

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРИТА У ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

© Валерия Павловна Новикова^{1,2}, Наталья Сергеевна Шаповалова¹, Сергей Владимирович Лапин², Екатерина Юрьевна Калинина³, Мария Олеговна Ревнова¹, Светлана Владиславовна Азанчевская³, Елена Александровна Дементьева¹, Ксения Алексеевна Кликунова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

³ Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Наталья Сергеевна Шаповалова — младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. E-mail: natasunday@mail.ru

Резюме. Цель исследования: изучить морфологические и иммунологические особенности хронического гастрита у детей с целиакией. **Материалы и методы:** Обследовано 176 детей с 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. Всем пациентам выполнено определение уровня антител к тканевой трансглутаминазе (tTG) IgG, IgA и антител к деаминированным пептидам глиадина IgG методом ИФА, морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК), генетическое исследование по определению HLA-DQ2/HLA-DQ8 генов методом ПЦР. Диагноз ХГ всем участникам исследования верифицирован морфологически. Морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка проводилось с использованием системы Видеотест, программы «Морфология 5.0». Морфометрическая оценка биоптатов СОДПК выполнялась по модифицированной классификации Marsh — Oberhuber (1999г). В плазме крови методом ИФА определяли уровни Пепсиногена I (ПГ1) и Пепсиногена II (ПГ2), антитела (IgG) к внутреннему фактору Кастла, уровень IgG антител к H⁺/K⁺АТФазе париетальных клеток СОЖ и у 45 детей проводилось определение антипариетальных антител PCA IgG методом непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ). **Результаты.** Только у детей с впервые выявленной целиакией обнаруживаются антипариетальные антитела PCA IgG при одинаковой частоте НР-инфекции во всех группах. Не выявлено связи между уровнем антител к тканевой трансглутаминазе и уровнем антипариетальных антител в группе детей с впервые выявленной целиакией. 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. Взаимосвязь между уровнем антител к фактору Кастла и морфометрических показателей СО тела желудка свидетельствует в пользу аутоиммунного характера гастрита при целиакии. **Заключение.** У детей с целиакией значимо чаще диагностируется аутоиммунный гастрит в доатрофическую стадию. 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 трансглутаминазе

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

© Valeria P. Novikova^{1,2}, Natalya S. Shapovalova¹, Sergey V. Lapin², Ekaterina Yu. Kalinina³, Maria O. Revnova¹, Svetlana V. Azanchevskaya³, Elena A. Dementieva¹, Ksenia A. Klikunova¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

³ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41. 195067, St. Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

Contact Information: Natalya S. Shapovalova — Junior Research Fellow at the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics. E-mail: natasunday@mail.ru

Summary. Objective: to study the morphological and immunological features of chronic gastritis in children with celiac disease. **Materials and Methods:** Surveyed 176 children with chronic gastritis (CG) aged 3 to 16 years. The first group consisted of 58 children with chronic gastritis and newly diagnosed celiac disease who did not comply with the gluten-free diet (GFD), the second group included 49 children with chronic gastritis and celiac disease who were on the (GFD). The comparison group (group 3) consisted of 69 children with chronic gastritis without Celiac disease. All patients performed the determination of antibodies to tissue transglutaminase (tTG) IgG, IgA and antibodies to deaminated peptides of gliadin IgG by ELISA, a morphometric study of biopsy specimens of the duodenal mucosa, a genetic study to determine the HLA-DQ2 / HLA-DQ8 gene. The diagnosis of chronic gastritis is verified morphologically by all study participants. A morphometric study of biopsy specimens of the gastric mucosa was performed using the Videotest system, the program “Morphology 5.0”. The morphometric assessment of duodenal mucosa biopsy specimens was carried out according to the Marsh-Oberhuber modified classification (1999). The levels of pepsinogen I (PG1) and Pepsinogen II (PG2), antibodies (IgG) to Kastl’s internal factor, IgG antibodies to H + / K + ATPase of the parietal cells were determined in the plasma by ELISA and in 45 children the anti-parietal PCA antibodies were determined IgG by indirect immunofluorescence. **Results.** Only in children with newly diagnosed celiac disease are anti-parietal PCA IgG antibodies detected at the same frequency of HP infection in all groups. No association was found between the level of antibodies to tissue transglutaminase and the level of antiparietal antibodies in a group of children with newly diagnosed celiac disease. According to our morphological study, the pathological process in the mucous membrane of the body of the stomach, incl. dystrophic and erosive changes were more often observed precisely in celiac disease, and regardless of adherence to the diet. The relationship between the level of antibodies to Castor factor and the morphometric parameters of CO of the body of the stomach is in favor of the autoimmune nature of gastritis in celiac disease. **Conclusion.** In children with celiac disease, autoimmune gastritis is significantly more frequently diagnosed in the pre-atrophic stage. The role of tTG and gluten as the trigger of autoimmune gastritis, as well as the question of the protective effect of the gluten-free diet for autoimmune gastritis, require further study.

