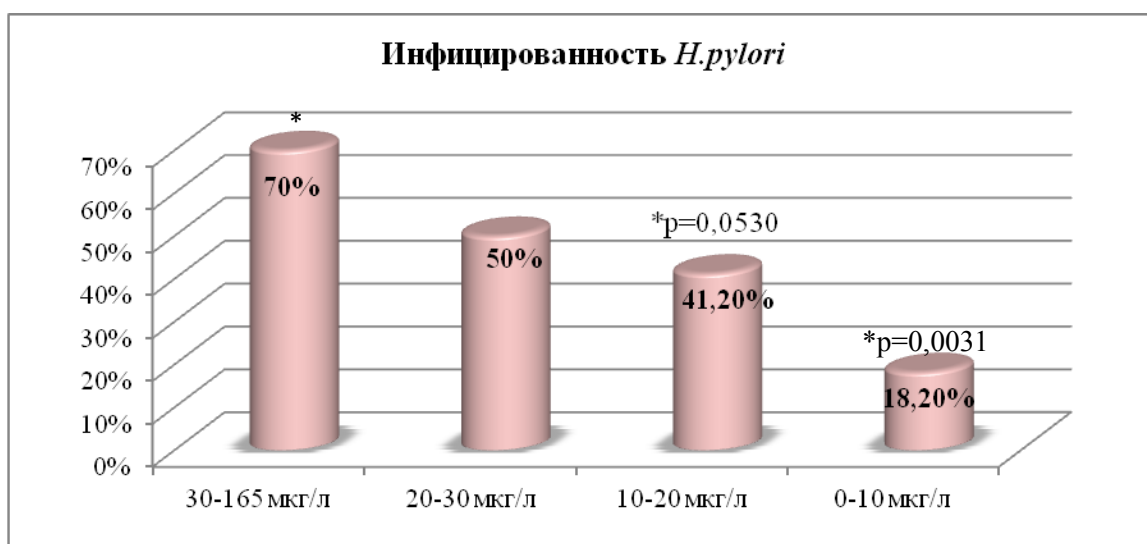


Рисунок 6 – Инфицированность *H.pylori* пациентов с АПК с различными показателями пепсиногена I

Между средними показателями клинического и биохимического анализа крови у пациентов с атрофическим гастритом с и без *H.pylori* достоверных различий не выявлено. Хотя у 4 пациентов с атрофией и без *H.pylori* (18,2%) выявлена анемия, у 5 – повышение ЦП (22,7%), а у 6 – повышение МСН (27,3%), в то время как среди пациентов с *H.pylori* подобных изменений не было выявлено вовсе. Достоверных различий по распространенности макроцитоза не выявлено (8,3% у пациентов с *H.pylori* против 36,4% у пациентов без инфекции,  $p=0,0767$ ).

Эндоскопическое исследование было проведено 39 больным. Из них у 16 пациентов выявлены признаки катарального рефлюкс-эзофагита, у 35 отмечены признаки воспаления в антральном отделе желудка. Кроме того, у пациентов были выявлены эрозивно-язвенные изменения: у 9 больных – эрозии слизистой оболочки желудка, а у 5 – язвы двенадцатиперстной кишки. Эндоскопические признаки атрофии слизистой оболочки антрального отдела желудка выявлены у 17 пациентов, кишечной метаплазии – у 3 больных.

Морфологическое исследование слизистой оболочки различных отделов желудка было проведено 15 пациентам. У 12 пациентов выявлены признаки атрофических изменений в теле желудка разной степени выраженности. Характерными изменениями при АИГ является: лимфоплазмоцитарная инфильтрация вплоть до формирования лимфоидных фолликулов, псевдогипертрофия париетальных клеток, кистозное расширение просвета желез. Постепенно происходит разрушение собственных желез желудка, истончение слизистой оболочки, появление участков кишечной метаплазии. Явлений гиперплазии ЭХП-клеток не было выявлено ни при рутинном морфологическом исследовании, ни при иммуногистохимическом исследовании. Выявлены достоверные различия у пациентов без

атрофических изменений в теле желудка и у пациентов с умеренной атрофией по показателям пепсиногена I (205,9 мкг/л против 14,69 мкг/л) и гастрин-17 (28,7 пмоль/л против 44,5 пмоль/л). У 8 пациентов выявлено поражение антрального отдела в виде слабой и умеренной атрофии с участками кишечной метаплазии. Во всех случаях имела место инфекция *H.pylori*.

