

<https://doi.org/10.17816/mechnikov33773>

СЕРОКОНВЕРСИЯ АНТИТЕЛ К ПАРИЕТАЛЬНЫМ КЛЕТКАМ ПРИ АУТОИММУННОМ АТРОФИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.О. Саблина, С.С. Алексанин, О.А. Саблин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова МЧС России», Санкт-Петербург

Для цитирования: Саблина А.О., Алексанин С.С., Саблин О.А. Сероконверсия антител к париетальным клеткам при аутоиммунном атрофическом гастрите: проспективное исследование // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 71–78. <https://doi.org/10.17816/mechnikov33773>

Поступила: 16.01.2020

Одобрена: 25.02.2020

Принята: 16.03.2020

♦ **Цель работы** — оценить выраженность атрофических изменений слизистой тела и антрального отдела желудка, распространенность *Helicobacter pylori* и возможность сероконверсии антител к париетальным клеткам у пациентов с аутоиммунным гастритом при длительном наблюдении (10 лет).

Материал и методы. В проспективное исследование вошли 203 ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Для диагностики аутоиммунного гастрита и неинвазивной оценки слизистой оболочки желудка у всех пациентов определяли в крови уровни антител к париетальным клеткам, гастрин-17 базального, пепсиногенов I и II.

Результаты. Антитела к париетальным клеткам выявлены у 34,5 % обследованных. У пациентов с атрофией слизистой оболочки желудка эрадикационная терапия оказалась успешной в 32,8–50,0 % случаев в первые три года наблюдения. При аутоиммунном гастрите, ассоциированном с инфекцией *H. pylori*, в первые 4–6 лет наблюдалось достоверное снижение сывороточного уровня пепсиногена I и гастрин-17. В последующие 7–10 лет наблюдения сывороточные уровни пепсиногена I и гастрин-17 повышались, что, возможно, является положительным эффектом эрадикационной терапии *H. pylori*. Успешная эрадикация *H. pylori* привела к исчезновению антител к париетальным клеткам у 33,4 % пациентов к десятому году наблюдения.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют эффективность эрадикации *H. pylori* у пациентов с аутоиммунным гастритом для уменьшения атрофических изменений слизистой желудка. При успешном лечении наблюдалось повышение уровней пепсиногена I и гастрин-17 базального, маркеров атрофии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка. У пациентов с аутоиммунным гастритом без инфекции *H. pylori* подобная динамика маркеров атрофии не отмечена.

♦ **Ключевые слова:** Чернобыльская атомная электростанция; ликвидаторы последствий аварии; атрофический гастрит; аутоиммунный гастрит; антитела к париетальным клеткам; эрадикационная терапия; проспективное исследование; *H. pylori*; эффективность эрадикации; ГастроПанель.

ANTI-PARIETAL CELL ANTIBODIES SEROCONVERSION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE ATROPHIC GASTRITIS: A PROSPECTIVE STUDY

A.O. Sablina, S.S. Aleksanin, O.A. Sablin

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg

For citation: Sablina AO, Aleksanin SS, Sablin OA. Anti-parietal cell antibodies seroconversion in patients with autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(1):71-78. <https://doi.org/10.17816/mechnikov33773>

Received: January 16, 2020

Revised: February 25, 2020

Accepted: March 16, 2020

♦ **The purpose of the study** was to evaluate the atrophic changes of body and antrum gastric mucosa, the occurrence of *Helicobacter pylori* infection and the possibility of seroconversion in patients with autoimmune gastritis throughout 10 years.

Material and methods. 203 Chernobyl nuclear power plant accident recovery workers were included in the prospective study. Blood levels of anti-parietal cell antibodies, basal gastrin-17, pepsinogens I and II were evaluated in all the patients to diagnose autoimmune gastritis and to assess gastric mucosa non-invasively.

Results. Anti-parietal cell antibodies were found in 34.5% of the patients. Eradication rates were low (32.8–50.0%) in the patients with atrophy of gastric mucosa in the first 3 years of observation. Statistically significant decrease in pepsinogen I and gastrin-17 serum levels was observed in the patients with *H. pylori*-associated autoimmune gastritis throughout first 4–6 years. In the next 7–10 years pepsinogen I and gastrin-17 serum levels were increasing possibly

due to positive effect of *H. pylori* eradication therapy. Successful eradication leads to disappearance of anti-parietal cell antibodies in 33.4% of the patients by the 10th year of the observation.

Conclusion. The obtained results show that *H. pylori* eradication therapy is effective in reducing atrophic changes of gastric mucosa in the patients with autoimmune gastritis. Against the background of successful treatment the levels of pepsinogen I and gastrin-17, the markers of body and antrum gastric mucosa atrophy, were increasing. In the patients with autoimmune gastritis but without *H. pylori* infection the following trend was not noticed.

