

# КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ

Хавкин А. И.<sup>1</sup>, Земскова Е. А.<sup>2</sup>, Комарова О. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 8», Консультативно диагностический центр со стационаром дневного пребывания, Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

## CLINICAL-INSTRUMENTAL FEATURES OF THE COMPUTED DISEASES OF THE THYROID GLAND AND THE STOMACH IN CHILDREN

Khavkin A. I.<sup>1</sup>, Zemskova E. A.<sup>2</sup>, Komarova O. N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Research and Clinical Institute for Pediatrics n.a. Academician Yu. Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)

<sup>2</sup> SPb Children's City Polyclinic No. 8, Consultative and Diagnostic Center with a day hospital, Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)

**Для цитирования:** Хавкин А. И., Земскова Е. А., Комарова О. Н. Клинико-инструментальные особенности сочетанных поражений щитовидной железы и желудка у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;149(1): 68–73.

**For citation:** Khavkin Al, Zemskova EA, Komarova ON. Clinical-instrumental features of the computed diseases of the thyroid gland and the stomach in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;149(1): 68–73.

### Резюме

**Хавкин Анатолий Ильич**

Khavkin Anatoli I.

gastropedclin@gmail.com

Понятие тиреоидно-желудочный синдром — сочетанное поражение щитовидной железы и желудка, характеризуется одновременным присутствием аутоантител к щитовидной железе у больных с пернициозной анемией и атрофическим гастритом. Сегодня тиреоидно-желудочный синдром расценивается, как проявление полигlandулярного аутоиммунного синдрома 3b типа, характеризующегося тиреоидитом Хашимото в сочетании с одним или более эндокринными и неэндокринными аутоиммунными заболеваниями. Частота тиреоидно-желудочного синдрома высока: среди пациентов с аутоиммунным тиреоидитом антипариетальные антитела имеют 12–40% взрослых и треть детей, а среди пациентов с атрофическим гастритом в 40% случаев диагностируется тиреоидит Хашимото. Описываются общие генетические, эмбриологические, иммунологические и инфекционные факторы, взаимодействие которых приводит к формированию болезни.

**Ключевые слова:** тиреоидно-желудочный синдром, дети, аутоиммунный гастрит, аутоиммунный тиреоидит

### Summary

The term “thyrogastric syndrome” — combined thyroid and stomach damage, defines the association between autoimmune thyroid disease and atrophic gastritis. Today thyrogastric syndrome is considered as a manifestation of polyglandular autoimmune syndrome type IIIb, characterized by Hashimoto's thyroiditis in combination with one or more endocrine and non-endocrine autoimmune diseases. The incidence of thyrogastric syndrome is high: among patients with autoimmune thyroiditis, 12–40% of adults and one-third of children have antiparietal antibodies; among patients with atrophic gastritis, Hashimoto's thyroiditis is diagnosed in 40% of cases. In this paper we describe general genetic, embryological, immunological and infectious factors, the interaction of which leads to the formation of the disease.

**Key words:** thyrogastric syndrome, children, autoimmune gastritis, autoimmune thyroiditis

Понятие тиреоидно-желудочный синдром впервые возникло в литературе в 60-е годы 20 века для обозначения одновременного присутствия аутоантител к щитовидной железе у больных с пернициозной анемией и атрофическим гастритом [1].

Атрофический гастрит в сочетании с пернициозной анемией или без нее при выявлении антител к париетальным клеткам расценивается, как аутоиммунный [2, 3, 4, 5]. Поскольку у детей атрофия слизистой оболочки желудка чаще носит неопределенный характер (по системе OLGA) [6], у них аутоиммунный гастрит морфологически

диагностируется на основе обнаружения доатрофических изменений слизистой оболочки тела желудка при выявлении у пациентов антипариетальных аутоантител [7, 8, 9]. Многочисленные исследования выявили взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и аутоиммунным хроническим гастритом [10, 11, 12, 13], в результате их сочетание расценивается, как проявление полигlandулярного аутоиммунного синдрома 3b типа, характеризующегося тиреоидитом Хашимото в сочетании с одним или более эндокринными и неэндокринными аутоиммунными заболеваниями [14, 15, 16].