Подводя итоги проведенного исследования всех пациентов с АПК можно разделить на две большие группы. Первую группу составляют пациенты с повышенным титром АПК, однако без каких-либо клинических проявлений аутоиммунного гастрита. В данном исследовании их доля составила 52,1%. Значение АПК у данных пациентов не известно.

Вторую группу пациентов составляют больные с АПК и проявлениями аутоиммунного гастрита в виде атрофии слизистой оболочки тела желудка (47,9%). У 32,4% пациентов в данной группе выявлялось снижение уровня витамина В12, что достоверно ( $p=0,0030$ ) отличалось от пациентов без атрофических изменений (3,3%). Дефицит кобаламина проявлялся в увеличении объема эритроцитов: макроцитоз выявлен у 26,5% больных, а у пациентов без атрофических изменений в 6,6%, различия в группах достоверны ( $p=0,0361$ ). Различий по дефициту железа не получено. Распространенность анемии у пациентов с атрофическим аутоиммунным гастритом составила 17,6%, у пациентов без атрофии – 6,6% ( $p=0,1850$ ). Инфекция *H.pylori* у пациентов с атрофическим гастритом выявлялась достоверно реже. Наличие *H.pylori* не оказывало достоверного влияния на средние показатели клинического и биохимического анализа крови у пациентов с атрофическим гастритом тела желудка.

В течение 4х лет проводилось динамическое наблюдение за пациентами с АИГ. Всем пациентам с дефицитом витамина В12 или железа проводилась заместительная терапия, которая предотвращала развитие анемии. Традиционное применение инъекционных форм цианокобаламина (200-500 мкг) дважды в месяц позволяло поддерживать нормобластное кроветворение. За указанный период наблюдения не было выявлено случаев аденокарциномы и карциноида желудка. В клиническом примере №1 описана динамика пепсиногена I у пациентов с АИГ после эрадикационной терапии *H.pylori*. Отмечено, что до проведения лечения пепсиноген I снизился с 12,35 мкг/л до 6,49 мкг/л в течение двух лет. После эрадикационной терапии значимой динамики данного показателя не наблюдается: через 2 года после терапии уровень пепсиногена I составляет 6,2 мкг/л. Эти данные указывают на замедление развития атрофических изменений в слизистой оболочке тела желудка под влиянием эрадикационной терапии *H.pylori*.

## ВЫВОДЫ

- 1) Антитела к париетальным клеткам желудка (АПК) были выявлены у 51,9% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и у 30,4% пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени. В то же время АПК обнаруживались у 23% лиц контрольной группы, не имеющих аутоиммунных заболеваний. Различия между распространенностью АПК у пациентов с тиреоидитом и пациентами без аутоиммунных заболеваний были достоверны ( $p=0,0020$ ). Собственно аутоиммунный гастрит (АПК и низкий уровень пепсиногена I) выявлялся у 26% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, у 13% больных с аутоиммунными заболеваниями печени и у 7,7% пациентов контрольной группы.
- 2) В изучаемой группе было отмечено достоверное увеличение частоты обнаружения АПК с возрастом: от 27,9% у лиц 20-39 лет до 53,8% у пациентов 70-79 лет ( $p=0,0376$ ). Достоверной разницы между распространенностью АПК у мужчин и женщин не выявлено.
- 3) У 16,9% пациентов с АПК определялся дефицит витамина B12, у 7% больных из этой группы – макроцитарная анемия, дефицит железа определялся у 9,9% больных. Частыми изменениями лабораторных показателей у пациентов с АПК служили макроцитоз (16,9%) и гиперхромия (8,5%). Наиболее высокие показатели среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците обнаруживались у пациентов старше 70 лет. Дефицит витамина B12 достоверно чаще отмечался у пациентов с АПК и низким уровнем пепсиногена I по сравнению с пациентами с нормальным уровнем пепсиногена I (32,4% против 3,3%,  $p=0,0030$ ).
- 4) У пациентов с АПК при морфологическом исследовании характерными изменениями являлись лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой оболочки тела желудка с формированием лимфоидных фолликулов, псевдогипертрофия париетальных клеток, кистозное расширение просвета желез. Наиболее часто определялась умеренная и средняя степень атрофии слизистой оболочки с развитием кишечной метаплазии.
- 5) У 54,9% пациентов с АПК обнаруживалась инфекция *H.pylori*, что достоверно не отличалось от распространенности *H.pylori* у пациентов без АПК (56,2%). Инфекция *H.pylori* чаще выявлялась у пациентов с АПК и нормальным уровнем пепсиногена I в сравнении с пациентами со сниженным содержанием пепсиногена I и атрофическими изменениями в теле желудка (соответственно 70% и 35,3%,  $p=0,0056$ ).