Key words: children, celiac disease, gastritis, autoimmune gastritis, antiparietal autoantibodies, antibodies to tissue transglutaminase.

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия рассматривается сегодня как системное аутоиммунное заболевание, возникающее у генетически предрасположенных лиц и проявляющееся глютен-зависимой симптоматикой, антителами к тканевой трансглутаминазе и энтеропатией [1–4]. При целиакии чаще,

чем в популяции, отмечаются аутоиммунные заболевания других органов [5–13], в том числе и желудка [14]. Хронический гастрит (ХГ) при целиакии морфологически обнаруживается у 80%-96% больных [15, 16]. У больных с целиакией чаще выявляется лимфоцитарный гастрит [15], даже у детей чаще встречается атрофический гастрит [17, 18, 19]. В последние годы обсуждается выявление антипарietальных ау-

тоантител при целиакии [20–22], однако морфологические и иммунологические особенности хронического гастрита у детей с целиакией изучены недостаточно.

Цель нашего исследования- изучить морфологические и иммунологические особенности хронического гастрита у детей с целиакией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 176 детей с 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 [1] всем пациентам выполнено определение уровня антител к тканевой трансглутаминазе (tTG) IgG, IgA и антител к деаминированным пептидам глиадина IgG методом ИФА, морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК), выполнено генетическое исследование по определению HLA-DQ2/HLA-DQ8 генов методом ПЦР.

Диагноз ХГ всем участникам исследования верифицирован морфологически. 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. Эндоскопическая и гистологическая оценка слизистой оболочки желудка осуществлялась по Сиднейской системе.

Морфометрическое исследование биоптатов слизистой оболочки тела 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. Произведено измерение (в мкм): толщины слизистой оболочки, глубины ямок, длины желез, высоты поверхностного эпителия, высоты железистого эпителия, определено количество париетальных клеток в 1 см². Исследование было выполнено в Лаборатории клеточной биологии, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Морфометрическая оценка биоптатов СОДПК выполнялась по модифицированной классификации Marsh — Oberhuber (1999г). Опре-

делялись следующие показатели СОДПК (в мкм): толщина СОДПК: от собственной мышечной пластинки СО до верхушек ворсинок всасывающего эпителия; высота ворсин: от основания до верхушки; глубина крипт: от наружного края устья до дна по базальной мембране; отношение высота ворсин/глубина крипт; ширина ворсин: по их поперечнику от краев стенок в области верхушки; количество МЭЛ на 100 эпителиоцитов. Все измерения производились не менее чем в пяти полях, с вычислением максимального, минимального и среднего значения. Для вычисления метрических показателей исследуемых объектов использовалась стандартная окулярная шкала микроскопа: 100 делений в окуляре с увеличением $\times 7$. Подсчет количества МЭЛ на 100 эпителиоцитов был осуществлен при помощи специального морфометрического квадрата с фиксированными в окуляр микроскопа опорными точками.

Уровни Пепсиногена I (ПГ1) и Пепсиногена II (ПГ2) определялись в плазме крови методом ИФА на стандартном фотометре с использованием наборов «Пепсиноген 1 — ИФА-БЕСТ» и «Пепсиноген 2 — ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор БЕСТ» у 86 пациентов. Исследование выполнено в лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ СПбГПМУ. Антитела (IgG) к внутреннему фактору Кастла определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) на стандартном фотометре с помощью наборов фирмы «EUROIMMUN» Medizinische Labordiagnostica AG, Германия у 140 детей. Согласно инструкции, отрицательный результат составляет 0–20 RU/ml, положительный >20 RU/ml. У 58 определен уровень IgG антитела к H⁺/K⁺АТФазе париетальных клеток СОЖ методом ИФА и у 45 детей проводилось определение антипариетальных антител PCA IgG методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ).

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 хронического гастрита. Хронический активный пангастрит был распространен во всех группах без статистически значимой разницы. Хронический неактивный гастрит чаще выявлялся в группе 1, чем в группе 3. Данные представлены в таблице 1.