Поскольку аутоиммунный хронический тиреоидит имеет высокую частоту распространения в популяции, то и частота тиреоидно-желудочного синдрома также высока [10]. Так, среди пациентов с аутоиммунным тиреоидитом анти pariетальные антитела имеют 12–40 % взрослых [17] и треть детей [7]. В то же время, среди пациентов с атрофическим гастритом в 40 % случаев диагностируется тиреоидит Хашимото [18].

Столь высокая взаимосвязь желудка и щитовидной железы может быть обусловлена их общим эмбриональным энтодермальным происхождением (щитовидная железа развивается из первичной кишки) [19], что определяет некоторую общность строения (эпителиоциты желудка и глангулоциты щитовидной железы поляризованы и имеют апикальную поверхность с микровиллами, имеющими энзиматическую активность) и функции (способность слизистой оболочки желудка и фолликулярных клеток щитовидной железы к концентрации и транспортировки йода через клеточную мембрану) [20]. И в желудочных, и в тиреоидных клетках, этот процесс опосредован  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  транспортером [20] и изоэнзимами пероксидазы (ТРО и ГПО) [21].

Показано, что в присутствии пероксидазы желудка йод, необходимый для синтеза гормонов щитовидной железы, действует в качестве донора электронов и участвует в удалении свободных радикалов кислорода, оказывая антиоксидантное действие [22], регулирование пролиферации клеток слизистой оболочки желудка и защиту от рака желудка [19, 21]. Эти данные подтверждаются выявленными связями между дефицитом йода, зобом и повышенным риском развития рака желудка [23].

Другой общей функцией клеток желудочного эпителия и тиреоцитов является способность секретировать гликопротеиды: муцин и тиреоглобулин [24]. Фундаментальные исследования, выполненные в 70-х годах, выявили зависимость секреторной функции желудка от тиреоидной функции а также противоположные влияния [25, 26, 27].

Установлена схожесть динамики морфологических изменений при аутоиммунном гастрите и при аутоиммунном тиреоидите. Как для аутоиммунного тиреоидита характерно прогрессирование диффузной воспалительной лимфоцитарной инфильтрации щитовидной железы, разрушение эпителиоцитов с формированием фиброза [28], так и при аутоиммунном гастрите прогрессирование лимфоцитарной инфильтрации слизистой оболочки тела желудка приводит к гибели париетальных клеток, фиброзу, кишечной метаплазии и атрофии [3, 4, 29, 30]. Динамика функциональных изменений при аутоиммунном гастрите и при аутоиммунном тиреоидите также схожа: снижение функции щитовидной железы до явного гипотиреоза [31] со скоростью прогрессирования 2–4 % в год [28] и прогрессирующее снижение кислотообразование вплоть до ахлоргидрии [3, 5, 32]. Т.о. возникновение сочетанных заболеваний желудка и щитовидной железы не является случайным. В то же время распространенность хронического лимфоцитарного тиреоидита составляет около 5 % в общей популяции [33, 34], а частоту хронического аутоиммунного

атрофического гастрита оценивают как 5 % от всего спектра хронических гастритов [5, 32, 35].

Оба заболевания, входящих в понятие тиреоидно-желудочный синдром, характеризуются сложным взаимодействием между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды, что приводит к потере иммунной толерантности к собственным антигенам и развитию аутоиммунных заболеваний. При этом доказано нарушение как центральной, так и периферический толерантности [36, 37]. Генетическая предрасположенность была подтверждена для обоих заболеваний, на основании того, что их частота выше среди близнецов и родственников первой степени, а также они часто сочетаются с другими аутоиммунными нарушениями [5, 14, 15, 34, 37]. Оба заболевания связаны с различными HLA гаплотипами, кроме того при аутоиммунном тиреоидите описана связь с различными иммунорегуляторными генами [38], тогда, как при аутоиммунном гастрите у людей такая связь не доказана [37].

