

УДК 616.33-002.27

© В.П. Новикова, Н.С. Шаповалова, М.О. Ревнова,
С.В. Лапин, Е.Ю. Калинина, С.В. Азанчевская,
Е.А. Дементьева, К.А. Кликунова, 2019

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

В.П. Новикова^{1,2}, Н.С. Шаповалова¹, М.О. Ревнова¹, С.В. Лапин², Е.Ю. Калинина¹,
С.В. Азанчевская³, Е.А. Дементьева¹, К.А. Кликунова¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Санкт-Петербург, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

³Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия, 194354, Северный проспект, 1.

Реферат

Введение: хронический гастрит при целиакии морфологически обнаруживается у 80%-96% больных, но морфологические и иммунологические особенности изучены недостаточно.

Цель исследования: изучить особенности хронического гастрита у детей с целиакией

Материалы и методы: обследовано 176 детей с хроническим гастритом. Первую группу составили 58 детей с хроническим гастритом и впервые выявленной целиакией, не соблюдающие безглютеновую диету, во вторую группу вошли 49 детей с хроническим гастритом и целиакией, находящиеся на безглютеновой диете. Группу сравнения (группа 3) составили 69 детей с хроническим гастритом без целиакии. Всем пациентам выполнено морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, серологическое исследование: определение антител к тканевой транскламиназе (tTG), деамидированным пептидам глиадина. Также определены антипариетальные антитела: у 140 детей к внутреннему фактору Кастла и у 58 определен уровень антитела (IgG) к H⁺/K⁺АТФазе париетальных клеток методом иммуноферментного анализа ИФА, ELISA; у 45 детей проводилось определение антипариетальных антител PCA IgG производилось методом непрямой иммунофлюоресценции.

Результаты: По данным морфологического исследования патологический процесс в слизистой оболочке тела желудка чаще наблюдался в 1 и 2 группах при целиакии, а поражение антрального отдела было более характерно для третьей группы.

В слизистой оболочке тела желудка атрофия желез обнаружена без статистически значимой разницы в группах, а фиброз стромы был наиболее характерен для группы 3. Количество париетальных клеток статистически не различалось в изучаемых. Морфометрические изменения по типу дистрофических были характерны для больных с целиакией, в большей степени для группы 1. Частота выявления повышенного уровня антипариетальных аутоантител в исследуемых группах была различна. PCA IgG, методом непрямой иммунофлюоресценции обнаружен исключительно в группе 1, что статистически значимо в сравнении с группами 2 и 3. В группе 2 аутоантитела обнаружены не были, что статистически значимо в сравнении с группами 2 и 3 для антител к H⁺/K⁺АТФазе и PCA, и не значимо для антител к фактору Кастла. Корреляционный анализ не выявил связи между уровнем антител к тканевой транскламиназе и уровнем антипариетальных антител в группе 1.

Заключение: У детей с целиакией значимо чаще (10%), чем при хроническом гастрите без целиакии, диагностируется аутоиммунный гастрит в доатрофическую стадию, согласно непрямой иммунофлюоресценции. Роль tTG и глютена, как триггера аутоиммунного гастрита, а также вопрос о протективном эффекте безглютеновой диеты для аутоиммунного гастрита требуют дополнительного изучения.

Ключевые слова: дети, целиакия, гастрит, аутоиммунный гастрит, антипариетальные аутоантитела, антитела к тканевой транскламиназе.

Введение

Целиакия является системным аутоиммунным заболеванием, проявляющееся глютен-зависимой симптоматикой, антителами к тканевой транскламиназе и энтеропатией у генетически предрасположенных лиц [5, 8, 17, 27]. Риск других аутоиммунных заболеваний среди больных целиакией превосходит популяционный [30, 21], наиболее изучено сочетание целиакии с сахарным диабетом 1 типа (1–19%) [7, 16, 19], аутоим-

мунным тиреоидитом (2–7,5%) [10, 190] и другими эндокринопатиями [3,4]. Желудок также может рассматриваться как орган-мишень при целиакии [1, 20]. Так, известно, что ХГ при целиакии морфологически обнаруживается у 80–96% больных [15, 20]. У больных с целиакией чаще выявляется лимфоцитарный гастрит [20], даже у детей чаще встречается атрофический гастрит [24]. В последние годы обсуждается выявление антипариетальных аутоантител при целиакии [6, 25, 26], однако

морфологические и иммунологические особенности хронического гастрита у детей с целиакией изучены недостаточно.

Цель: изучить особенности хронического гастрита у детей с целиакией.

Материалы и методы.

Нами обследовано 176 детей с морфологически верифицированным хроническим гастритом (ХГ) в возрасте от 3 до 16 лет. Первую группу составили 58 детей с ХГ и впервые выявленной целиакией, не соблюдающие безглютеновую диету (БГД), во вторую группу вошли 49 детей с ХГ и целиакией, находящиеся на БГД. Группу сравнения (группа 3) составили 69 детей с ХГ без целиакии. С целью подтверждения или исключения целиакии, согласно рекомендациям ESPHGAN [17] всем пациентам выполнено определение уровня антител к тканевой транслугтаминазе (tTG) IgG, IgA и антител к деамидированным пептидам глиадина IgG методом ИФА, морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК), а также генетическое исследование по определению HLA-DQ2/HLA-DQ8 генов методом ПЦР.