Эрозии в СО тела желудка наблюдались только среди больных целиакией: в группе

Таблица 1

Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n= 58)	Группа 2 (n=49)	Группа 3 (n=69)	P*
хронический неактивный пангастрит	36 62,1%	28 57,1%	25 36,2%	P _{1,2} =0,685 P _{1,3} =0,040 P _{2,3} =0,096
хронический активный пангастрит	12 21,1%	7 14,3%	19 27,5%	P _{1,2} =0,477 P _{1,3} =0,552 P _{2,3} =0,194
хронический активный гастрит тела	1 1,7%	0 0,0%	0 0,0%	P _{1,2} =0,300 P _{1,3} =0,300 P _{2,3} = –
хронический неактивный гастрит тела	0 0%	4 8,7%	0 0,0%	P _{1,2} =0,020 P _{1,3} = – P _{2,3} =0,020
хронический неактивный антральный гастрит	4 6,9%	3 6,1%	1 1,4%	P _{1,2} =0,897 P _{1,3} =0,243 P _{2,3} =0,299
хронический активный антральный гастрит	4 6,9%	3 6,1%	20 29,0%	P _{1,2} =0,897 P _{1,3} =0,018 P _{2,3} =0,013
хронический активный антральный гастрит и хронический неактивный гастрит тела	0 0,0%	0 0,0%	4 5,8%	P _{1,2} = – P _{1,3} =0,056 P _{2,3} =0,056
хронический активный гастрит тела и хронический неактивный антральный гастрит	1 1,7%	4 8,2%	0 0,0%	P _{1,2} =0,206 P _{1,3} =0,300 P _{2,3} =0,023

Таблица 2

Стромально–эпителиальные перестройки в СО тела желудка

Признак	Группа 1 n=58	Группа 2 n=49	Группа 3 n=69	P*
очаговая деструкция желез 1 степени	3 5,8%	1 2,0%	2 2,8%	P _{1,2} =0,346 P _{1,3} =0,748 P _{2,3} =0,533
очаговая деструкция желез 2 степени	1 1,7%	3 6,1%	2 2,8%	P _{1,2} =0,346 P _{1,3} =0,748 P _{2,3} =0,533
Фиброз стромы	28 48,2%	7 14,2%	19 27,5%	P _{1,2} =0,000 P _{1,3} =0,007 P _{2,3} =0,113
атрофия желез 1 степени	2 3,4%	4 8,1%	2 2,9%	P _{1,2} =0,431 P _{1,3} =1,000 P _{2,3} =0,234
атрофия желез 2 степени	1 1,7%	2 4,1%	1 1,4%	P _{1,2} =0,613 P _{1,3} =1,000 P _{2,3} =0,570
Примечание. Данные представлены абсолютными значениями и долями (%). *При парном сравнении групп использовался точный критерий Фишера				

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 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% ($P_{1,2}=0,005$; $P_{1,3}=0,506$; $P_{2,3}=0,033$).

Уровень IgG антител к внутреннему фактору Кастла определен у 140 детей, у 58 определен уровень IgG антитела к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток СОЖ методом ИФА и у 45 детей проводилось определение антипариетальных антител РСА IgG методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ). Средний уровень антител в группах отличался статистически незначимо. Данные, представлены в таблице 3.

В то же время, частота выявления повышенного уровня антипариетальных аутоантител в исследуемых группах была различна. РСА 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 РСА, и не значимо для антител к фактору Кастла. Данные представлены в таблице 4.

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

Н.рулоги инфекция была обнаружена во всех группах без статистически значимой разницы. Этиология хронического гастрита среди обследованных больных представлена в таблице 5.

Исследование пептической функции желудка (определение уровней пепсиногена 1, пепсиногена 2, отношения пепсиноген 1/пепсиноген 2) проведено у 86 пациентов: у 26 в группе 1, у 26 в группе 2 и у 34 в группе 3. Средний уровень пепсиногена 1, пепсиногена 2, отношения пепсиноген 1/пепсиногена 2 отношения пепсиноген

Таблица 3

Средний уровень антипариетальных антител

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	t
Антитела к фактору Кастла <i>Ср. кв. отклонение</i>	$4,06_{2,53}^{5,54}$ 3,73	$3,12_{1,83}^{4,41}$ 2,37	$8,03_{1,37}^{17,42}$ 2,39	$P_{1,2}=0,347$ $P_{1,3}=0,464$ $P_{2,3}=0,368$
Антитела к H^+/K^+ АТФазе <i>Ср. кв. отклонение</i>	$16,25_{2,60}^{35,11}$ 1,93	$1,46_{0,40}^{3,33}$ 1,02	$4,75_{1,11}^{8,38}$ 1,46	$P_{1,2}=0,352$ $P_{1,3}=0,213$ $P_{2,3}=0,655$

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

Таблица 4

Распространенность повышенного уровня АПА в группах

Группа	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p*
Антитела к фактору Кастла, IgG	n=42 2 4,76%	n=30 0 0,0%	n=68 3 4,4%	$p_{1,2}=0,083$ $p_{1,3}=0,945$ $p_{2,3}=0,096$
Антитела к H^+/K^+ АТФазе, IgG	n=18 4 22,2%	n=7 0 0,0%	n=33 4 12,1%	$p_{1,2}=0,000$ $p_{1,3}=0,283$ $p_{2,3}=0,006$
РСА IgG, н-РИФ	n=10 1 10,0%	n=7 0 0,0%	n=28 0 0,0%	$p_{1,2}=0,012$ $p_{1,3}=0,012$ $p_{2,3}= -$

