

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

Хавкин А. И.¹, Земскова Е. А.², Комарова О. Н.¹

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

² 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.¹, Zemskova E. A.², Komarova O. N.¹

¹ 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)

² 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 AI, 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 полигланулярного 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 полигланулярного 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 антипариетальные 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 glanduloциты 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 транспортировке йода через клеточную мембрану) [20]. И в желудочных, и в тиреоидных клетках, этот процесс опосредован Na^+/I^- транспортером [20] и изоэнзимами пероксидазы (ТРО и GPO) [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 прогрессирующее диффузное воспалительное лимфоцитарное инфильтрации щитовидной железы, разрушение эпителиоцитов с формированием фиброза [28], так и при аутоиммунном гастрите прогрессирующее лимфоцитарное 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 кислотообразования 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 периферической 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 микроорганизма положительно коррелирует с уровнем Т4 и ТТГ, общим объемом щитовидной железы и выраженностью фиброза в антральном 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 H+K+/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-антигены, находящиеся на поверхности Le(CD 15=Lex) и в слизистой оболочке желудка [3, 5, 8, 51, 52].

Нр инфекция может индуцировать пролиферацию CD4⁺T – лимфоцитов, которые распознают эпитопы *H.pylori*, структурно сходные с H⁺/K⁺ 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-α

и IFN-γ), 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-1β повышает экспрессию FAS на тиреоцитах [58]. Нормальные тиреоциты экспрессируют FASL, а не FAS; изменения индуцируют апоптоз [59]. Parietalные 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, Ruge 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 H⁺/K⁺-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. *Земскова 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, Biricotti 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. *Golkowski F, Szybiński Z, Rachtan J, Sokołowski A, Buziak-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⁺/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., Земскова Е. А.* Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения. Санкт-Петербург, 2013.
40. *Земскова 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 H⁺/K⁺-АТФазе париетальных клеток желудка у детей с нр-ассоциированным хроническим гастритом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2003. № 3. С. 5–6.
42. *Вольнец, Г. В.* Патогенетическая характеристика и дифференцированная тактика лечения важнейших клинических форм хронического гастрита у детей: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09 / Вольнец 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 H⁺/K⁺-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⁺, 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, 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'Elíos MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Benaglia 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. Figueroa-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. Morfofunktsional'nye osobennosti autoimmunnogo gastrita u lits raznogo vozrasta. *Ekspierimental'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: *Pediatrics Sankt-Peterburga: opyt, innovatsii, dostizheniya. Materialy Rossiiskogo foruma*. 2010. pp. 32–33.
7. Novikova V. P. Etiologicheskie i morfofunktsional'nye osobennosti khronicheskogo gastrita u detei s soputstvuyushchimi zabolevaniyami shchitovidnoi zhelezy: Avtoref. dis. kand. med. nauk. – SPb., 2003. 24p.
8. Novikova V. P., Bubnova E. A. Khronicheskii gastrit i zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy u detei. *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' morfoloicheskikh osobennosti parietal'nykh kletok zheludka s kontsentratsiei autoantitel k H⁺/K⁺-atfaze pri khronicheskome 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, Liubimov 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 soputstvuyushchim 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, Ruffilli I, Elia G, Biricotti 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. Golkowski 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, Keshkar 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. *Lipovskii S. M.* Endokrinnye zhelezy i zheludok. Leningrad., 1969. P. 140.
 26. *Mosin V. I.* Patologiya organov pishchevarenia pri endokrinnykh zabolovaniyakh. 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.* Morfoloicheskie i ul'trastrukturnye osobennosti autoimmunnogo 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. *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, Radunz M, Reschke K, Reinhold D, Frauenschlager 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. *Osipov G. A., Boiko N. B., Novikova V. P., Grinevich V. B., Fedosova N. F., Tsekh O. M., Tokareva E. V., Zemskova E. A.* Metodika mass-spektrometrii mikrobnnykh markerov kak sposob otsenki pristenochnoi kishhechnoi mikrobioty pri zabolovaniyakh organov pishchevarenia. 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 kishhechnoi mikroflоре 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., Aksenov 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.* Epshtein-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, obuslovennoi *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 obshchei redaktsiei. Moccov.: «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, 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'Elisio 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.* 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. *Figuroa-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 autoimmunity. *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.