Биоптаты слизистой оболочки фундального и антрального отделов желудка получены при ЭГДС, проводимой аппаратом Evis Ex era 2 «OLYMPUS» типа HGi 180 (Япония) по стандартной методике. Гистологическая оценка слизистой оболочки желудка осуществлялась по Сиднейской системе. Морфометрическое исследование биоптатов СО желудка проводилось на микроскопе оснащенном камерой «Olympus DP22», с использованием системы Видеотест, программы «Морфология 5.0» Оценка морфометрических показателей выполнялась в пяти полях при увеличении $\times 40$ на площади 88569,163 мкм², выражалась в мкм. Морфометрическая оценка биоптатов СОДПК выполнялась по модифицированной классификации Marsh—Oberhuber (1999 г.). Все измерения производились не менее чем в пяти полях, с вычислением максимального, минимального и среднего значения. Для вычисления метрических показателей исследуемых объектов использовалась стандартная окулярная шкала микроскопа: 100 делений в окуляре с увеличением $\times 7$. Подсчет количества МЭЛ на 100 эпителиоцитов был осуществлен при помощи специального морфометрического квадрата с фиксированными в окуляр микроскопа опорными точками.

Антитела (IgG) к внутреннему фактору Кастла определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа ИФА, ELISA у 140 детей на стандартном фотометре с помощью наборов фирмы «EUROIMMUN» Medizinische Labordiagnostica AG, Германия. Тест система откалибрована в условных единицах RU (relative units) /ml. Согласно инструкции, отрицательный результат составляет 0-20 RU/ml, положительный >20 RU/ml.

У 58 определен уровень антитела (IgG) к H⁺/K⁺АТФазе париетальных клеток СОЖ определялись в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) при помощи стан-

дартных наборов «ORGENTEC» Anti-ParietalCell (H⁺/K⁺-ATPase), ORGenTec Diagnostika, Германия. Антигеном выступали высокоочищенные альфа- и бета-субъединицы H⁺/K⁺-АТФазы свиньи. Набор откалиброван в относительных арбитражных единицах с минимальной чувствительностью 0,5 Ед/мл с диапазоном измерений 0,5-100 Ед/мл. Согласно инструкции, отрицательным результатом является 0-10 Ед/мл, положительный >10 Ед/мл.

У 45 детей проводилось определение антипариетальных антител PCAIgG производилось методом непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ) при помощи наборов реагентов EUROIMMUN IIFT EUROPLUSTM Stomach (Monkey)» фирмы «EUROIMMUN» Medizinische Labordiagnostica AG, Германия. Нормальное значение титра 1:<40. В качестве антигена выступали биочипы, приготовленные из СО желудка приматов. При помощи меченной флюорохромом антиглобулиновой сыворотки, выявлялся комплекс антиген-антитело, зеленое свечение антител наблюдалось в люминесцентном микроскопе. Исследование проводилось на специализированном микроскопе для иммунофлюоресцентных исследований EUROStarII, фирмы EUROIMMUNAG, Германия.

Пилотное иммуногистохимическое определение IgA к тканевой транслугтаминазе в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки выполнено с использованием коммерческого набора у 5 пациентов.

Статистический анализ произведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Средний уровень антител рассчитывался с 95% доверительным интервалом (ДИ), с указанием верхней и нижней границ, медианы, среднеквадратичного отклонения. Для сравнения средних применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок (значимость двусторонняя, $p < 0,05$). Учитывались критерий равенства дисперсий Ливиня и критерии нормального распределения Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для анализа эндоскопического и морфологического исследований в группах использовался точный критерий Фишера (значимость $p < 0,05$).

Результаты

По данным морфологического исследования патологический процесс в слизистой оболочке тела желудка чаще наблюдался в 1 и 2 группах при целиакии, а поражение антрального отдела было более характерно для третьей группы. Хронический активный пангастрит был одинаково часто распространен во всех группах. Хронический неактивный гастрит чаще выявлялся в группе 1, чем в группе 3. Данные представлены в таблице 1.

Эрозии в СО тела желудка наблюдались только среди больных целиакией: в группе 1 — 3,4%, в группе 2 — 4,1%, в группе 3 — 0,0% ($p_{1,2}=1,000$; $p_{1,3}=0,181$; $p_{2,3}=0,172$).

В СО тела желудка атрофия желез обнаружена без статистически значимой разницы в группах, а фиброз стромы был наиболее характерен для группы 3. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 1. Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка в исследуемых группах
 Table 1. Morphological characteristics of the gastric mucosa in the studied groups.

Показатель/ Indicator	Группа 1/ First Group (n= 58)	Группа 2/ Second Group (n=49)	Группа 3/ Third Group (n=69)	P*
Хронический неактивный пангастрит/ chronic inactive pangastritis	36 62,1%	28 57,1%	25 36,2%	p1,2=0,685 p1,3=0,040 p2,3=0,096
Хронический активный пангастрит/ chronic active pangastritis	12 21,1%	7 14,3%	19 27,5%	p1,2=0,477 p1,3=0,552 p2,3=0,194
Хронический активный гастрит тела/ chronic active gastritis in the body of stomach	1 1,7%	0 0,0%	0 0,0%	p1,2=0,300 p1,3=0,300 p2,3=-
Хронический неактивный гастрит тела/ chronic inactive gastritis in the body of stomach	0 0%	4 8,7%	0 0,0%	p1,2=0,020 p1,3=- p2,3=0,020
Хронический неактивный антральный гастрит/ chronic inactive antral gastritis	4 6,9%	3 6,1%	1 1,4%	p1,2=0,897 p1,3=0,243 p2,3=0,299
Хронический активный антральный гастрит/ chronic active antral gastritis	4 6,9%	3 6,1%	20 29,0%	p1,2=0,897 p1,3=0,018 p2,3=0,013
Хронический активный антральный гастрит и хронический неактивный гастрит тела / chronic active antral gastritis and chronic inactive gastritis in the body of stomach	0 0,0%	0 0,0%	4 5,8%	p1,2=- p1,3=0,056 p2,3=0,056
Хронический активный гастрит тела и хронический неактивный антральный гастрит/ chronic active gastritis in the body of stomach and chronic inactive antral gastritis	1 1,7%	4 8,2%	0 0,0%	p1,2=0,206 p1,3=0,300 p2,3=0,023

Примечание

Данные представлены абсолютными значениями и долями (%).