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

Таблица 5

Этиология хронического гастрита в группах

	I группа (n= 58)	II группа (n=49)	III группа (n=69)	P Точный критерий Фишера
Хеликобактерная инфекция	37 63,8%	26 53,1%	47 68,1%	P _{1,2} =0,387 P _{1,3} = 0,954 P _{2,3} =0,420
Аутоантитела к СОЖ	7 12,1%	0 0%	7 10,1%	P _{1,2} =0,006 P _{1,3} = 0,800 P _{2,3} =0,012
НР+ аутоантитела к СОЖ	2 3,4%	0 0%	2 2,9%	P _{1,2} =0,143 P _{1,3} = 0,909 P _{2,3} =0,176
Рефлюкс НР-	3 5,2%	3 6,1%	4 5,8%	P _{1,2} =0,877 P _{1,3} = 0,916 P _{2,3} =0,960
Не установлена	9 15,6%	20 40,8%	9 13,1%	P _{1,2} =0,025 P _{1,3} = 0,776 P _{2,3} =0,012

Таблица 6

Пепсиноген 1, пепсиноген 2 и их соотношение

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	t
Пепсиноген 1 <i>Ср.кв. отклонение</i>	80,93 _{72,10 89,76}	83,78 _{74,37 93,18}	92,76 _{83,94 101,58}	P _{1,2} =0,651
	21,85	23,28	25,68	P _{1,3} =0,063 P _{2,3} =0,165
Пепсиноген 2 <i>Ср.кв. отклонение</i>	6,56 _{5,01 8,11}	6,39 _{4,79 7,98}	7,02 _{5,27 8,77}	P _{1,2} =0,873
	3,83	3,96	5,09	P _{1,3} =0,700 P _{2,3} =0,600
Отношение пепсиноген 1 / пепсиноген 2 <i>Ср.кв. отклонение</i>	14,40 _{12,23 16,58}	14,24 _{12,97 15,52}	15,10 _{13,71 16,50}	P _{1,2} =0,895
	5,38	3,16	4,06	P _{1,3} =0,830 P _{2,3} =0,681

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

1/ пепсиноген 2 в группах статистически не отличался. Данные представлены в таблице 6.

При этом в группе 1 диагностированы снижение уровней пепсиногена 1 и пепсиногена 2 и соотношения пепсиноген 1 / пепсиноген 2 в 3,8%. В то время как в группах 2 и 3 наблюдались повышение уровней пепсиногена 1, 2 и их соотношения. Причем, в группе 2 уровни пепсиногена 1 и 2 повышены в 3,8%, в группе 3 пепсиногена 1 в 8,8%, а пепсиногена 2 в 5,9%, нарушение соотношения пепсиноген 1/ пепсиноген 2 в группах 2 и 3 обнаружено не было. Таким образом, уровень пепсиногена 1 был статистически значимо чаще повышен в группе 3 по сравнению с группой 1 (8,8% vs 0% $P_{1,3}=0,019$).

Корреляционный анализ не выявил связи между уровнем антител к тканевой транскламиназе и антипариетальными антителами в

группе 1. Для антител к Н+/К+ 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 7.

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

Таблица 7

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

Показатель	Вид коэф-фициента	Группа 1	Группа 2	Группа 3
		Коэффициент корреляции		
Толщина СО/ Толщина СО	Пирсона	0,211	0,176	-0,325
	Спирмена	0,305	0,023	-0,082
Глубина ямок/глубина крипт	Пирсона	-0,166	0,818*	-0,066
	Спирмена	0,140	0,863*	-0,220
Длина желез/глубина крипт	Пирсона	-0,420	0,135	0,310
	Спирмена	-0,226	-0,097	0,435
Высота Поверхностного эпителия/высота ворсин	Пирсона	0,435	-0,107	0,451
	Спирмена	0,269	-0,173	0,456
Высота железистого эпителия/высота ворсин	Пирсона	0,234	0,118	0,130
	Спирмена	0,278	-0,032	-0,016
Количество париетальных клеток/МЭЛ	Пирсона	-0,418	-0,047	0,366
	Спирмена	-0,310	-0,155	0,295
Примечание. Использованы выборочный коэффициент Пирсона и ранговый коэффициент Спирмена, $p > 0,05$; ** $p < 0,05$				
Значения модуля коэффициента корреляции	Качественная характеристика линейной связи			
$ 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 умеренная значительная сильная очень сильная			

эпителия в СО тела желудка и высоты ворсин СОДПК. Согласно выборочному коэффициенту Пирсона $r=0,377$, значимость $p=0,017$.