В качестве триггеров аутоиммунного процесса при аутоиммунном тиреоидите описываются факторы внешней среды (чрезмерное потребление йода, дефицит селена, некоторые препараты) и инфекции (вирус гепатита С, HHV-6, *Yersinia*), однако данных за триггерную роль инфекций недостаточно [38]. В последние годы, на основании масс-спектрометрии микробных маркеров [39], показано, что избыточный рост *Eubacterium lentum* в пристеночной кишечной микрофлоре может быть фактором риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей. Так, при обследовании 60 детей (из них 20 детей – с хроническим гастритом и аутоиммунным тиреоидитом, 20 детей – с хроническим гастритом без сопутствующих заболеваний щитовидной железы и 20 практически здоровых детей контрольной группы) было изучено состояние пристеночной микрофлоры тонкой кишки методом газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров крови. Установлено, что количество *Eubacterium lentum* в пристеночной кишечной микрофлоре достоверно больше в группе пациентов с хроническим гастритом и аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с пациентами с хроническим гастритом без сопутствующих заболеваний щитовидной железы и здоровыми. Количество этого микроба положительно коррелирует с уровнем T4 и ТТГ, общим объемом щитовидной железы и выраженностью фиброза в антравальном отделе желудка. [40].

Роль триггера аутоиммунного гастрита сегодня отводят *H.pylori* [35, 41], вирусу Эпштейна-Барр [42, 43, 44, 45] или их сочетанию [30, 46].

Инфекция *H.pylori* является самой частой причиной хронического гастрита у взрослых и детей [47]. Роль пускового механизма в развитии аутоиммунного гастрита приписывается НР-инфекции потому, что имеются данные о перекрестной реактивности (молекулярной мимикрии) между антигенами НР (3-субъединицы НР-уреазы) и Н<sup>+</sup>К<sup>+</sup>/АТФ-азой париетальных клеток [48, 49] (связанной с высокой гомологией [50], а также с антигенами гастринпродуцирующих клеток, шеечных мукоцитов, белков теплового шока и липосахарида,

благодаря которому штаммы НР могут экспрессировать Льюис-антителы, находящиеся на поверхности Le(CD 15=Lex) и в слизистой оболочке желудка [3, 5, 8, 51, 52].

НР инфекция может индуцировать пролиферацию CD4<sup>+</sup> T – лимфоцитов, которые распознают эпипотопы *H.pylori*, структурно сходные с Н<sup>+</sup> / к<sup>+</sup> АТФазой, основным антигеном при аутоиммунном гастрите [53].

Клеточные иммунные механизмы развития аутоиммунного тиреоидита показывают некоторое сходство с механизмами развития аутоиммунного гастрита [54]. Показано, что при аутоиммунном тиреоидите секреция IFN-гамма модифицирует тиреоциты в антиген-презентирующие клетки [54]. Изменение стимулирующих факторов, которые управляют связыванием между аутоантигеном и Т-клеточным рецептором влияет на пролиферацию и поляризацию аутореактивных эффекторных лимфоцитов [38]. Из – за поляризации клеток Th17, воспалительный процесс и последующий фиброз преобладают в ранней фазе тиреоидита [55], а на более позднем этапе, когда усиливается лимфоцитарная инфильтрация и разрушение паренхимы, выявляют поляризованный профиль Th1 [55, 56]. Лимфоциты Th1 и цитотоксические Т-лимфоциты способствуют продукции специфических цитокинов (TNF-а

и IFN-gamma), способных индуцировать апоптоз в клетках щитовидной железы [57]. При сопутствующем аутоиммунному тиреоидиту аутоиммунном гастрите к цитокиновому профилю добавляются цитокины Th2 [58]. Точный механизм, приводящий к гибели тиреоцитов или обкладочных клеток, до сих пор неизвестен. Однако, было обнаружено, что продукция активированными макрофагами ИЛ-1beta повышает экспрессию FAS на тиреоцитах [58]. Нормальные тиреоциты экспрессируют FASL, а не FAS; изменения индуцируют апоптоз [59]. Париетальные клетки при экспериментальном аутоиммунном гастрите также экспрессируют Fas, что вызывает апоптоз через систему Fas-лигандов [59].

Таким образом, вовлечение клеточного и гуморального иммунитета, схожесть аутоагрессивного процесса и механизмов клеточного повреждения, перекрестные аутоиммунные реакции характеризуют как аутоиммунный тиреоидит, так и аутоиммунный гастрит [60]. Органоспецифические аутоантитела к конкретным антигенам имеют первостепенное значение в диагностике и в патогенезе этих аутоиммунных расстройств. Похожие и даже общие биохимические и патогенетические особенности полностью поддерживают термин тиреоидно-желудочный синдром, описанные около 60 лет назад.

