



## РОЛЬ АУТОИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

© А.В. Асатуров<sup>1</sup>, С.А. Варзин<sup>1</sup>, Ю.И. Строев<sup>1</sup>, Л.П. Чурилов<sup>1</sup>, В.И. Утехин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Асатуров А.В., Варзин С.А., Строев Ю.И., и др. Роль аутоиммунологической реактивности в патогенезе осложненных форм язвенной болезни у детей и взрослых // Педиатр. – 2018. – Т. 9. – № 6. – С. ??–???. doi: 10.17816/PED96??-??

Поступила: 10.10.2018

Одобрена: 04.12.2018

Принята к печати: 21.12.2018

В России заболеваемость язвенной болезнью не имеет тенденции к снижению, а число ее осложненных форм в последние годы сохраняется на высоком уровне. В обзоре литературы обсуждаются современные взгляды на патогенез язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, включая значение геликобактерной инфекции, данные о коморбидности геликобактериоза с аутоиммунными состояниями, рассматривается роль аутоиммунитета в целом с учетом превалирования парадигмы инфекционной природы ульцерогенеза на сегодняшний день. Разбираются патогенетические особенности и клинико-морфологические проявления язвенной болезни, связанные с применением алюмосодержащих препаратов в свете адьювантных свойств алюминия, а также с нарушениями кальциевого обмена. Специальное внимание уделено детским и подростковым аспектам проблемы. Представления о роли аутоиммунитета при язвенной болезни развиваются с середины 60-х гг. прошлого столетия. Существуют данные о провокации инфекционными факторами и лекарствами выработки аутоантител против ряда антигенов клеток слизистой желудка, в том числе иммуноглобулинов, оказывающих гистаминоподобное действие. Есть сведения о способности *Helicobacter pylori* провоцировать аутоиммунитет к экстрагастральным аутоантigenам, включая рецепторы тромбоцитов, что может быть связано с нарушением гемостаза. Ряд работ *in vitro* не подтвердил стимулирующего действия аутоантител на обкладочные клетки желудка. Скудные и противоречивые данные относительно роли аутоиммунитета и его регуляции/дерегуляции при язвенной болезни подсказывают необходимость дальнейших научных поисков и разработки методов лабораторной диагностики. Необходимо уточнение характера и масштаба протекающих при осложненной язвенной болезни аутоиммунных процессов и особенностей их нейроэндокринной регуляции на фоне современной медикаментозной терапии на примере содержащих алюминий антацидов и антигистаминовых средств. Важно установление корреляционных связей между язвенной болезнью и аутоиммунопатиями.

**Ключевые слова:** язvенная болезнь; язvа желудка; язvа двенадцатиперстной кишки; аутоиммунитет; *Helicobacter pylori*; кальциевый обмен; антациды; алюминий; полигистиологические заболевания.

## THE ROLE OF AUTOIMMUNE REACTIVITY IN PATHOGENESIS OF COMPLICATED FORMS OF PEPTIC ULCER DISEASE IN ADULTS AND CHILDREN

© A.V. Asaturov<sup>1</sup>, S.A. Varzin<sup>1</sup>, Yu.I. Stroev<sup>1</sup>, L.P. Churilov<sup>1</sup>, V.Jo. Utekhin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: Asaturov AV, Varzin SA, Stroev Yul, et al. The Role of autoimmune reactivity in pathogenesis of complicated forms of peptic ulcer disease in adults and children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(6):??-??. doi: 10.17816/PED96??-??

Received: 10.10.2018

Revised: 04.12.2018

Accepted: 21.12.2018

The incidence of peptic ulcer disease does not tend to decrease, and the number of its complicated forms in recent years remains at a high level in Russia. The literature review discusses current views on the pathogenesis of gastric ulcer and duodenal ulcer, including the importance of *Helicobacter pylori* infection, data on the comorbidity of *helicobacteriosis* with other autoimmune conditions, as well as from the position of autoimmunity in general, taking into account the prevalence