♦ **Keywords:** Chernobyl nuclear power plant; emergency responder; atrophic gastritis; autoimmune gastritis; anti-parietal cell antibodies; eradication therapy; prospective study; *H. pylori*; eradication efficacy; GastroPanel.

Введение

Патогенез аутоиммунного гастрита (АИГ) обусловлен клеточными и гуморальными иммунными реакциями к париетальным клеткам желудка, что приводит к развитию хронического воспаления и атрофии слизистой оболочки тела желудка. Париетальные клетки — это эпителиальные клетки, расположенные в железах тела и дна желудка, продуцирующих хлороводородную кислоту и внутренний фактор.

При прогрессировании заболевания у пациентов появляются анацидность, железодефицитная и пернициозная анемия. Существуют трудности в диагностике АИГ, поэтому данные о его распространенности зависят от методов диагностики. Основным диагностический тест АИГ — определение антител к париетальным клеткам, которые взаимодействуют с H^+/K^+ -АТФазой. Известно, что антитела к париетальным клеткам реагируют с альфа- и бета-субъединицами ингибиторов H^+/K^+ -АТФазы, при этом основным антигеном, активирующим $CD4^+$ Т-лимфоциты, является альфа-субъединица.

Антитела к париетальным клеткам, циркулирующие в сыворотке крови, могут быть обнаружены с помощью метода иммунофлуоресценции, иммуноферментного (ИФА) (в настоящее время наиболее распространенного) и радиоиммунного (наиболее точного) анализа. Субъединица 4A H^+/K^+ -АТФазы оптимизирована как молекулярно-специфический антигенный зонд. Антитела к париетальным клеткам можно найти у 85–90 % пациентов с пернициозной анемией. Их наличие не всегда свидетельствует о диагнозе АИГ, так как они содержатся в крови у 7,8–19,5 % здорового взрослого населения, у пациентов с сахарным диабетом I типа, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, витилиго, целиакией [1].

Распространенность АИГ варьирует в различных популяциях и группах пациентов и зависит от метода диагностики [2, 3]. В общей популяции его распространенность, по различным оценкам, составляет от 2 до 5 % [4]. В японской популяции АИГ встречается в 0,5 % (женщины — 0,7 %, мужчины — 0,4 %) случа-

ев [5]. По нашим данным, частота выявления АИГ у пациентов с симптомами желудочной диспепсии составляет 6,4 %, а в сочетании с инфекцией *Helicobacter pylori* — 25,1 % [6].

В некоторых случаях АИГ характеризует наличие перекрестной иммунологической реактивности, что проявляется сочетанием с другими аутоиммунными заболеваниями.

В большинстве исследований *H. pylori* рассматривают как триггер в патогенезе АИГ на основании убедительных данных о молекулярной мимикрии между антигенами бактерии и желудочной H^+/K^+ -АТФазой [7–9]. Хотя, по данным других исследований, роль *H. pylori* в патогенезе АИГ остается неясной. Так, Y. Zhang et al. [10] выявили, что ассоциация, наблюдаемая между антителами к париетальным клеткам и атрофическим гастритом, была более сильной среди *H. pylori*-отрицательных (отношение шансов — 11,3; 95 % доверительный интервал — 7–17), чем среди *H. pylori*-положительных (отношение шансов — 2,6; 95 % доверительный интервал — 2–3) пациентов.

Целью нашего проспективного исследования было изучение выраженности атрофических изменений слизистой тела и антрального отдела желудка, распространенности *H. pylori* и возможности сероконверсии антител к париетальным клеткам у пациентов с АИГ при длительном наблюдении (10 лет).

Материалы и методы

В исследование были включены 203 ликвидатора последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), в том числе 58 пациентов с хроническим *H. pylori*-ассоциированным АИГ, 12 — с атрофическим АИГ. Средний возраст обследованных пациентов составил $57,2 \pm 9,23$ года. Обследование и лечение пациентов осуществляли в рамках федеральных целевых программ и целевых программ Союзного государства (Россия – Беларусь).

Всем пациентам проведены эндоскопия с биопсией, гистологическое исследование био-

платов, диагностика инфекции *H. pylori* (быстрый уреазный тест, выявление иммуноглобулинов G (IgG) к *H. pylori*). Определяли антитела к париетальным клеткам (методом ИФА с помощью тест-системы ELISA, Orgentec, Германия). Для неинвазивной оценки слизистой оболочки желудка (СОЖ) исследовали маркеры функциональной активности воспаления и атрофии гастродуоденальной слизистой оболочки путем определения в сыворотке крови уровня гастрина-17 базального, пепсиногена I и пепсиногена II (методом ИФА с помощью тест-системы ГастроПанель®, Biohit, Финляндия).