## Литература

1. Doniach D, Roitt IM, Taylor KB. Autoimmune phenomena in pernicious anaemia. Serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis, and systemic lupus erythematosus. Br Med J (1963) 1:1374–9.
2. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. Scand J Gastroenterol (2015) 50:657–67.
3. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol (2013) 10:529–41.
4. Новикова В. П., Сидоркин А. О., Аничков Н. М., Азанчевская С. В. Морфофункциональные особенности аутоиммунного гастрита у лиц разного возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 5. С. 26–30.
5. Новикова В. П. Этиопатогенетические особенности аутоиммунного хронического гастрита. В сборнике: Областная детская клиническая больница: клинико-диагностические и организационные проблемы Сборник научных трудов. Санкт-Петербург, 2008. С. 163–179.
6. Азанчевская С. В., Сидоркин А. О., Фадеева Д. В., Новикова В. П. Неопределенная атрофия слизистой оболочки желудка у детей. В книге: Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения Материалы Российского форума. 2010. С. 32–33.
7. Новикова В. П. Этиологические и морфофункциональные особенности хронического гастрита у детей с сопутствующими заболеваниями щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – 24с.
8. Новикова В. П., Бубнова Е. А. Хронический гастрит и заболевания щитовидной железы у детей. Детская медицина Северо-Запада. 2012. Т. 3. № 1. С. 75–84.
9. Азанчевская С. В., Иванова В. Ф., Новикова В. П., Аничков Н. М., Антонов П. В. Связь морфологических особенностей париетальных клеток желудка с концентрацией аутоантител к Н+/К+-атфазе при хроническом гастрите. Архив патологии. 2009. Т. 71. № 1. С. 18–22.
10. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. Arch Intern Med (1999) 159:1726–30.
11. Lahner E, Intraligi M, Buscema M, Centanni M, Vannella L, Grossi E. Artificial neural networks in the recognition of the presence of thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. World J Gastroenterol (2008) 14:563–8.
12. Novikova V. P., Iur'ev V. V., Tkachenko E. I., Strukov E. L., Liubimov I. A., Antonov P. V. Chronic gastritis in children with concomitant diseases of the thyroid gland. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 7. С. 40–43, 114.
13. Земская Е. А., Мельникова И. Ю., Новикова В. П., Нажиганов О. Н. Хронический гастродуоденит у детей с сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом. Профилактическая и клиническая медицина. 2013. № 1 (46). С. 32–34.
14. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur J Endocrinol (2009) 161:11–20.
15. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev (2002) 23:327–64.
16. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Bircotti M, Vita R. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. Autoimmun Rev (2016) 15:1125–8.