*При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера

Note

The data are presented by absolute values and fractions (%).

*The Fisher exact test was used for the groups pair comparison

Таблица 2. Стромально-эпителиальные перестройки в СО тела желудка

Table 2. Stromal-epithelial alterations of the gastric mucous membrane (mm)

Признак / Sign	Группа 1, n=58 / First Group	Группа 2, n=49 / Second Group	Группа 3, n=69 / Third Group	p*
Фиброз стромы / Stromal fibrosis	28 48,2%	7 14,2%	19 27,5%	p _{1,2} =0,000 p _{1,3} =0,007 p _{2,3} =0,113
Атрофия желез 1 степени / gland atrophy (first stage)	2 3,4%	4 8,1%	2 2,9%	p _{1,2} =0,431 p _{1,3} =1,000 p _{2,3} =0,234
Атрофия желез 2 степени / Gland atrophy (second stage)	1 1,7%	2 4,1%	1 1,4%	p _{1,2} =0,613 p _{1,3} =1,000 p _{2,3} =0,570

Примечание

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

Note

The data are presented by absolute values and fractions (%).

*The Fisher exact test was used for the groups pair comparison

В биоптатах слизистой оболочки антрального отдела фиброз стромы чаще наблюдался в группах 1 и 3: группа 1 — 41,1%, группа 2 — 18,4 %, группа 3 — 49,3% (p_{1,2}=0,016; p_{1,3}=0,358; p_{2,3}=0,000). Атрофия желез 1 степени была одинаково распространена в группах:

группа 1 — 8,6%, группа 2 — 6,1%, группа 3 — 13,0% (p_{1,2}=0,715; p_{1,3}=0,775; p_{2,3}=0,354). Эрозии были наиболее характерны для группы 2 по сравнению с другими группами: в группе 1 — 0,0%, в группе 2 — 14,3%, в группе 3 — 2,9% (p_{1,2}=0,005; p_{1,3}=0,506; p_{2,3}=0,033).

Количество париетальных клеток статистически не различалось в изучаемых группах. Морфометрические изменения по типу дистрофических были характерны для больных с целиакией, в боль-

шей степени для группы 1. Данные представлены в таблице 3. Средний уровень антипариетальных аутоантител в изучаемых группах был одинаков. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 3. Морфометрическое исследование СО тела желудка

Table 3. Morphometric examination of the gastric body mucosa

В мкм* / In mkm	Группа 1 / First Group	Группа 2 / Second Group	Группа 3 / Third Group	t**
Толщина СО /The thickness of mucous membrane Ср.кв. отклонение/Standard deviation	574,06 621,78 669,50	582,76 669,57 756,38	586,99 665,44 743,89	p1,2=0,264 p1,3=0,283 p2,3=0,938
	95,96	129,21	116,77	
Глубина ямок /The depth of pits Ср.кв. отклонение/Standard deviation	165,89 186,31 206,73	133,58 175,52 217,46	92,17 116,39 140,62	p1,2=0,617 p1,3=0,000 p2,3=0,015
	41,07	62,43	36,06	
Длина желез /The length of glands Ср.кв. отклонение /Standard deviation	50,33 56,72 63,10	60,35 78,61 96,88	57,93 66,70 75,46	p1,2=0,027 p1,3=0,054 p2,3=0,205
	12,84	27,18	13,05	
Высота ПЭ /The height of surface epithelium Ср.кв. отклонение /Standard deviation	17,13 18,89 20,64	17,51 19,11 20,70	16,10 20,36 24,61	p1,2=0,856 p1,3=0,427 p2,3=0,551
	3,53	2,38	6,33	
Высота ЖЭ / The height of glandular epithelium Ср.кв. отклонение /Standard deviation	10,54 12,14 13,73	9,52 10,99 12,46	11,48 13,22 14,96	p1,2=0,305 p1,3=0,354 p2,3=0,041
	3,20	2,19	2,59	
КПК /the number of the parietal cells Ср.кв. отклонение /Standard deviation	26,69 36,89 47,09	31,35 47,82 64,29	31,60 47,55 63,49	p1,2=0,207 p1,3=0,212 p2,3=0,979
	20,51	24,51	23,73	

Примечание

*Толщина СО — толщина слизистой оболочки, высота ПЭ — высота поверхностного эпителия, высота ЖЭ — высота железистого эпителия, КПК — количество париетальных клеток.