В группе 1 и 3 выявленные корреляционные связи морфометрических показателей слизистой оболочки тела желудка с показателями пепсиногена 1, 2 и их соотношения были статистически незначимыми. В группе 2 выявлена значительная прямая статистически значимая корреляционная связь длины железы в СО тела желудка и отношения пепсиноген 1 / пепсиноген 2, коэффициент Спирмена $r=0,682$, $p=0,021$, а согласно коэффициенту Пирсона связь значительная, но статистически незначима. А также значительная обратная корреляционная статистически значимая связь длины железы в СО тела желудка и пепсиногена 2, коэффициент Пирсона $r=-0,636$, $p=0,035$, незначимая согласно коэффициенту Пирсона. Однако, в случае небольшого выборки достоверным является коэффициент Спирмена. 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, согласно коэффициенту Спирмена $r=-0,503$,

$p=0,034$, согласно коэффициенту Пирсона связь статистически не достоверна, однако, учитывая небольшой размер выборки более показательным является коэффициент Спирмена. В группе 2 обнаружена сильная обратная корреляционная связь антител с глубиной ямок в СО дна желудка, согласно коэффициенту 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 ($r=0,746$ $p=0,008$).

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 helicobacteriоза, методом непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ) установлено, что только у детей с впервые выявленной целиакией обна-

руживаются антипариетальные антитела PCA Ig G. Полученные нами данные не подтверждают гипотезу о значении *Helicobacter pylori*, как триггера запуска аутоиммунных реакций в желудке [23–26] за счет мимикрии между антигенами НР и антигенами париетальных клеток [27]. Другая гипотеза предполагала, что образование аутоантител в различных органах связано с деамидированием пептидов глиаина тканевой транскламиназой вне кишечника [28]. Однако в нашем исследовании не выявлено связи между уровнем антител к тканевой транскламиназе 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 [29]. В ряде исследований роль триггера аутоиммунного гастрита отводят вирусам герпетической группы [30, 31], однако частота их выявления при целиакии не изучалась.

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 [32] и схоже с изменениями при хроническом гастрите, ассоциированном с вирусом Эпштейна-Барр [33]. 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 [34, 35]. Взаимосвязь между уровнем антител к фактору Кастла и морфометрических показателей СО тела желудка также свидетельствует в пользу аутоиммунного характера гастрита при целиакии.

Атрофическая стадия гастрита сопровождается снижением кислотно-пептической функции желудка. Пепсиногены, являясь предшественниками пепсина, продуцируемого главными клетками, представляют собой один из показателей пептической функции желудка. Известно, что уровень пепсиногена 1 коррелирует с количеством главных клеток в слизистой оболочке тела желудка [36]. В нашем исследовании получена значительная прямая статистически значимая связь длины желез в СО тела желудка и отношения пепсиноген 1 / пепсиноген 2 и значительная обратная корреляционная

статистически значимая связь с уровнем пепсиногена 2 в группе детей с целиакией, соблюдающих БГД.

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 поражать и слизистую оболочку желудка. Так, в литературе описана реакция tTG-2 IgA антител с тканью щитовидной железы, что может способствовать развитию заболеваний аутоиммунного тиреоидита у больных с целиакией [37]. Для подтверждения этой гипотезы необходимо иммуногистохимические исследования СОЖ и СОДПК на антитела к tTG.

Среди пациентов в нашем исследовании 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. Это ставит перед нами вопрос о триггерной роли глютена при аутоиммунном гастрите и возможного протективного эффекта БГД по отношению к антипариетальным аутоантителам. Ряд исследований описывают аналогичное снижение тканевых антител к различным органам у пациентов на БГД [11, 12, 38], в некоторых исследованиях этот эффект не подтверждается [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabj I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Lelgeman M., Maki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K.P. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPN2012; 54(1): 136–160.
2. Ревнова М.О., Шаповалова Н.С. Целиакия как аутоиммунное заболевание. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(3): 33–39.