17. Checchi S, Montanaro A, Ciuoli C, Brusco L, Pasqui L, Fioravanti C. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid* (2010) 20:1385–9.
18. Lahner E, Centanni M, Agnello G, Gargano L, Vannella L, Iannoni C. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med* (2008) 121:136–41.
19. Gołkowski F, Szybiński Z, Rachtan J, Sokołowski A, Biziak-Bereza M, Trofimiuk M. Iodine prophylaxis – the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas. *Eur J Nutr* (2007) 46:251–6.
20. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na<sup>+</sup>/I-symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* (2014) 35:106–49.
21. Kandemir EG, Yonem A, Narin Y. Gastric carcinoma and thyroid status. *J Int Med Res* (2005) 33:222–7.
22. Venturi S, Donati FM, Venturi A, Venturi M, Grossi L, Guidi A. Role of iodine in evolution and carcinogenesis of thyroid, breast and stomach. *Adv Clin Path* (2000) 4:11–7.
23. Tabaeizadeh M, Haghpanah V, Keshtkar A, Semnani S, Roshandel G, Adabi K. Goiter frequency is more strongly associated with gastric adenocarcinoma than urine iodine level. *J Gastric Cancer* (2013) 13:106–10.
24. Cellini M, Santaguida M. G., Virili C, Capriello S, Brusca N, Gargano L, Centanni M. Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune Gastritis Front. Endocrinol., 26 April 2017 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00092>
25. Липовский С. М. Эндокринные железы и желудок / С.М. Липовский. – Л., 1969. – С. 140.
26. Мосин В. И. Патология органов пищеварения при эндокринных заболеваниях / В.И. Мосин. – Ставроп. книжное изд-во, 1975. – 112 с.
27. Мосин В. И. Щитовидная железа и желудок / В.И. Мосин // Клинич. медицина. – 1973. – Т. 51. – № 1. – С. 15–20.
28. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* (2003) 348:2646–55.
29. Азанчевская С. В., Новикова В. П., Иванова В. Ф. Морфологические и ультраструктурные особенности аутоиммунного гастрита. Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2006. Т. 8. № 1. С. 22.
30. Новикова В. П. Этиопатогенетические и клинико-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. Санкт-Петербург, 2009.
31. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* (2014) 170: R241–52.
32. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev* (2014) 13:459–62.
33. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* (2014) 13:391.
34. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev* (2015) 14:174–80.
35. Venerito M, Radünz M, Reschke K, Reinhold D, Frauenschläger K, Jechorek D. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. *Aliment Pharmacol Ther* (2015) 41:686–93.
36. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Dan Med J* (2016) 63: B5177.
37. Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol* (2012) 42:269–78.
38. Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res* (2015) 47:702–10
39. Осипов Г. А., Бойко Н. Б., Новикова В. П., Гриневич В. Б., Федосова Н. Ф., Цех О. М., Токарева Е. В., Земская Е. А. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микрофлоры при заболеваниях органов пищеварения. Санкт-Петербург, 2013.
40. Земская Е. А., Струков Е. Л., Мельникова И. Ю., Новикова В. П., Антонов П. В. Избыточный рост *Eubacterium lentum* в пристеночной кишечной микрофлоре как фактор риска развития аутоиммунного тиреоидита у детей. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012. Т. 4. № 4. С. 73–77.
41. Ткаченко Е. И., Новикова В. П., Антонов П. В., Любимов Ю. А. Антитела к Н+/К+-АТФазе париетальных клеток желудка у детей с нр-ассоциированным хроническим гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 3. С. 5–6.
42. Волынец, Г. В. Патогенетическая характеристика и дифференцированная тактика лечения важнейших клинических форм хронического гастрита у детей: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Волынец Галина Васильевна. – М., 2006. – 58 с.
43. Ткаченко Е. И., Новикова В. П., Абдул С. Ш., Аксенов О. А., Михеева Е. А., Гончарова Л. Б., Юрьев В. В., Евстратова Ю. С. Хроническая вирусная инфекция Эпштейна-Барра у детей, имеющих высокий уровень антител к Н+/К+-АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. № 4. С. 78–81.
44. Новикова В. П., Крулевский В. А., Петровский А. Н. Эпштейн-Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста. Профилактическая и клиническая медицина. 2008. № 3. С. 87–90.
45. Крулевский В. А., Петровский А. Н., Аничков Н. М., Новикова В. П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста. Архив патологии. 2010. Т. 72. № 1. С. 33–35.
46. Нелюбин, В.Н. Иммунопатогенетические особенности развития хронического воспаления у больных с гастродуоденальной патологией, обусловленной *Helicobacter pylori* и вирусами герпеса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.09. / Нелюбин Владимир Николаевич. – М., 2011. – 48 с.
47. Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. / под общей редакцией. М.: «Медпрактика-М», 2017, 536 с.
48. Vibo R. The relationship of parietal cell, gastrin cell and thyroid autoantibodies to the state to the gastric mucosa in a population sample / R. Vibo, K. Krohn, Villako.I. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1984. – N.10. – P. 1075–1080.
49. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> – adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med* (2003) 198:1147–56.
50. Negrini R. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa / R. Negrini, L. Lisato, I. Zanella. // *Gastroenterology*. – 1991. – Vol.101. – P. 437–445.

51. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* (2014) 28:1031–42.
52. Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Bogdanos DP. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World J Gastroenterol* (2014) 20:613–29.
53. D'Elios MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Benagiano M, De Pont JJ.  $H^+/K^+$ -ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology* (2001) 120:377–86.
54. Yu S, Sharp GC, Braley-Mullen H. Thyrocytes responding to IFN-gamma are essential for development of lymphocytic spontaneous autoimmune thyroiditis and inhibition of thyrocyte hyperplasia. *J Immunol* (2006) 176:1259–65.
55. Figueiroa-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R, Marazuela M. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95:953–62.
56. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2004) 61:405–13.
57. Li D, Cai W, Gu R, Zhang Y, Zhang H, Tang K. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clin Immunol* (2013) 149:411–20.
58. Santaguida MG, Nardo S, Del Duca SC, Lococo E, Virili C, Gargano L. Increased interleukin-4-positive lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis and concurrent non-endocrine autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol* (2011) 165:148–54.
59. De Maria R, Testi R. Fas-FasL interactions: a common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmunity. *Immunol Today* (1998) 19:121–5.
60. Хавкин А.И., Кондакова О.А., Блат В.Ф. Роль пробиотической терапии в профилактике антибиотик-ассоциированного дисбактериоза кишечника. – 2010. – Т. 4, № 1. – с. 34–37

## Reference

1. Doniach D, Roitt IM, Taylor KB. Autoimmune phenomena in pernicious anaemia. Serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis, and systemic lupus erythematosus. *Br Med J* (1963) 1:1374–9.
2. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol* (2015) 50:657–67.
3. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Autoimmune atrophic gastritis – pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2013) 10:529–41.
4. Novikova V. P., Sidorkin A. O., Anichkov N. M., Azanchevskaya S. V. Morfofunktional'nye osobennosti autoimmunnogo gastrita u lits raznogo vozrasta. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2011; 5: 26–30.
5. Novikova V. P. Etiopatogeneticheskie osobennosti autoimmunnogo khronicheskogo gastrita. V sbornike: Oblastnaya detskaya klinicheskaya bol'nitsa: kliniko-diagnosticheskie i organizatsionnye problemy Sbornik nauchnykh trudov. Sankt-Peterburg, 2008. pp. 163–179.
6. Azanchevskaya S. V., Sidorkin A. O., Fadeeva D. V., Novikova V. P. Neopredelennaya atrofiya slizistoi obolochki zheludka u detei. V knige: Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovatsii, dostizheniya. Materialy Rossiiskogo foruma. 2010. pp. 32–33.
7. Novikova V. P. Etiologicheskie i morfofunktional'nye osobennosti khronicheskogo gastrita u detei s sопутствующими заболеваниями щитовидной железы: Avtoref. dis. kand. med. nauk.– SPb., 2003. 24p.
8. Novikova V. P., Bubnova E. A. Khronicheskii gastrit i заболеванием щитовидной железы у детей. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2012; 3(1):75–84.
9. Azanchevskaya S. V., Ivanova V. F., Novikova V. P., Anichkov N. M., Antonov P. V. Svyaz' morfologicheskikh osobennostei parietal'nykh kletok zheludka s kontsentratsiei autoantitel k  $H^+/K^+$ -atfaze pri khronicheskem gastrite. Arkhiv patologii. 2009;71(1):18–22.
10. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G. Atrophic body gastritis in patients with autoimmune thyroid disease: an underdiagnosed association. *Arch Intern Med* (1999) 159:1726–30.
11. Lahner E, Intraligi M, Buscema M, Centanni M, Vannella L, Grossi E. Artificial neural networks in the recognition of the presence of thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *World J Gastroenterol* (2008) 14:563–8.
12. Novikova VP, Iur'ev VV, Tkachenko EI, Strukov EL, Ljubimov IuA, Antonov PV. [Chronic gastritis in children with concomitant diseases of the thyroid gland] *Eksp Klin Gastroenterol*. 2003;7:40–43, 114.
13. Zemskova E. A., Mel'nikova I. Yu., Novikova V. P., Nazhiganov O. N. Khronicheskii gastroduodenit u detei s sопутствующими autoimmunnym tireoiditom. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2013;1(46):32–34
14. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* (2009) 161:11–20.
15. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* (2002) 23:327–64.
16. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffi Ili I, Elia G, Bircotti M, Vita R. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev* (2016) 15:1125–8.
17. Checchi S, Montanaro A, Ciuoli C, Brusco L, Pasqui L, Fioravanti C. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid* (2010) 20:1385–9.
18. Lahner E, Centanni M, Agnello G, Gargano L, Vannella L, Iannoni C. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med* (2008) 121:136–41.
19. Gołkowski F, Szybiński Z, Rachtan J, Sokołowski A, Buziak-Bereza M, Trofi miuk M. Iodine prophylaxis – the protective factor against stomach cancer in iodine deficient areas. *Eur J Nutr* (2007) 46:251–6.
20. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The  $Na^+/I^-$ -symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* (2014) 35:106–49.
21. Kandemir EG, Yonem A, Narin Y. Gastric carcinoma and thyroid status. *J Int Med Res* (2005) 33:222–7.
22. Venturi S, Donati FM, Venturi A, Venturi M, Grossi L, Guidi A. Role of iodine in evolution and carcinogenesis of thyroid, breast and stomach. *Adv Clin Path* (2000) 4:11–7.
23. Tabaeizadeh M, Haghpanah V, Keshtkar A, Semnani S, Rosenthal G, Adabi K. Goiter frequency is more strongly associated with gastric adenocarcinoma than urine iodine level. *J Gastric Cancer* (2013) 13:106–10.
24. Cellini M., Santaguida M. G., Virili C., Capriello S., Brusca N., Gargano L., Centanni M. Hashimoto's Thyroiditis