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

Note

**The data are represented by the mean value indicating the upper and the lower limits, the mean square deviation with 95% confidence interval, the Student's t-test was used in the paired comparison, the significance is bilateral $p < 0.05$. Kolmogorov—Smirnov test and Shapiro—Wilk test criteria were used to identify deviations from the normal distribution, the homogeneity of the samples was checked by the Livin criteria and Mann—Whitney test

Таблица 4. Средний уровень антипариетальных антител

Table 4. Mean level of antiparietal antibodies

	Группа 1 / First Group	Группа 2 / Second Group	Группа 3 / Third Group	t
Антитела к фактору Кастла, IgG / IgG Castle's intrinsic factor antibodies Ср. кв. отклонение/ Standard deviation	2,53 4,06 5,54	1,83 3,12 4,41	1,37 8,03 17,42	p1,2=0,347 p1,3=0,464 p2,3=0,368
	3,73	2,37	2,39	
Антитела к Н+/К+ АТФазе, IgG / Antibodies to H+/K+ ATPase, IgG Ср. кв. отклонение/ Standard deviation	2,60 16,25 35,11	0,40 1,46 3,33	1,11 4,75 8,38	p1,2=0,352 p1,3=0,213 p2,3=0,655
	1,93	1,02	1,46	

Примечание

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

Note

**The data are represented by the mean value indicating the upper and the lower limits, the mean square deviation with 95% confidence interval, the Student's t-test was used in the paired comparison, the significance is bilateral $p < 0.05$. Kolmogorov—Smirnov test and Shapiro—Wilk test criteria were used to identify deviations from the normal distribution, the homogeneity of the samples was checked by the Livin criteria and Mann—Whitney test

В то же время, частота выявления повышенного уровня антипариетальных аутоантител в исследуемых группах была различна. PCA IgG, методом нРИФ обнаружен исключительно в группе 1, что статистически значимо в сравнении с группами 2 и

3. В группе 2 аутоантитела обнаружены не были, что статистически значимо в сравнении с группами 2 и 3 для антител к H^+/K^+ АТФазе и PCA, и не значимо для антител к фактору Кастла. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Распространенность повышенного уровня АПА в группах

Table 5. Prevalence of increased APA level in groups

Группа / Group	Группа 1 / First Group	Группа 2 / Second Group	Группа 3 / Third Group	p*
Антитела к фактору Кастла, IgG / IgG Castle's intrinsic factor antibodies	n=42	n=30	n=68	p1,2=0,083
	2 4,76%	0 0,0%	3 4,4%	p1,3=0,945 p2,3=0,096
Антитела к H^+/K^+ АТФазе, IgG / Antibodies to H^+/K^+ ATPase, IgG	n=18	n=7	n=33	p1,2=0,000
	4 22,2%	0 0,0%	4 12,1%	p1,3=0,283 p2,3=0,006
PCA IgG, н-РИФ / PCA IgG, indirect immunofluorescence	n=10	n=7	n=28	p1,2=0,012
	1 10,0%	0 0,0%	0 0,0%	p1,3=0,012 p2,3=-

Примечание

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

Note

The data are given in fractions in %, by pair comparison, using the Fisher exact criterion*.

Как следует из таблицы, антитела к париетальным клеткам желудка выявлялись чаще всего у больных с впервые выявленной целиакией, имеющих высокий уровень антител к тканевой трансглутаминазе ($_{33,98} 76,71_{119,44}$ у/л), в то время как среди больных на диете, у которых уровень этих аутоантител был ниже ($_{0,33} 3,37_{7,07}$ у/л), не было выявля-

но ни одного пациента с положительной реакцией на антипариетальные аутоантитела. Средний уровень anti-tTG среди пациентов с ХГ составил $_{0,95} 2,06_{3,17}$ у/л.

Иммуногистохимическое исследование не выявило депозитов IgA-tTG в СО желудка, в отличие от СОДПК, как показано на рисунке 1.

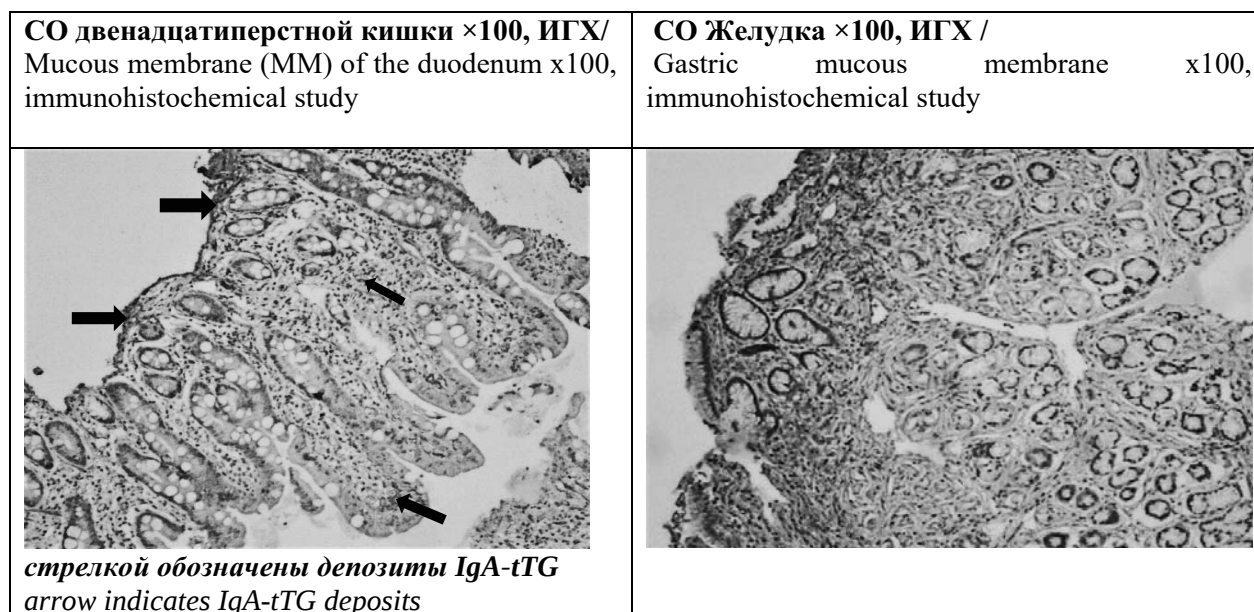


Рисунок 1. Иммуногистохимическое исследование.