6) У 47,9% пациентов с АПК отмечено снижение пепсиногена I, отношение пепсиноген I/II было ниже нормальных значений у 45,1% больных, повышение уровня гастрин-17 имело место у 64,8% пациентов, что указывало на наличие атрофических изменений в теле желудка. Выявлена отрицательная корреляционная связь между титром АПК и уровнем пепсиногена I (коэффициент корреляции Спирмена -0,50,  $p < 0,0001$ ). Положительная корреляционная связь обнаружена между уровнем пепсиногена I и содержанием витамина B12 (коэффициент корреляции Спирмена 0,23,  $p = 0,0517$ ).

7) Проведение эрадикационной терапии *H.pylori* у пациентов с АПК тормозит дальнейшее прогрессирование атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка и способствует стабилизации уровня пепсиногена I.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Своевременная диагностика АИГ для формирования групп пациентов с повышенным риском развития дефицита витамина B12 и железа, а также для выявления предраковых изменений в слизистой оболочке желудка.
2. Определение содержания сывороточного витамина B12 и железа у пациентов с аутоиммунным гастритом для профилактики развития анемии.
3. Проведение эрадикационной терапии инфекции *H.pylori* для замедления развития патологических изменений в слизистой оболочке желудка.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Лосик Е.А.**, Серова А.Г., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Частота инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с аутоиммунным гастритом. // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – Приложение №42 – Материалы XIX Российской Гастроэнтерологической Недели. – 2013. - Т.23. - № 5. – С. 22
2. **Лосик Е.А.**, Ивашкин К.В., Серова А.Г., Лапина Т.Л., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Частота аутоиммунного гастрита у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.– Приложение №42 – Материалы XIX Российской Гастроэнтерологической Недели. – 2013. - Т.23. - № 5. – С. 22
3. **Лосик Е.А.**, Селиванова Л.С., Коньков М.Ю., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита. // **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.** - 2014. - Т.24. - №1. - С.10-15.
4. **Лосик Е.А.**, Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Дефицит кобаламина и железа у пациентов с аутоиммунным гастритом. // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.– Приложение №46 – Материалы XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. – 2015. - Т.25. - № 5. – С. 24
5. **Лосик Е.А.**, Серова А.Г., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Серологические маркеры атрофии у пациентов с аутоиммунным гастритом. // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.– Приложение №46 – Материалы XXI Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. – 2015. - Т.25. - № 5. – С. 25
6. Ивашкин В.Т., Шептулина А.Ф., Райхельсон К.Л., **Лосик Е.А.**, Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В., Баранская Е.К., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы. // **Вестник РАМН.** – 2015. – Т.70. - №2. – С.169-82.
7. **Лосик Е. А.**, Ивашкин В. Т. Патогенез аутоиммунного гастрита и факторы риска злокачественной неоплазии желудка. // **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.** - 2015. - Т.25. - №5. - С.81-85.
8. **Лосик Е.А.**, Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. // **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.** - 2016. - Т.25. - №1. - С.37-41.
9. **Лосик Е.А.**, Селиванова Л.С., Антонова Т.В., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита. // **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.** -2016. Т.26. - №5. – С.13-20.

## Список сокращений

G-17 – gastrin-17, гастрин-17

MCH – mean cell hemoglobin, среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – mean cell hemoglobin concentration, средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MCV – mean cell volume, средний объем эритроцита

PG I – pepsinogen I, пепсиноген I

PG II – pepsinogen II, пепсиноген II

PG I/II - пепсиноген I/II, отношение пепсиногена I к пепсиногену II

АИГ – аутоиммунный гастрит

АПК – антитела к париетальным клеткам

ЦП – цветовой показатель

ЭХП-клетки – энтерохромаффиноподобные клетки

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)