Для выявления *H. pylori* в СОЖ определяли наличие IgG к данной бактерии. Выбор данного метода был обусловлен тем, что в условиях амбулаторности при АИГ уреазный тест, определение антигена *H. pylori* в кале и дыхательный изотопный тест могут дать ложноотрицательный

результат из-за низкой концентрации бактерий в СОЖ [13].

Тест-система ГастроПанель® по профилю биомаркеров позволяет оценить пять возможных диагностических категорий, отражающих морфологическое состояние желудка:

- нормальная слизистая оболочка;
- неатрофический гастрит;
- атрофический фундальный гастрит;
- атрофический антральный гастрит;
- атрофический пангастрит [11].

ГастроПанель® оптимизирована для диагностики хронических гастритов, включенных в эндоскопическую и гистологическую классификацию обновленной Сиднейской системы в 1996 г. [12]. Кроме того, ГастроПанель® позволяет выделять три других профиля биомаркеров, отражающих функциональные нарушения желудочной кислотопродукции (см. таблицу).

Профили биомаркеров ГастроПанель® и их диагностические эквиваленты (адаптировано из [13])

The GastroPanel® biomarker profiles and their diagnostic equivalents (adapted from [13])

Профиль биомаркеров	Пепсиноген I (ПГ I) [30–160 мкг/л] ^a	Пепсиноген II (ПГ II) [3–15 мкг/л]	Соотношение ПГ I/ПГ II [3–20]	Гастрин-17 базальный [1–7 пмоль/л]	Гастрин-17 стимулированный [3–30 пмоль/л]	Антитела класса IgG к <i>H. pylori</i> [<30 EIU]	Интерпретация
1	N	N	N	N	N	N	Здоровая слизистая (без атрофии и инфекции <i>H. pylori</i>)
2	N	N	N	L*	N	N	Здоровая слизистая. Высокая кислотопродукция
3	N или H [^]	N или H [^]	N	H**	N	N	Здоровая слизистая. Низкая кислотопродукция (например, связанная с приемом ингибиторов H ⁺ /K ⁺ -АТФазы)
4a	N или H [^]	N или H [^]	N	N или H [^]	NN	H	Активная нелеченая инфекция <i>H. pylori</i>
4b	N	N	N	N	NN	N или H ⁺	Эффективная эрадикация <i>H. pylori</i>
4c	N	H	N	H	NN	H	Неэффективная эрадикация <i>H. pylori</i>
5	L	L	L	H	NN	N ^{^^} или H ⁺	Атрофический гастрит тела и фундального отдела желудка
6	N	N	N	L	L	H	Атрофический антральный гастрит
7	L	L	L	L	L	N ^{^^} или H ⁺	Атрофический пангастрит
8	H	H	N	H	NN	N	Короткая (4–10 дней) пауза в продолжительной терапии ингибиторами H ⁺ /K ⁺ -АТФазы. Симптом рикошета в кислотопродукции

Примечание. N — нормальные значения, L — низкий уровень, H — высокий уровень, NN — нет необходимости в оценке. Значения в квадратных скобках обозначают границы нормальных значений каждого биомаркера. ^aПограничное значение пепсиногена I 30 мкг/л соответствует средней степени выраженности/тяжелому атрофическому гастриту. [^]Может быть увеличен за счет воспаления в слизистой. ^{^^}Могут исчезать при длительно текущей атрофии слизистой. *Показан двухнедельный тест с ингибиторами H⁺/K⁺-АТФазы, после которого уровень гастрина-17 должен нормализоваться. **Показано прекращение приема препаратов, после которого уровень гастрина-17 должен нормализоваться в течение 2 нед. ⁺Уровень антител к *H. pylori* может сохраняться повышенным в течение нескольких месяцев после эффективной эрадикации.

Информативность ГастроПанели® в диагностике морфологического состояния СОЖ была изучена во многих исследованиях с большим количеством биопсий при гастроскопиях [14–16]. Эти исследования подтвердили точность ГастроПанели® в обнаружении наиболее важной конечной точки: от среднего до тяжелого атрофического гастрита (II стадия атрофического гастрита и выше по OLGA). Таким образом, нормальные значения пепсиногена I, пепсиногена II и их соотношения (пепсиноген I/пепсиноген II) исключают атрофический фундальный гастрит с отрицательным прогностическим значением свыше 95 % [14, 16]. В свою очередь, значения пепсиногена I, пепсиногена II и их соотношения ниже установленных уровней свидетельствуют о II стадии и выше атрофического фундального гастрита [14, 17].