of the paradigm of the infectious origin of peptic ulcer pathogenesis to date. The paper analyzes pathogenetic features and clinical/pathomorphological manifestations of peptic ulcer disease associated with the use of aluminum-containing drugs (in view of adjuvant properties of aluminum) as well as the influence of calcium metabolism disorders in peptic ulcer disease. Pediatric and adolescent aspects of the problem are particularly considered. Ideas about the role of autoimmunity in peptic ulcer disease have been developing since the mid 60s of the last century. There is evidence of provocation by infectious factors and drugs that production of autoantibodies against some antigens of gastric mucosal cells, including immunoglobulins, which have a histamine-like effect. There are data on the ability of *Helicobacter pylori* to provoke autoimmunity to extragastric autoantigens, including platelet receptors, which may be associated with impaired hemostasis. A number of *in vitro* studies did not confirm the stimulating effect of autoantibodies on the gastric cells. The meager and contradictory data regarding the role of autoimmunity and its regulation/disregulation in peptic ulcer disease suggest the need for further scientific research and the development of laboratory diagnostic methods. It is necessary to clarify the nature and extent of autoimmune processes occurring in complicated peptic ulcer disease as well as the relations to other autoimmunopathies.

**Keywords:** peptic ulcer disease; gastric ulcer; duodenal ulcer; autoimmunity; *Helicobacter pylori*; calcium metabolism; antacids; aluminum; polyetiological diseases.

Несмотря на улучшение организации и качества оказания медицинской помощи, язвенная болезнь (ЯБ) остается актуальной медико-социальной проблемой. Она является хроническим рецидивирующим полиэтиологическим заболеванием [48], в развитии которого задействованы экзогенные и эндогенные факторы, влияющие на жизнедеятельность слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Язвенная болезнь имеет выраженную тенденцию к рецидивированию, продолжительному и осложненному течению, что может приводить к длительной нетрудоспособности взрослого населения и ранней инвалидизации детского.

На сегодняшний день ЯБ представляет собой одну из важных задач как для гастроэнтерологов, так и для хирургов вследствие широкого распространения и высокой частоты острых осложнений — перфораций и кровотечений (у 25–30 % больных ЯБ в течение 5–10 лет заболевания) [1, 15]. Даже с учетом накопленных знаний об этиологии и патогенезе ЯБ при выявлении определенной роли *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и применении утвержденных Маастрихтским протоколом международных рекомендаций по медикаментозной терапии заболеваемость ЯБ в России не имеет тенденции к снижению, а число ее осложненных форм в последние годы возросло [9, 22]. Так, например, для взрослых характерной особенностью является рецидивирующее течение ЯБ (60–90 % больных), при этом у 50–60 % пациентов возникают перфорация, пенетрация или стеноз привратника [14, 30], а внутреннее кровотечение язвенной этиологии составляет более половины всех геморрагических осложнений заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [7]. ЯБ — немаловажная проблема и в педиатрии, так как нередко она дебютирует очень рано. Стандартизованные исследования позволяют прогнозировать на-

личие в Российской Федерации около 50 тысяч детей, страдающих ЯБ [2, 4]. По данным отечественных авторов, язва желудка или двенадцатиперстной кишки обнаруживается практически у четверти больных молодого возраста, подвергшихся эндоскопии по поводу диспепсических расстройств [12].

К особенностям ЯБ у детей можно отнести короткий анамнез заболевания; клиническое течение с быстро нарастающим язвенным симптомокомплексом; быстрый эффект от терапии; небольшие (до 0,4 см) размеры и малую глубину язвенного дефекта с ограниченными воспалительными изменениями слизистой оболочки желудка и пилородуоденальной области; отсутствие или лишь незначительную деформацию луковицы двенадцатиперстной кишки после рубцевания язвы [10, 21]. Кроме того, ЯБ в детском и подростковом возрасте зачастую протекает латентно или атипично с преобладанием диспепсического синдрома, что при отсутствии ярко выраженных клинических признаков приводит к манифестации заболевания сразу в осложненных формах (около 8,5 % пациентов) [21]. Но в сравнении со взрослыми у детей с осложненным течением ЯБ при соответствующей терапии исход заболевания более благоприятный [39].