- and Autoimmune Gastritis. *Front. Endocrinol.*, 26 April 2017 | <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00092>
25. *Lipovskii S. M. Endokrinnye zhelezy i zheludok. Lenigrad.*, 1969. P. 140.
  26. *Mosin V. I. Patologiya organov pishchevareniya pri endokrinnykh zabolevaniyakh. Stavropol, Stavrop. knizhnoe izd-vo*, 1975. 112 p.
  27. *Mosin V. I. Shchitovidnaya zheleza i zheludok. Klinich. meditsina*. 1973; 51(1): 15–20.
  28. *Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med* (2003) 348:2646–55.
  29. *Azanchevskaya S. V., Novikova V. P., Ivanova V. F. Morfologicheskie i ul'istrukturnye osobennosti autoimnogo gastrita. Elektronnyi nauchno-obrazovatel'nyi vestnik Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* 2006;8(1): 22.
  30. *Novikova V. P. Etiopatogeneticheskie i kliniko-morfologicheskie osobennosti khronicheskogo gastrita v raznom vozraste. Avtoref. diss. dokt. Med. nauk / Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya im. I. I. Mechnikova. Sankt-Peterburg*, 2009.
  31. *Eff raimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol* (2014) 170: R241–52.
  32. *Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. Autoimmun Rev* (2014) 13:459–62.
  33. *Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. Autoimmun Rev* (2014) 13:391
  34. *Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev* (2015) 14:174–80.
  35. *Venerito M, Radunz M, Reschke K, Reinholt D, Frauenschlager K, Jechorek D. Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease. Aliment Pharmacol Th er* (2015) 41:686–93.
  36. *Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. Dan Med J* (2016) 63: B5177.
  37. *Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. Clin Rev Allergy Immunol* (2012) 42:269–78.
  38. *Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. Horm Metab Res* (2015) 47:702–10
  39. *Osipov G. A., Boiko N. B., Novikova V. P., Grinevich V. B., Fedosova N. F., Tsekhan O. M., Tokareva E. V., Zemskova E. A. Metodika mass-spektrometrii mikrobiologicheskikh markerov kak sposob otsenki pristenochnoi kishechnoi mikrobioty pri zabolevaniyakh organov pishchevareniya. Saint-Petersburg*, 2013.
  40. *Zemskova E. A., Strukov E. L., Mel'nikova I. Yu., Novikova V. P., Antonov P. V. Izbytochnyi rost Eubacterium lentum v pristenochnoi kishechnoi mikroflore kak faktor riska razvitiya autoimmunnogo tireoidita u detei. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova*. 2012; 4(4): 73–77.
  41. *Tkachenko E. I., Novikova V. P., Antonov P. V., Lyubimov Yu. A. Antitela k N+/K+-ATFaze parietal'nykh kletok zheludka u detei s nr-assotsirovannym khronicheskim gastritom. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2003;3: 5–6.
  42. *Volynets, G. V. Patogeneticheskaya kharakteristika i differentsirovannaya taktika lecheniya vazhneishikh klinicheskikh form khronicheskogo gastrita u detei: dis. ... dokt med. nauk*: 14.00.09. Moscow, 2006. 58 p.
  43. *Tkachenko E. I., Novikova V. P., Abdul S. Sh., Aksentov O. A., Mikheeva E. A., Goncharova L. B., Yur'ev V. V., Evstratova Yu. S. Khronicheskaya virusnaya infektsiya Epshteina-Barra u detei, imeyushchikh vysokii uroven'* antitel k N+/K+-ATFaze parietal'nykh kletok zheludka v syvorotke krovi. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2005;4: 78–81.