Всем пациентам при выявлении инфекции *H. pylori* была рекомендована эрадикационная терапия, которую проводили в соответствии с положениями Маастрихтского консенсуса [18] в течение 10–14 дней. Терапия первой линии включала омепразол в дозе 40 мг/сут, кларитромицин в дозе 1,0 г/сут и амоксициллин в дозе 2,0 г/сут; терапия второй линии — омепразол

по 40 мг/сут, коллоидный субцитрат висмута по 480 мг/сут, тетрациклин 2,0 г/сут и метронидазол по 1500 мг/сут.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Statistica 10.0. Для сравнения показателей внутри одной группы применяли критерий Вилкоксона, для сравнения независимых групп — критерий Манна – Уитни. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Серологические признаки АИГ (наличие антител к париетальным клеткам в сыворотке крови) наблюдались у 34,5 % пациентов. При этом в 28,6 % случаев антитела к париетальным клеткам присутствовали у пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом, а в 5,9 % случаев — без признаков данной инфекции. В нашем исследовании частота выявления антител к париетальным клеткам в крови оказалась выше, чем в немецком исследовании у пациентов сходной возрастной группы. По данным популяционного исследования ($n = 9684$) Y. Zhang et al., распространенность антител к париетальным клеткам среди людей в возрасте от 50 до 74 лет составила 19,5 % [10].

При проведении эрадикации *H. pylori* у ЛПА на ЧАЭС отмечена достаточно низкая приверженность к лечению. При высоком уровне канцерофобии (по данным анкетирования — 96,1 %) ЛПА на ЧАЭС явно недооценивали роль бактерии *H. pylori* в желудочном канцерогенезе, 38,4 % пациентов не знали, что согласно основным мировым консенсусам эрадикация *H. pylori* снижает риск развития рака желудка [18], 53,2 % ЛПА на ЧАЭС не придерживались назначенного лечения ввиду значительного количества ранее выписанных препаратов, так как большинство пациентов были полиморбидными.

В год в среднем до 30 % пациентов с *H. pylori*-ассоциированным АИГ отказывались от эрадикационной терапии по разным, в том числе и по перечисленным, причинам.

В соответствии с результатами проспективного наблюдения за пациентами с *H. pylori*-ассоциированным АИГ эффективность эрадикационной терапии в первый год составила всего 32,8 % с постепенным увеличением к восьмому году в целом до 100 % (рис. 1). Чрезвычайно важно, что уже через год у 10,3 % пациентов не определялись антитела к париетальным клеткам при наличии *H. pylori* в СОЖ. К четвертому году у 25,9 % пациентов не были выявлены

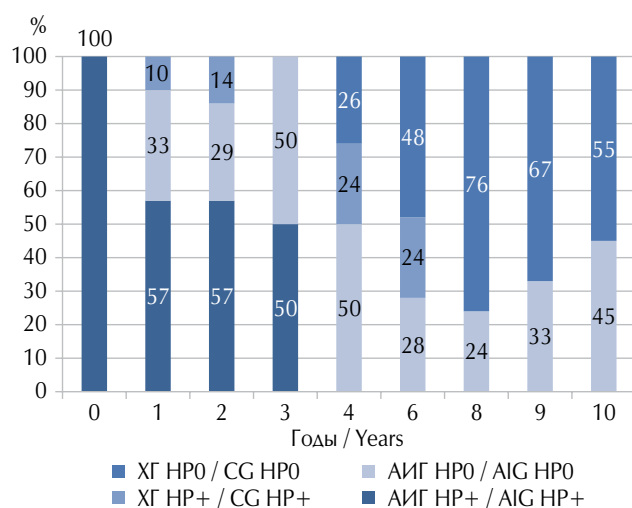


Рис. 1. Метаморфоз хронического *H. pylori*-ассоциированного аутоиммунного гастрита: проспективное исследование ($n = 58$). XG HP0 — хронический *H. pylori*-неассоциированный гастрит; XG HP+ — хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит; AIG HP0 — хронический аутоиммунный гастрит; AIG HP+ — хронический *H. pylori*-ассоциированный аутоиммунный гастрит

Fig. 1. Chronic *H. pylori*-associated autoimmune gastritis metamorphosis: a prospective study. GG HP0 — chronic gastritis not associated with *H. pylori*; GG HP+ — chronic *H. pylori*-associated gastritis; AIG HP0 — chronic autoimmune gastritis; AIG HP+ — chronic *H. pylori*-associated autoimmune gastritis

антитела к париетальным клеткам и инфекция *H. pylori* с увеличением данного показателя к десятому году до 55,2 %.

Исходя из анализа динамики средних значений пепсиногена I в сыворотке крови пациентов с *H. pylori*-ассоциированным АИГ, в первые четыре года наблюдения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение данного показателя, возможно, из-за прогрессирования атрофических изменений слизистой тела желудка (рис. 2). Постепенное повышение уровня пепсиногена I в сыворотке крови с четвертого по десятый год наблюдения ($p < 0,05$), вероятно, является положительным эффектом эрадикационной терапии *H. pylori*, обусловленным уменьшением атрофии слизистой тела желудка. Известно, что эффективная эрадикационная терапия может приводить к уменьшению выраженности атрофических изменений СОЖ как в теле, так и в антральном отделе [18].