Figure 1. Immunohistochemical study

Корреляционный анализ не выявил связи между уровнем антител к тканевой трансглутаминазе и уровнем антипариетальных антител в группе 1. Для антител к H^+/K^+ АТФазе коэффициент Спирмена $r=-0,201$, $p=0,425$. Для антител к внутреннему

фактору Кастла коэффициент Спирмена $r=0,016$, $p=0,920$. Нами был проведен анализ корреляционной связи данных морфометрии слизистой оболочки тела желудка и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Характеристика корреляционной линейной связи данных морфометрии слизистой оболочки тела желудка и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Table 6. Correlation description of the linear connection between the morphometry findings of gastric body mucous membrane and of duodenum mucous membrane

Показатель / Characteristic	Вид коэффициента / Coefficient type	Группа 1 / First Group	Группа 2 / Second Group	Группа 3 / Third Group
		Коэффициент корреляции / Correlation coefficient		
Толщина СО / Толщина СО MM thickness./ MM thickness	Пирсона / Pearson's	0,211	0,176	-0,325
	Спирмена / Spearman's	0,305	0,023	-0,082
Глубина ямок / глубина крипт / Pits depth/crypts depth	Пирсона / Pearson's	-0,166	0,818*	-0,066
	Спирмена /Spearman's	0,140	0,863*	-0,220
Длина желез / глубина крипт / Glands length / crypts depth	Пирсона / Pearson's	-0,420	0,135	0,310
	Спирмена / Spearman's	-0,226	-0,097	0,435
Высота Поверхностного эпителия/высота ворсин / Surface epithelium height/villi height	Пирсона / Pearson's	0,435	-0,107	0,451
	Спирмена / Spearman's	0,269	-0,173	0,456
Высота железистого эпителия/высота ворсин / Gland epithelium height/villi height	Пирсона / Pearson's	0,234	0,118	0,130
	Спирмена / Spearman's	0,278	-0,032	-0,016
Количество париетальных клеток/МЭЛ / Parietal cells number/IEL	Пирсона / Pearson's	-0,418	-0,047	0,366
	Спирмена / Spearman's	-0,310	-0,155	0,295
Примечание Использованы выборочный коэффициент Пирсона и ранговый коэффициент Спирмена, $p > 0,05$ ** $p < 0,05$ Note Pearson correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient were used, $p > 0,05$ ** $p < 0,05$				
Значения модуля коэффициента корреляции / Correlation coefficient module value	Качественная характеристика линейной связи / Linear connection quality characteristics			
$ r \leq 0,3$ $0,3 < r \leq 0,5$ $0,5 < r \leq 0,7$ $0,7 < r \leq 0,9$ $0,9 < r \leq 1$	Слабая / weak Умеренная / moderate Значительная / significant Сильная / strong Очень сильная / very strong			

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

Проведен анализ корреляционных связей морфометрических показателей СОЖ и количеством антител к внутреннему фактору Кастла.

В группе 1 выявлена значительная обратная корреляционная связь антител с глубиной ямок СО тела желудка (коэффициент Спирмена $r=-0,503$, $p=0,034$). В группе 2 также обнаружена

сильная обратная корреляционная связь антител к внутреннему фактору Кастла с глубиной ямок в СО дна желудка (коэффициент Спирмена $r=-0,736$ $p=0,010$).

В группе 3 обнаружена значительная прямая корреляционная связь количества антител к внутреннему фактору Кастла с показателями СО тела желудка согласно коэффициенту Пирсона: значительная прямая связь с высотой поверхностного эпителия ($r=0,607$ $p=0,048$), сильная прямая связь с высотой железистой эпителия ($r=0,746$ $p=0,008$).

Проведен анализ корреляционных связей морфометрических показателей СОЖ и количеством антител к tTG-2 IgA, который выявил значительную отрицательную связь длины желез СО тела желудка и уровнем anti-tTG IgA в группе больных целиакией, не получающих БГД. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7. Характеристика корреляционной линейной связи данных морфометрии слизистой оболочки тела желудка и уровнем anti-tTG IgA

Table 7. The characteristic of the linear correlation of morphometry data of the gastric mucosa and the level of anti-tTG IgA

Показатель / Characteristic		Группа 1 / First Group	Группа 2 / Second Group	Группа 3 / Third Group
Толщина СО / The thickness of mucous membrane	r	0,131	0,509	-0,245
	p	0,757	0,110	0,467
Глубина ямок / The depth of pits	r	0,111	0,055	0,155
	p	0,689	0,873	0,650
Длина желез / The length of glands	r	-0,601	0,400	0,309
	p	0,008	0,233	0,355
Высота поверхностного эпителия / The height of surface epithelium	r	-0,235	-0,064	-0,555
	p	0,216	0,853	0,077
Высота железистого эпителия / The height of the glandular epithelium	r	0,013	0,218	-0,328
	p	0,809	0,519	0,325
Количество париетальных клеток / the number of the parietal cells	r	-0,094	0,296	0,169
	p	0,161	0,377	0,620
Примечание г — использован ранговый коэффициент Спирмена, р — значимо, при $p < 0,05$ Note Pearson correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient were used, $p > 0,05$ ** $p < 0,05$				
Значения модуля коэффициента корреляции / Correlation coefficient module value		Качественная характеристика линейной связи / Linear connection quality characteristics		
r ≤ 0,3		Слабая / weak		
0,3 < r ≤ 0,5		Умеренная / moderate		
0,5 < r ≤ 0,7		Значительная / significant		
0,7 < r ≤ 0,9		Сильная / strong		
0,9 < r ≤ 1		очень сильная / very strong		

H. pylori инфекция была обнаружена во всех группах с одинаковой частотой (53,1–68,1%) без статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

Обсуждение.