3. Bai J.C., Fried M., Corazza G.R. et al. Celiac disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2012: 25.
4. Parzanese I., Qehajaj D., Patrinicola F., Aralica M., Chiriva-Internati M., Stifter S., Elli L., Grizzi F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *WJGP*. 2017; 8(2): 27–38.
5. Ventura A., Magazú G., Gerarduzzi T., Greco L. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders. *Gut*. 2002; 51(6): 897–898.
6. Maksimović J., Djurić Z. The association of celiac disease with other autoimmune diseases in children. *Medicine and Biology*. 2017; 19(1): 23–26.
7. Aggarwal S., Lebowitz B., Green PHR. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2012; 5(1): 37–47.
8. Greco D., Pisciotto M., Gambina F., Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy) *Endocrine*. 2013; 43(1): 108–111.
9. Lauret E., Rodrigo L. Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 127589. DOI: 10.1155/2013/127589
10. Ch'ng C.L., Jones M.K., Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clinical Medicine and Research*. 2007; 5(3): 184–192.
11. Новикова В.П., Лапин С.В. Целиакия и мужское бесплодие. аутоиммунные механизмы взаимосвязи. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(2): 36–41.
12. Новикова В.П., Абдул-заде И.Э., Гуркин Ю.А., Орешко Л.С., Калинина Е.Ю. К вопросу об аутоиммунном оофорите при целиакии у подростков и взрослых. Российский иммунологический журнал. 2008; 2(11); № 2–3: 236–237.
13. Похлебкина А.А., Тыртова Л.В., Новикова В.П. Скрининг на целиакию у детей с сахарным диабетом 1 типа внаблюдательными тестами. В сборнике: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ “Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей”. 2019: 170–172.
14. Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Ревнова М.О., Мельникова В.Ф., Лапин С.В., Гусева В.И., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Кликунова К.А. Желудок как орган-мишень целиакии. *Педиатр*. 2018; 9(4): 64–72.
15. Lebowitz B., Green PHR, Genta R.M. The Coeliac Stomach: Gastritis in Patients with Coeliac Disease *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(2): 180–187. DOI:10.1111/apt.13249.
16. Ciccone F., Capannolo A., Viscido A., Valerii G., Seriva D., Necozone S., Coletti G., Calvisi G., Melideo D., Frieri G., Latella G. Subtypes of chronic gastritis in patients with celiac disease before and after gluten-free diet. *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5(6): 805–810 DOI: 10.1177/2050640616684698
17. Novikova V.P., Revnova M.O., Shapovalova N.S., Azanchevskaya S.V., Kalinina E. Yu., Lapin S.V., Guseva V.I. Atrophic gastritis in children with celiac disease. *Cogent Medicine*. 2016; 3(S): 1265203.
18. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Кликунова К.А., Насыров Р.А. Морфометрические особенности слизистой оболочки фундального отдела желудка у детей с целиакией. В сборнике: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ “Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей”. 2019: 172–174.
19. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Азанчевская С.В., Кликунова К.А. Эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка у детей с целиакией. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(3): 71–72.
20. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Гусева В.И. Распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией по данным ИФА и реакции непрямой иммунофлуоресценции. *Вопросы детской диетологии*. 2017; 15(2): 55–56.
21. Novikova V.P., Shapovalova N.S., Revnova M.O., Kalinina E. Yu., Lapin S.V., Gurina O.P., Dementieva E.A., Nasyrov R.A. Anti-parietal cell antibodies in children with celiac disease. Gluten free diet effect. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A21.
22. Novikova V.P., Revnova M.O., Shapovalova N.S., Kalinina E. Yu., Lapin S.V., Guseva V.I., Gurina O.P., Dementieva E.A., Nasyrov R.A. Prevalence of autoimmune gastritis in children with celiac disease according to enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence reaction. *Archives of Disease in Childhood*. 2017; 102(S2): A127.
23. Claeys D., Faller G., Appelmelk B.J. et al. The gastric H⁺/K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*. 1998; 115(2): 340–347.
24. Eidt S., Oberhuber G., Stolte M. Autoimmune gastritis in its various stages. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol*. 1996; 80: 196–198.
25. Faller G., Kirchner T. Helicobacter pylori and antigastric autoimmunity. *Pathology*. 2001; 22(1): 25–30.
26. Ткаченко Е.И., Новикова В.П., Антонов П.В., Любимов Ю.А. Антитела к H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка у детей с НР-ассоциированным хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003; 3: 5–6.
27. Stolte M., Rappel S., Mueller H. Autoimmune gastritis via mimicking does occur. *Helicobacter Pylori*. 2000: 281–287.
28. Caputo I., Barone M.V., Martuciello S., Lepretti M., Esposito C. Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies. *Amino Acids* 2009; 36(4): 693–699.
29. Звягин А.А. Аутоиммунный гастрит у детей с аутоиммунными заболеваниями. *Педиатр*. 2013; 4(4): 44–47.

30. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М., Новикова В.П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Архив патологии. 2010; 72(1): 33–35.
31. Новикова В.П. Этиопатогенетические особенности аутоиммунного хронического гастрита. В сборнике: Областная детская клиническая больница: клинико-диагностические и организационные проблемы Сборник научных трудов. СПб.; 2008: 163–179.
32. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. Wien Med Wochenschr. 2016; 166(13–14): 424–430.
33. Novikova V.P., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E., Hakizimana J.C., Karpeeva Yu., Petrovsky A.N. Morphological features of chronic gastritis associated with Epstein-Barr virus in children. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(S3): A101–A102.
34. Stolte M., Baumann K., Bethke B. et al. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. 1992; 30(10): 729–735.
35. Новикова В.П., Струков Е.Л., Антонов П.В. К вопросу об аутоиммунном гастрите у детей. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2001; 2–3: 60.
36. Väänänen H., Vauhkonen M., Helske T., Kääriäinen I., Rasmussen M. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003; 15: 885–891.
37. Naiyer J., Shah J., Hernandez L., et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. Thyroid. 2008; 18: 1171–1178.
38. Cosnes J., Cellier C., Viola S., Colombel J.F., Michaud L., Sarles J., Hugot J.P., Ginies J.L., Dabadie A., Mouterde O., et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. Clin Gastroenterol and Hepatol. 2008; 6: 753–8.
39. Metso S., Hyytiä-Ilmonen H., Kaukinen K., Huhtala H., Jaatinen P., Salmi J., Taurio J., Collin P. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. Scand J Gastroenterol. 2012; 47(1): 43–8. DOI: 10.3109/00365521.2011.639084.
1. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabj I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Lelgeman M., Maki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K.P. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN2012; 54(1): 136–160.
2. Revnova M.O., Shapovalova N.S. Tseliakiya kak autoimmunnoye zabolovaniye. [Celiac disease as an autoimmune disease]. Voprosy detskoy diyetologii. 2015; 13(3): 33–39. (in Russian).
3. Bai J.C., Fried M., Corazza G.R. et al. Celiac disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2012: 25.
4. Parzanese I., Qehajaj D., Patrinicola F., Aralica M1., Chiriva-Internati M1., Stifter S1., Elli L1., Grizzi F1. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. WJGP. 2017; 8(2): 27–38.
5. Ventura A., Magazú G., Gerarduzzi T., Greco L. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders. Gut. 2002; 51(6): 897–898.
6. Maksimović J., Djurić Z. The association of celiac disease with other autoimmune diseases in children. Medicine and Biology. 2017; 19(1): 23–26.
7. Aggarwal S., Lebwohl B., Green PHR. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2012; 5(1): 37–47.
8. Greco D., Pisciotta M., Gambina F., Maggio F. Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily (Italy) Endocrine. 2013; 43(1): 108–111.
9. Lauret E., Rodrigo L.. Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. Biomed Res Int. 2013; 2013: 127589. DOI: 10.1155/2013/127589.
10. Ch'ng C.L., Jones M.K., Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. Clinical Medicine and Research. 2007; 5(3): 184–192.
11. Novikova V.P., Lapin S.V. Tseliakiya i muzhskoye besplodiye. autoimmunnyye mekhanizmy vzaimosvyazi. [Celiac disease and male infertility]. Voprosy detskoy diyetologii. 2018; 16 (2): 36–41. (in Russian).
12. Novikova V.P., Abdul-zade I.E., Gurkin YU.A., Oreshko L.S., Kalinina Ye.YU. K voprosu ob autoimmunnom ooforite pri tseliakii u podrostkov i vzroslykh. [To the question of autoimmune oophoritis in celiac disease in adolescents and adults]. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2008; 2 (11); No. 2–3: 236–237. (in Russian).
13. Pokhlebkina A.A., Tyrtova L.V., Novikova V.P. Screening na tseliakiyu u detey s sakharnym diabetom 1 tipa vnelaboratornymi testami. [Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus by off-laboratory tests]. V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG “Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey”. 2019: 170–172. (in Russian).
14. Novikova V.P., Shapovalova N.S., Revnova M.O., Mel'nikova V.F., Lapin S.V., Guseva V.I., Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Klikunova K.A. Zheludok kak organ-mishen' tseliakii. [The stomach as a target organ of celiac disease]. Pediatr. 2018; 9(4): 64–72. (in Russian).
15. Lebwohl B., Green PHR., Genta R.M. The Coeliac Stomach: Gastritis in Patients with Coeliac Disease Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42 (2): 180–187. DOI: 10.1111 / apt.13249.
16. Ciccone F., Capannolo A., Viscido A., Valerii G., Ser-va D., Necozone S., Coletti G., Calvisi G., Melideo D., Frieri G., Latella G. Subtypes of chronic gastritis in pa-