Анализ колебаний средних значений базального гастрина-17 в сыворотке крови пациентов с *H. pylori*-ассоциированным АИГ показал аналогичную динамику (рис. 3). В первые 6 лет зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) снижение сывороточного уровня гастрина-17 базального, возможно, по причине прогрессирования атрофических изменений слизистой антрального отдела желудка. Минимальные значения базального гастрина-17 отмечены на шестой год наблюдения. Затем, с шестого по десятый год наблюдения, уровень гастрина-17 повышался ($p < 0,05$), что может быть следствием эрадикационной терапии *H. pylori*, положительный эффект которой обусловлен уменьшением антральной атрофии.

Чрезвычайно интересны результаты проспективного наблюдения за пациентами с АИГ (рис. 4). У 33,3 % пациентов с АИГ отмечалась сероконверсия — к восьмому – десятому году наблюдения исчезали антитела к париетальным клеткам. Вероятно, в определенной степени это связано с эрадикационной терапией *H. pylori*.

Кроме того, данное исследование выявило трудности в диагностике инфекции *H. pylori* при атрофическом АИГ. У 50,0 % пациентов с АИГ без признаков инфекции *H. pylori* при оценке с помощью серологического теста уже в первый год определялись антитела IgG к *H. pylori* в повышенном титре. На второй год антитела к *H. pylori* в повышенном титре определялись уже у 41,7 % пациентов. После проведения эрадикационной терапии количество таких пациентов уменьшилось до 16,7 % к десятому году исследования.

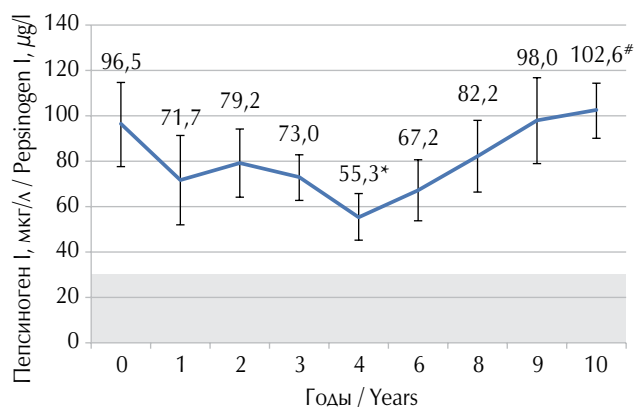


Рис. 2. Пепсиноген I ($M \pm SD$) в сыворотке крови пациентов с *H. pylori*-ассоциированным аутоиммунным гастритом в различные годы наблюдения ($n = 58$). Серым выделен диапазон значений, характерный для атрофического гастрита тела желудка. * $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением (0 год); # $p < 0,05$ по сравнению со значением на четвертый год наблюдения

Fig. 2. Pepsinogen I serum levels ($M \pm SD$) in the patients with *H. pylori*-associated autoimmune gastritis in different years ($n = 58$). Grey colour indicates the range of values characteristic of atrophic gastritis of the stomach body. * $p < 0,05$ compared to the initial value (0 year); # $p < 0,05$ compared to the indications on the 4th year of observation

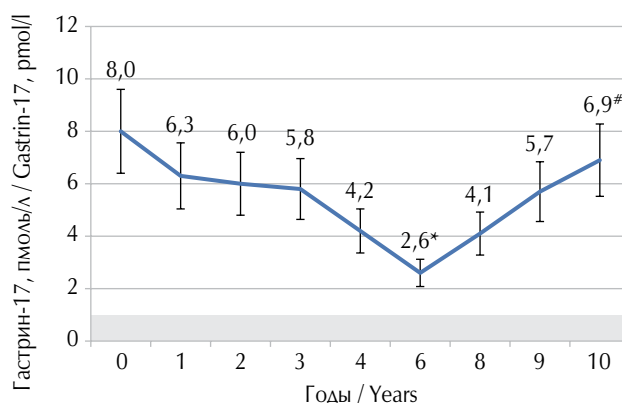


Рис. 3. Гастрин-17 базальный ($M \pm SD$) в сыворотке крови пациентов с *H. pylori*-ассоциированным аутоиммунным гастритом в различные годы наблюдения ($n = 58$). Серым выделен диапазон значений, характерный для атрофического гастрита антрального отдела желудка. * $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением (0 год); # $p < 0,05$ по сравнению со значением на шестой год наблюдения

Fig. 3. Gastrin-17 basal serum levels ($M \pm SD$) in patients with *H. pylori*-associated autoimmune gastritis in different years ($n = 58$). Grey colour indicates the range of values characteristic of atrophic gastritis of the antrum. * $p < 0,05$ compared to the initial value (0 year); # $p < 0,05$ compared to the indications on the 6th year of the observation