Нами выявлено, что ХГ у детей с целиакией и без таковой, имеют разную этиологию. Хотя хронический гастрит при целиакии, независимо от соблюдения безглютеновой диеты, и хронический гастрит у больных без целиакии демонстрируют одинаковую частоту хеликобактериоза, методом непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ) установлено, что только у детей с впервые выявленной целиакией обнаруживаются антипариетальные антитела PCA IgG. Полученные нами данные не подтверждают гипотезу о значении *Helicobacter pylori*, как триггера запуска аутоиммунных реакций в желудке [12–14] за счет мимикрии между антигенами НР и антигенами париетальных клеток [29]. Другая гипотеза предполагала, что образование аутоантител в различных органах связано с деамидированием пептидов глиаина тканевой трансклутаминой вне кишечника [9]. Однако в нашем исследовании не выявлено связи между уровнем антител к тканевой трансклутами-

назе и уровнем антипариетальных антител в группе детей с впервые выявленной целиакией. Между тем, выявление антипариетальных аутоантител у детей с другими аутоиммунными заболеваниями некоторыми исследователями расценивается, как ведущий признак аутоиммунного гастрита, даже при отсутствии вообще каких-либо изменений СОЖ [2].

По данным проведенного нами морфологического исследования патологический процесс в слизистой оболочке тела желудка, в т.ч. дистрофические и эрозивные изменения чаще наблюдались именно при целиакии, причем независимо от соблюдения диеты. Поражение тела желудка, выявленное нами у детей с целиакией, типично для аутоиммунного гастрита [18]. Отсутствие различий в частоте атрофии СО тела желудка и в числе париетальных клеток в нашем исследовании не исключает аутоиммунный гастрит, поскольку он может быть диагностирован и в доатрофическую стадию [28]. Взаимосвязь между уровнем антител к фактору Кастла и морфометрических показателей СО тела желудка также свидетельствует в пользу аутоиммунного характера гастрита при целиакии.

Выявленная корреляционная взаимосвязь между глубиной ямок СОЖ и глубиной крипт СОДПК у детей при целиакии позволяет предположить, что вызывающие морфологические изменения в двенадцатиперстной кишке tTG-2 IgA антитела, могут одновременно влиять на слизистую оболочку желудка. Выявлена значительная корреляционная связь между повышенным уровнем anti-tTG IgA и укорочением длины желез слизистой оболочки тела желудка, маркером дистрофического процесса. В литературе также описана реакция tTG-2 IgA антител с тканью щитовидной железы, что может способствовать развитию заболеваний аутоиммунного тиреоидита у больных с целиакией [23]. Однако в СО желудка нами не были обнаружены депозиты IgA-tTG. Среди пациентов нашего исследования антипариетальные аутоантитела были обнаружены как в группе детей с впервые выявленной целиакией, так и в контрольной без статистически значимой разницы, но не были обнаружены среди детей, получающих БГД. Вопросы, которые ставят выявленные данные таковы: Может ли глютен быть триггером аутоиммунного гастрита? Возможен ли протективный эффект БГД по отношению к АПА, несмотря на отсутствие линейной корреляционной связи АПА и anti-Ttg в нашем исследовании. Вопрос о протективном эффекте безглютеновой диеты для коморбидных целиакии других АИЗ дискуссионен. Ряд исследований описывают снижение тканевых антител у пациентов на БГД [3, 4, 11], в некоторых исследованиях этот эффект не подтверждается [22].

Заключение.

У детей с целиакией значимо чаще (10%), чем при хроническом гастрите без целиакии, диагностируется аутоиммунный гастрит в доатрофическую стадию, согласно н-РИФ

Роль tTG и глютена, как триггера м гастрита, а также вопрос о протективном эффекте безглютеновой диеты для аутоиммунного гастрита требуют дополнительного изучения.

Список литературы / References

1. Желудок как орган-мишень целиакии / В.П. Новикова, Н.С. Шаповалова, М.О. Ревнова, В.Ф. Мельникова, С.В. Лапин, В.И. Гусева, О.П. Гурина, Е.А. Деметьева, К.А. Кликунова // Педиатр. 2018. Т. 9, № 4. С. 64–72. [Stomach as a target organ of celiac disease / V.P. Novikova, N.S. Shapovalova, M.O. Revnova, V.F. Mel'nikova, S.V. Lapin, V.I. Guseva, O.P. Gurina, E.A. Dement'eva, K.A. Klikunova // Pediatr = Pediatrician, 2018, vol 9, no 4, pp. 64–72 (In Russian)]
2. Звягин А.А. Аутоиммунный гастрит у детей с аутоиммунными заболеваниями / А.А. Звягин // Педиатр. 2013. Т. 4, № 4. С. 44–47. [Zvyagin A.A. Autoimmune gastritis in children with autoimmune diseases / A.A. Zvyagin // Pediatr = Pediatrician, 2013, no 4, pp. 44–47 (In Russian)]
3. К вопросу об аутоиммунном оофорите при целиакии у подростков и взрослых / И.Э. Абдулзаде, Ю.А. Гуркин, Л.С. Орешко, Е.Ю. Калинина // Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2 (11). № 2-3. С. 236–237. [To the question of autoimmune oophoritis in celiac disease in adolescents and adults / V.P. Novikova, I.E. Abdul-zade, Yu.A. Gurkin, L.S. Oreshko, E.Yu. Kalinina // Rossijskij immuno-

logicheskij zhurnal=Russian immulogical journal, 2008, vol 2, no 2-3, pp. 236–237 (In Russian)]