- tients with celiac disease before and after gluten-free diet. *United European Gastroenterology Journal*. 2017; 5(6): 805–810 DOI: 10.1177/2050640616684698.
17. Novikova V.P., Revnova M.O., Shapovalova N.S., Azanchevskaya S.V., Kalinina E. Yu., Lapin S.V., Guseva V.I. Atrophic gastritis in children with celiac disease. *Cogent Medicine*. 2016; 3(S): 1265203.
 18. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Klikunova K.A., Nasyrov R.A. Morfometricheskiye osobennosti slizistoy obolochki fundal'nogo otdela zheludka u detey s tseliakiiyey. [Morphometric features of the mucous membrane of the fundus of the stomach in children with celiac disease]. V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG "Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey". 2019: 172–174. (in Russian).
 19. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Azanchevskaya S.V., Klikunova K.A. Endoskopicheskaya kartina slizistoy obolochki zheludka u detey s tseliakiiyey. [Endoscopic picture of the gastric mucosa in children with celiac disease]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2018; 16(3): 71–72. (in Russian).
 20. Revnova M.O., Novikova V.P., Shapovalova N.S., Kalinina Ye.YU., Lapin S.V., Guseva V.I. Rasprostranennost' autoimmunnogo gastrita u detey s tseliakiiyey po dannym IFA i reaktsii nepryamoy immunofluoresentsii. [The prevalence of autoimmune gastritis in children with celiac disease according to ELISA and indirect immunofluorescence reactions]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2017; 15(2): 55–56. (in Russian).
 21. Novikova V.P., Shapovalova N.S., Revnova M.O., Kalinina E. Yu., Lapin S.V., Gurina O.P., Dementieva E.A., Nasyrov R.A. Anti-parietal cell antibodies in children with celiac disease. Gluten free diet effect. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(S3): A21.
 22. Novikova V.P., Revnova M.O., Shapovalova N.S., Kalinina E. Yu., Lapin S.V., Guseva V.I., Gurina O.P., Dementieva E.A., Nasyrov R.A. Prevalence of autoimmune gastritis in children with celiac disease according to enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence reaction. *Archives of Disease in Childhood*. 2017; 102(S2): A127.
 23. Claeyss D., Faller G., Appelmelk B.J. et al. The gastric H⁺/K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*. 1998; 115(2): 340–347.
 24. Eidt S., Oberhuber G., Stolte M. Autoimmune gastritis in its various stages. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1996; 80: 196–198.
 25. Faller G., Kirchner T. Helicobacter pylori and antigastric autoimmunity. *Pathology*. 2001; 22(1): 25–30.
 26. Tkachenko Ye.I., Novikova V.P., Antonov P.V., Lyubimov YU.A. Antitela k N⁺/K⁺-ATPaze pariyetal'nykh kletok zheludka u detey s NR-assotsirovannym khronicheskim gastritom. [Antibodies to the H⁺ / K⁺ -ATPase of parietal cells of the stomach in children with HP-associated chronic gastritis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003; 3: 5–6. (In Russian).
 27. Stolte M., Rappel S., Mueller H. Autoimmune gastritis via mimicking does occur. *Helicobacter Pylori*. 2000: 281–287.
 28. Caputo I., Barone M.V., Martuciello S., Lepretti M., Esposito C. Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies. *Amino Acids* 2009; 36(4): 693–699.
 29. Zvyagin A.A. Autoimmunnyy gastrit u detey s autoimmunnymi zabollevaniyami. [Autoimmune gastritis in children with autoimmune diseases]. *Pediatr.* 2013; 4(4): 44–47. (in Russian).
 30. Krulevskiy V.A., Petrovskiy A.N., Anichkov N.M., Novikova V.P. Khronicheskiy gastrit i gerpeticheskiye infektsii u lits raznogo vozrasta. [Chronic gastritis and herpetic infections in people of different ages]. *Arkhiv patologii*. 2010; 72 (1): 33–35. (in Russian).
 31. Novikova V.P. Etiopatogeneticheskiye osobennosti autoimmunnogo khronicheskogo gastrita. [Etiopathogenetic features of autoimmune chronic gastritis]. V sbornike: Oblastnaya detskaya klinicheskaya bol'nitsa: kliniko-diagnosticheskiye i organizatsionnyye problemy Sbornik nauchnykh trudov. SPb.; 2008: 163–179. (in Russian).
 32. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166(13–14): 424–430.
 33. Novikova V.P., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E., Hakizimana J.C., Karpeeva Yu., Petrovsky A.N. Morphological features of chronic gastritis associated with Epstein-Barr virus in children. *Archives of Disease in Childhood* 2019; 104(S3): A101–A102.
 34. Stolte M., Baumann K., Bethke B. et al. Active autoimmune gastritis without total atrophy of the glands. 1992; 30(10): 729–735.
 35. Novikova V.P., Strukov Ye.L., Antonov P.V. K voprosu ob autoimmunnom gastrite u detey. [To the question of autoimmune gastritis in children]. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2001; 2–3: 60. (in Russian).
 36. Väänänen H., Vauhkonen M., Helske T., Kääriäinen I., Rasmussen M. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15: 885–891.
 37. Naiyer J., Shah J., Hernandez L., et al. Tissue transglutaminase antibodies in individuals with celiac disease bind to thyroid follicles and extracellular matrix and may contribute to thyroid dysfunction. *Thyroid*. 2008; 18: 1171–1178.
 38. Cosnes J., Cellier C., Viola S., Colombel J.F., Michaud L., Sarles J., Hugot J.P., Ginies J.L., Dabadie A., Moutarde O., et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol and Hepatol*. 2008; 6: 753–8.
 39. Metso S., Hyytiä-Ilmonen H., Kaukinen K., Huhtala H., Jaatinen P., Salmi J., Taurio J., Collin P. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47(1): 43–8. DOI: 10.3109/00365521.2011.639084.