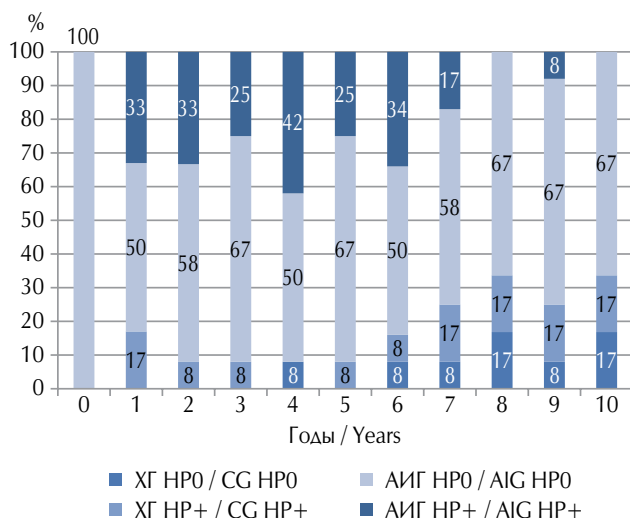


Рис. 4. Метаморфоз хронического аутоиммунного гастрита: проспективное исследование ($n = 12$). ХГ HP0 — хронический *H. pylori*-неассоциированный гастрит; ХГ HP+ — хронический *H. pylori*-ассоциированный гастрит; АИГ HP0 — хронический аутоиммунный гастрит; АИГ HP+ — хронический *H. pylori*-ассоциированный аутоиммунный гастрит

Fig. 4. Chronic autoimmune gastritis metamorphosis: a prospective study. GG HP0 — chronic gastritis not associated with *H. pylori*; GG HP+ — chronic *H. pylori*-associated gastritis; AIG HP0 — chronic autoimmune gastritis; AIG HP+ — chronic *H. pylori*-associated autoimmune gastritis

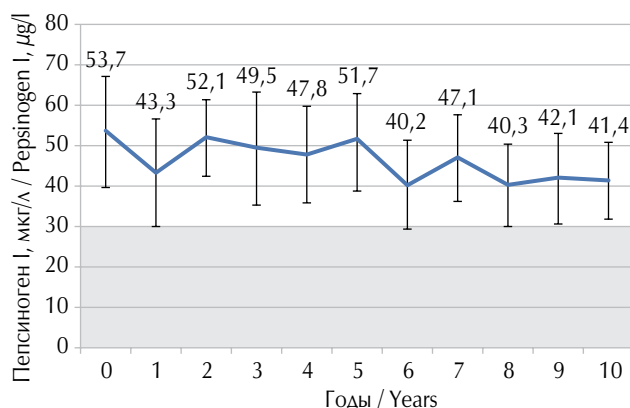


Рис. 5. Пепсиноген I ($M \pm SD$) в сыворотке крови пациентов с аутоиммунным гастритом в различные годы наблюдения ($n = 12$). Серым выделен диапазон значений, характерный для атрофического гастрита тела желудка

Fig. 5. Pepsinogen I serum levels ($M \pm SD$) in the patients with autoimmune gastritis in different years ($n = 12$). Grey colour indicates the range of values characteristic of atrophic gastritis of the stomach body

Необходимо отметить очень низкий показатель успешной эрадикационной терапии у пациентов с атрофическим АИГ — 32,8–50,0 % в первые три года наблюдения. Это может быть обусловлено снижением секреции антибиотиков СОЖ при ее атрофии. Так, по данным одних исследований, эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у пациентов с атрофией СОЖ более низкая [19], по данным других — на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов повышается концентрация антибактериального препарата в желудочном секрете при активном воспалении в СОЖ [20, 21].

При исследовании средних значений пепсиногена I в сыворотке крови пациентов с АИГ не было выявлено достоверных колебаний данного показателя, хотя прослеживалась тенденция ($p > 0,05$) к некоторому его снижению (рис. 5). Аналогичная динамика была характерна и для базального гастрин-17 — маркера атрофии антрального отдела желудка у пациентов с АИГ без признаков хеликобактериоза.

Обсуждение

Результаты исследования демонстрируют эффективность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у пациентов с АИГ для уменьшения атрофических изменений СОЖ. При успешном лечении уровни пепсиногена I и базального гастрин-17, маркеров атрофии слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка повышались с четвертого по восьмой год наблюдения. У пациентов с АИГ без инфекции *H. pylori* подобной динамики маркеров атрофии отмечено не было.