4. Новикова В.П. Целиакия и мужское бесплодие. Аутоиммунные механизмы взаимосвязи / В.П. Новикова, С.В. Лапин // Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16. № 2. С. 36–41. [Novikova V.P. Celiac disease and male infertility. Autoimmune interconnection mechanisms / V.P. Novikova, S.V. Lapin // Voprosy detskoj dietologii=Child Nutrition Issues 2018, vol16, no 2, pp36–41 (In Russian)]

5. Ревнова М.О. Целиакия как аутоиммунное заболевание / М.О. Ревнова, Н.С. Шаповалова // Вопросы детской диетологии. 2015. Т. 13, № 3. С. 33–39. [Revnova M.O. Celiac disease as an autoimmune disease / M.O. Revnova, N.S. Shapovalova // Voprosy detskoj dietologii = Child Nutrition Issues, 2015, vol 13, no 3, pp. 33–39 (In Russian).]

6. Ревнова М.О. Распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией по данным ИФА и реакции непрямой иммунофлюоресценции / В.П. Новикова, Н.С. Шаповалова, Е.Ю. Калинина, С.В. Лапин, В.И. Гусева // Вопросы детской диетологии.—2017—Т15 №2—55–56. [Revnova M.O. The prevalence of autoimmune gastritis in children with celiac disease according to ELISA and indirect immunofluorescence reactions / M.O. Revnova, V.P. Novikova, N.S. Shapovalova, E.Yu. Kalinina, S.V. Lapin, V.I. Guseva // Voprosy detskoj dietologii=Child Nutrition Issues, 2017, vol 15, no 2, pp. 55–56 (In Russian)]

7. Aggarwal S. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations / Lebwohl B, Green PHR // Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2012; 5 (1): 37–47.

8. Bai J.C. Celiac disease / Fried M., Corazza G.R. et al. // World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2012. 25. p

9. Caputo I. Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies / Barone M.V., Martucciello S., Lepretti M., Esposito C. // Amino Acids 2009; 36 (4): 693–699.

10. Ch'ng C.L. Celiac disease and autoimmune thyroid disease / Jones M.K., Kingham J. G.C. // Clinical Medicine and Research. 2007; 5 (3): 184–192.

11. Cosnes J. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet / Cellier C., Viola S., Colombel JF., Michaud L., Sarles J., Hugot JP., Ginies JL., Dabadie A., Mouterde O. et al. // Clin Gastroenterol and Hepatol. 2008; 6: 753–758.

12. Claeys D. The gastric H⁺/K⁺–ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy / D. Claeys, G. Faller, B.J. Appelmek et al. // Gastroenterology. 1998. Vol.115. N2. P. 340–347.

13. Eidt S. Autoimmune gastritis in its various stages / S. Eidt, G. Oberhuber, M. Stolte // Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1996. Vol. 80. P.196–198.

14. Faller G., Kirchner T. Helicobacter pylori and antigastric autoimmunity // Pathology. 2001. Vol. 22. №1. P. 25–30.

15. Gabrieli D. Subtypes of chronic gastritis in patients with celiac disease before and after gluten-free diet / Ciccone F., Capannolo A., Viscido A., Valerii G., Serva D., Necozione S., Coletti G., Calvisi G., Melideo D., Frieri G., Latella G. United European Gastroenterology Journal // 2017; 5(6): 805–810 DOI: 10.1177/2050640616684698

16. Greco D. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy)/ Pisciotta M, Gambina F, Maggio F// Endocrine. 2013;43(1):108–111.
17. Husby S. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. /Koletzko S, Korponay-Szabj IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP// JPGN 2012;54(1): 136–160
18. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. Wien Med Wochenschr. 2016 Oct;166(13-14):424–430.
19. Lauret E. Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. /Rodrigo L.// Biomed Res Int. 2013; 2013: 127589. doi: 10.1155/2013/127589
20. Lebowitz B. The Coeliac Stomach: Gastritis in Patients with Coeliac Disease. / Green PHR, Genta RM// Aliment Pharmacol Ther. 2015 July; 42(2): 180–187. doi:10.1111/apt.13249
21. Maksimović J. The association of celiac disease with other autoimmune diseases in children. / Djurić Z // Medicine and Biology. 2017; 19 (1): 23–26.
22. Metso S. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. / Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J, Taurio J, Collin P// Scand J Gastroenterol. 2012. Jan; 47 (1): 43–48. doi: 10.3109/00365521.2011.639084. Epub 2011 Nov 30.
23. Naiyer J. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. / Shah J., Hernandez L. et al. // Thyroid. 2008; 18: 1171–1178.
24. Novikova V.P. Atrophic gastritis in children with celiac disease. / Revnova M.O., Shapovalova N.S., Azanchevskaya S.V., Kalinina E.Yu., Lapin S.V., Guseva V.I.// Cogent Medicine. 2016; 3. (S): 1265203.
25. Novikova V.P. Anti-parietal cell antibodies in children with celiac disease. Gluten free diet effect. / Shapovalova N.S., Revnova M.O., Kalinina E.Yu., Lapin S.V., Gurina O.P., Dementieva E.A., Nasyrov R.A. // Archives of Disease in Childhood. 2019; 104 (S3): A21.
26. Novikova V.P. Prevalence of autoimmune gastritis in children with celiac disease according to enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence reaction. / Revnova M.O., Shapovalova N.S., Kalinina E.Yu., Lapin S.V., Guseva V.I., Gurina O.P., Dementieva E.A., Nasyrov R.A. // Archives of Disease in Childhood. 2017; 102 (S2): A127.
27. Parzanese I. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. / Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M1, Chiriva-Internati M1, Stifter S1, Elli L1, Grizzi F1. // WJGP. 2017; 8 (2): 27–38.
28. Stolte M. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands / M. Stolte, K. Baumann, B. Bethke et al. // Z. Gastroenterol. 1992. Vol. 30. N 10. P. 729–737.
29. Stolte M. Autoimmune gastritis via mimicking does occur/ Rappel S., Mueller H // Helicobacter Pylori. 2000. P. 281–287.
30. Ventura A. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders. / Magazú G, Gerarduzzi T, Greco L. // Gut. 2002. Dec; 51 (6): 897–898.