  44. *Novikova V. P., Krulevskii V. A., Petrovskii A. N. Epstein-Barr virusnaya infektsiya pri nekhelikobakternom khronicheskom gastrite u lits raznogo vozrasta. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2008;3: 87–90.
  45. *Krulevskii V. A., Petrovskii A. N., Anichkov N. M., Novikova V. P. Khronicheskii gastrit i gerpeticheskie infektsii u lits raznogo vozrasta. Arkhiv patologii*. 2010; 72(1): 33–35
  46. *Nelyubin, V. N. Immunopatogeneticheskie osobennosti razvitiya khronicheskogo vospaleniya u bol'nykh s gastroduodenal'noi patologiei, obuslovlennoi *Helicobacter pylori* i virusami gerpesa. Avtoref. dis. dokt. med. nauk*: 14.03.09. Moscow, 2011, 48 p.
  47. *Bel'mer S. V., Razumovskii A. Yu., Khavkin A. I. Bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki u detei./pod obshchey redaktsiei. Moccow: «Medpraktika-M»*, 2017, 536 p.
  48. *Vibo R. The relationship of parietal cell, gastrin cell and thyroid autoantibodies to the state to the gastric mucosa in a population sample / R. Vibo, K. Krohn, Villako.I. // Scand. J. Gastroenterol.* – 1984. – N.10. – P. 1075–1080.
  49. *Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H+, K+ – adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. J Exp Med* (2003) 198:1147–56.
  50. *Negrini R. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa / R. Negrini, L. Lisato, I. Zanella. // Gastroenterology*. – 1991. – Vol.101. – P. 437–445.
  51. *Varbanova M, Frauenschlager K, Malfertheiner P. Chronic gastritis – an update. Best Pract Res Clin Gastroenterol* (2014) 28:1031–42.
  52. *Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaou MG, Rigopoulos EI, Sakkas LI, Bogdano DP. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. World J Gastroenterol* (2014) 20:613–29.
  53. *D'Elios MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Benagiano M, De Pont JJ. H+/K+-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th 1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. Gastroenterology* (2001) 120:377–86.
  54. *Yu S, Sharp GC, Braley-Mullen H. Thymocytes responding to IFN-gamma are essential for development of lymphocytic spontaneous autoimmune thyroiditis and inhibition of thymocyte hyperplasia. J Immunol* (2006) 176:1259–65.
  55. *Figueroa-Vega N, Alfonso-Perez M, Benedicto I, Sanchez-Madrid F, Gonzalez-Amaro R, Marazuela M. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th 17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95:953–62.
  56. *Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf)* (2004) 61:405–13.
  57. *Li D, Cai W, Gu R, Zhang Y, Zhang H, Tang K. Th 17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. Clin Immunol* (2013) 149:411–20.
  58. *Santaguida MG, Nardo S, Del Duca SC, Lococo E, Virili C, Gargano L. Increased interleukin-4-positive lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis and concurrent non-endocrine autoimmune disorders. Clin Exp Immunol* (2011) 165:148–54.
  59. *De Maria R, Testi R. Fas-FasL interactions: a common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmune disease. Immunol Today* (1998) 19:121–5.
  60. *Khavkin A. I., Kondakova O. A., Blat V. F. The role of probiotic therapy in the prevention of antibiotic-associated intestinal dysbacteriosis*. 2010; 4(1):34–37.