Этиологическое лечение АИГ остается одной из нерешенных задач современной гастроэнтерологии. Симптоматическое лечение АИГ характеризуется определенными особенностями, связанными с нецелесообразностью применения антисекреторных препаратов, которые усугубляют присущие данным пациентам нарушения всасывания микроэлементов и витаминов (кальция, железа, магния, витамина B_{12} и др.).

Одним из перспективных направлений лечения пациентов с атрофическим гастритом является использование растительного комбинированного препарата Пепсан-Р®, содержащего гвайазулен, производное азулена (экстракт ромашки), и диметикон. К фармакологическим эффектам гвайазулена относят антибактериальный, противовоспалительный и спазмолитический. Диметикон уменьшает газообразование

и обладает противоположным эффектом [22]. Использование Пепсана-Р® позволяет купировать симптомы диспепсии, защитить слизистую гастродуоденальной области, а также улучшить визуализацию при эндоскопии, сонографии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии [23, 24].

Современные руководства рекомендуют прекратить прием ингибиторов H^+/K^+ -АТФазы за 14 дней до теста на *H. pylori*. В отличие от антисекреторных препаратов применение Пепсана-Р® не искажает результаты первичной диагностики *H. pylori*.

Для оценки эффективности симптоматического лечения пациентов с атрофическим АИГ проведено сравнительное рандомизированное исследование: 116 пациентов с АИГ были рандомизированы на две группы. Первая включала 61 пациента, получавшего омепразол в дозе 20 мг в сутки, вторая — 55 человек, получавших Пепсан-Р® по 3 капсулы в сутки. Пациенты обеих групп были сравнимы по возрасту и выраженности клинических проявлений желудочной диспепсии, которые оценивали по пятибалльной шкале.

Лечение Пепсаном-Р® оказалось более эффективным у пациентов с АИГ (рис. 6). На фоне приема Пепсана-Р® у пациентов с атрофическим АИГ достоверно ($p < 0,05$) чаще купировались наиболее распространенные симптомы, такие как тяжесть в эпигастрии и вздутие живота. В то же время боль в эпигастрии, которая встречалась у пациентов значительно реже (в 25 % случаев), чем тяжесть в этой области (в 70 % случаев), достоверно чаще ($p < 0,05$) исчезала на фоне приема омепразола.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать следующее заключение.

1. У пациентов с атрофией СОЖ эрадикационная терапия была малоэффективна: положительный результат достигнут только в 32,8–50,0 % случаев в первые три года наблюдения.
2. При АИГ, ассоциированном с инфекцией *H. pylori*, в первые годы наблюдения (4–6 лет) сывороточный уровень пепсиногена I и гастрин-17 достоверно снижался, возможно, из-за прогрессирования атрофических изменений СОЖ. В последующем, на седьмой – десятый год наблюдения, сывороточные уровни пепсиногена I и гастрин-17 повы-

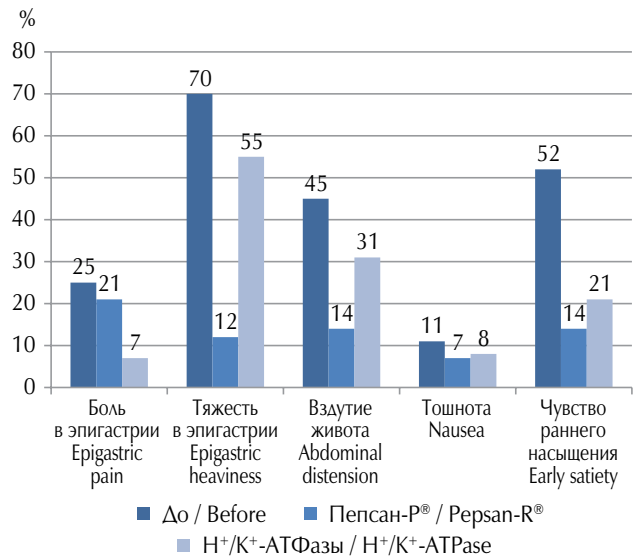


Рис. 6. Динамика симптомов на фоне 14-дневного лечения пациентов с аутоиммунным гастритом омепразолом в дозе 20 мг/сут и препаратом Пепсан-Р®. * $p < 0,05$ по сравнению с пациентами, которые принимали ингибитор H^+/K^+ -АТФазы

Fig. 6. Symptoms dynamics in the patients with autoimmune gastritis receiving 14-days treatment with 20 mg/day omeprazole and Pepsan-R®. * $p < 0,05$ compared to the patients receiving H^+/K^+ -ATPase inhibitors

- шались, что, вероятно, является следствием эрадикационной терапии *H. pylori*, приводящей к уменьшению антральной атрофии.
3. В результате эрадикационной терапии *H. pylori* антитела к париетальным клеткам исчезают у 33,4 % пациентов к десятому году наблюдения.
 4. На фоне приема препарата Пепсан-Р® у пациентов с атрофическим АИГ достоверно ($p < 0,05$) чаще купировались наиболее распространенные симптомы, такие как тяжесть в эпигастрии и вздутие живота, по сравнению с пациентами, принимающими омепразол.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Rusak E, Chobot A, Krzywicka A, Wenzlau J. Antiparietal cell antibodies — diagnostic significance. *Adv Med Sci.* 2016;61(2):175-179. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.12.004>.
2. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):459-62. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.048>.
3. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* 2016;166(13-14):424-430. <https://doi.org/10.1007/s10354-016-0515-5>.