Сведения об авторах:

Новикова Валерия Павловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Шаповалова Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия ORCID 0000-0002-0364-6785

Лалин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Калинина Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Ревнова Мария Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Азанчевская Светлана Владиславовна — кандидат медицинских наук, зав патологоанатомическим отделением Городской больницы Святого Георгия, Санкт-Петербург, Россия

Дементьева Елена Александровна — младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кликунова Ксения Алексеевна — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры медицинской физики ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Материал поступил в редакцию 20.09.2019

Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Ревнова М.О., Лалин С.В., Калинина Е.Ю., Азанчевская С.В., Дементьева Е.А., Кликунова К.А. Хронический гастрит у детей с целиакией // Профилактическая и клиническая медицина. — 2019. — № 3 (72). — С. 43–52.

CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

V.P. Novikova^{1,2}, N.S. Shapovalova¹, M.O. Revnova¹, S.V. Lapin², E.Yu. Kalinina³,
S.V. Azanchevskaya³, E.A. Dementieva¹, K.A. Klikunova¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia, 194100, Saint Petersburg, Litovskay str., 2

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia, 197022, Saint Petersburg, Leo Tolstoy str., 6-8.

³City Hospital of St. George the Great Martyr, Russia, 194354, Saint Petersburg, Northern Avenue 1.

Abstract

Introduction: According to morphological data chronic gastritis in patients with celiac disease is observed in 80–96% of cases, but morphological and immunological features are still unstudied.

The aim of the study was to study the features of chronic gastritis in children with celiac disease.

Materials and methods: It were examined 176 children with chronic gastritis. The first group comprises 58 children with chronic gastritis and newly diagnosed celiac disease, who didn't follow a gluten-free diet, the second group comprises 49 children with chronic gastritis and celiac disease, who was on gluten-free diet. The comparison group (third group) comprises 69 children with chronic gastritis and without celiac disease. All patients underwent a morphological analysis of biopsy specimens of the gastric and duodenal mucosa, serological examination: determination of tissue transglutaminase antibodies (tTG), deamidated gliadin peptides. Anti-parietal cell antibodies (APCA) were also determined: in 140 children to antibodies to Castle's intrinsic factor and in 58 to H⁺/K⁺ ATPase of parietal cells were determined by ELISA; in 45 children the determination of antiparietal antibodies PCA IgG was carried out by indirect immunofluorescence test (iIFR).

Results: According to a morphological study, the pathological process in the mucous membrane of the body of stomach prevails in the first and second groups with celiac disease, and antral gastritis was observed in the third group. The atrophy was found out in the gastric mucosa without a statistically significant difference in the groups, and stromal fibrosis was observed in the third group. The number of parietal cells wasn't statistically different in the examined patients. Dystrophic morphometric changes were typical for patients with celiac disease, mainly in the first group. The frequency of detection of an increased level of antiparietal cell autoantibodies in the studied groups was different. PCA IgG (iIFR) was found only in the first group, which is statistically significant in comparison with the second and the third groups. In the second group weren't found autoantibodies, which is statistically significant in comparison with the second and the third groups for antibodies to H⁺/K⁺ ATPase and PCA, and not significant for Castle's intrinsic factor antibodies. Analysis didn't reveal a correlation between the level of antibodies to tTG and the level of APCA in the first group.

Conclusion: According to the iIFR the preatrophic stage of autoimmune type gastritis was oftener (10%) diagnosed in children with celiac disease than in chronic gastritis without celiac disease.

Keywords: children, celiac disease, gastritis, autoimmune gastritis, antiparietal autoantibodies, antibodies to tissue transglutaminase

Information about authors:

Valeria P. Novikova — MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Natalya S. Shapovalova — Junior Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Maria O. Revnova — MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Head of the Department of Outpatient Pediatrics named after academician A. F. Tur St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Sergey V. Lapin — Ph.D. Head of the Laboratory of Autoimmune Diseases, First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Elena Yu. Kalinina — PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, North-Western State Medical University named after II Mechnikov, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia ORCID

Svetlana V. Azanchevskaya — PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, Saint Petersburg, Russia

Elena A. Dementieva — Junior Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Ksenia A. Klikunova — Ph.D. Associate Professor at the Department of Medical Physics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Accepted 20.09.2019

Novikova V.P., Shapovalova N.S., Revnova M.O., Lapin S.V., Kalinina E.Yu., Azanchevskaya S.V., Dementieva E.A., Klikunova K.A. Chronic gastritis in children with celiac disease // Preventive and clinical medicine. — 2019. — № 3 (72). P. 43–52 (in Russian)