4. Massironi S, Cavalcoli F, Rossi RE, et al. Chronic autoimmune atrophic gastritis associated with primary hyperparathyroidism: a transversal prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):755-61. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-1067>.
5. Notsu T, Adachi K, Mishihiro T, et al. Prevalence of autoimmune gastritis in individuals undergoing medical checkups in Japan. *Intern Med*. 2019;58(13):1817-1823. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2292-18>.
6. Саблина А.О., Гвинтовкина Т.О. Аутоиммунные ассоциации, возможности диагностики и лечения аутоиммунного гастрита // Совершенствование методологии познания в целях развития науки: Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции; июнь 30, 2017; Самара. [Sablina AO, Gvintovkina TO. Autoimmunnnye associacii, vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya avtoimmunnogo gastrita. (Conference proceedings) Sovershenstvovanie metodologii poznaniya v celjah razvitiya nauki; 2017 jun 30; Samara. (In Russ.)]
7. Claeys D, Faller G, Appelmelk BJ, et al. The gastric H⁺/K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*. 1998;115(2):340-7. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70200-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70200-8).
8. Bergman MP, Faller G, D'Elis MM, et al. Gastric automunity. In: Bergman MP, Faller G, D'Elis MM, et al. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter 36.
9. Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;42(3):269-78. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8218-y>.
10. Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, et al. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):821-6. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1343>.
11. Suovaniemi O. State of the art GastroPanel® and Ace-tium® innovations for the unmet need. *Terveyspalvelut*. 2011;3-4:57-59.
12. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and Grading of Gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81. <https://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001>.
13. Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, et al. GastroPanel® biomarker assay: the most comprehensive test for *Helicobacter pylori* infection and its clinical sequelae. A critical review. *Anticancer Res*. 2019;39(3):1091-1104. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13218>.
14. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(8):885-91. <https://doi.org/10.1097/00042737-200308000-00009>.
15. Telaranta-Keerie A, Kara R, Paloheimo L, et al. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: An observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(9):1036-41. <https://doi.org/10.3109/00365521.2010.487918>.
16. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(12):1448-55. <https://doi.org/10.1080/00365520802273025>.
17. Syrjänen K. A Panel of serum biomarkers (GastroPanel®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5133-5144. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11083>.
18. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
19. Денисов Н.А., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфологических изменений слизистой оболочки желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 3. – С. 41–45. [Denisov NL, Ivashkin VT, Lobzin JuV, Golofeevskij VJu. Jefferktivnost' jeradikacii Helicobacter pylori v zavisimosti ot urovnja produkcii sekretornogo immunoglobulina A i morfologicheskikh izmenenij slizistoj obolochki zheludka. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2007;(3):41-45. (In Russ.)]
20. Sherwood PV, Wibawa JI, Atherton JC, et al. Impact of gastric secretion, gastritis, and mucus thickness on gastric transfer of antibiotics in rats. *Gut*. 2002;51(4):490-5. <https://doi.org/10.1136/gut.51.4.490>.
21. Stern AI, Hogan DL, Isenberg JI. A new method for quantification of ion fluxes across in vivo human gastric mucosa: effect of aspirin, acetaminophen, ethanol and hyperosmolar solutions. *Gastroenterology*. 1984;86(1):60-70. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(84\)90590-0](https://doi.org/10.1016/0016-5085(84)90590-0).
22. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г. Возможности антацидов в лечении хронического гастрита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 10. – С. 87–92. [Maev IV, Dicheva DT, Lebedeva EG. Vozmozhnosti antatsidov v lechenii khronicheskogo gastrita. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2010;(10):87-92. (In Russ.)]
23. Asl SM, Sivandzadeh GR. Efficacy of premedication with activated Dimethicone or N-acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2011;17(37):4213-7. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i37.4213>.
24. de la Portilla F, Ynfante I, Fernández A, et al. Improved quality of anorectal endoluminal ultrasonography using emulsion of dimethicone. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10):1436-7. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6765-0>.

♦ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Анастасия Олеговна Саблина / Anastasiya O. Sablina

Тел. / Tel.: +79062502125

<https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>

SPIN-код / SPIN-code: 1044-8392

E-mail: a.o.sablina@mail.ru