Не стоит забывать, что желудочно-кишечный тракт весьма богат соединительной тканью, поэтому в клинике дисплазии соединительной ткани (ДСТ) марфаноидного фенотипа всех возрастов важное место занимает «висцеральный синдром»: птозы и дискинезии органов желудочно-кишечного тракта, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы. Вообще у подростков марфаноидного фенотипа с детства превалируют гастродуодениты, дискинезии желчевыводящих путей, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. Так, по резуль-

татам фиброгастродуоденоскопического (ФГДС) исследования подростков-призывников марфаноидного фенотипа в 93,6 % случаев обнаружена изолированная или сочетанная патология желудочно-кишечного тракта, которую можно расценивать как фенотипические признаки ДСТ марфаноидного фенотипа (хронический гастродуоденит — у 55,3 %, недостаточность кардии желудка — у 26,1 %, дуоденогастральный рефлюкс — у 26,9 %) [20].

Было отмечено, что около 98–99 % лиц различного пола, страдающих аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) с исходом в гипотиреоз, имело комбинацию различных стигм ДСТ марфаноидного фенотипа [13]. Поэтому и картина АИТ, по нашим наблюдениям, богата симптомами со стороны верхнего отдела брюшной полости: диафрагмальными грыжами, рефлюкс-эзофагитами, гастритами и гастро-дуоденитами, ЯБ. В результате ФГДС-обследования у 128 лиц с АИТ в возрасте от 15 до 70 лет (женщин — 108, мужчин — 18) с жалобами на нарушения функций желудочно-кишечного тракта у 74 из них (57,8 %) выявлена *Helicobacter pylori*. Таким образом, ДСТ тесно связана с врожденными аномалиями пищеварительного тракта и их осложнениями, а также с геликобактериозом.

Среди прочего, для пациентов молодого возраста с ЯБ характерны экстрадигестивные изменения: хейлит, ангулиты, торпидная к лечению железодефицитная анемия, не связанная с желудочно-кишечным кровотечением, тромбоцитопеническая пурпуря, нейродермит, крапивница и др. Подобные изменения исследователи часто объясняют иммунологическими нарушениями в организме [52]. Так, при ДСТ уже в раннем детском возрасте наблюдаются вазо- и тромбоцитопатии. Кровоточивость обычно возникает по сосудисто-тромбоконитарному принципу со склонностью к синякам, в основе которой лежит тромбопатия (нарушение первого звена гемостаза) или вазопатия. Повышенная кровоточивость обусловлена низкой продукцией фибронектина — гликопротеина внеклеточного матрикса, участвующего в процессе свертывания крови и в обеспечении путей, по которым мигрируют клетки [20].

Современный этап развития теории ульцерогенеза берет свое начало в 1980-х гг., когда австралийские ученые B. Marshall и J. Warren [53] предложили гипотезу о связи гастритов и язв желудка (двенадцатиперстной кишки) с *H. pylori*, за что им была присуждена Нобелевская премия. После этого сформировалась устойчиво развивавшаяся по сей день парадигма о том, что ЯБ является следствием местного инфекционного процесса, возбудителем которого и считают *H. pylori*. Од-

нако в науке даже нобелевский венец — отнюдь не пропуск в клуб вечных истин. В истории Нобелевских премий по медицине и физиологии уже был случай, когда через несколько лет после вручения премии концепция ее лауреата была полностью опровергнута новыми исследованиями. Что характерно, речь идет как раз об очень близкой ЯБ теме — спироптерозной этиологии рака желудка по Й.Г. Фибигеру и последующем развенчании этой концепции. Не отрицая значимости открытия B. Marshall и J. Warren, следует отметить, что возможна ЯБ, не ассоциированная с *H. pylori*. На смену лапидарной формуле, предложенной в 1989 г. D.Y. Graham [38]: «Нет *H. pylori* — нет и язвенной болезни», G.N. Tytgat в 1995 г. предложил другую гипотезу: «Нет *H. pylori* — нет и *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни», то есть возникновение ЯБ и появление ее рецидивов возможно при отсутствии *H. pylori* [11, 51] и наличии других патогенетических путей ульцерогенеза, так как ЯБ принципиально полиэтиологична.

Одним из причинных факторов в полиэтиологической мозаике ЯБ служит наследственный. В литературе имеются множественные описания случаев так называемого «семейного язвенного синдрома», при котором на протяжении нескольких поколений членам одной семьи достоверно удавалось установить диагноз ЯБ [23]. С учетом генетической детерминанты представляет интерес конкордантная заболеваемость обоих однояйцевых (монозиготных) близнецов ЯБ [16]. Обнаружено, что ее наследственные формы зависят от недостатка  $\alpha$ 1-антитрипсина, гиперпепсиногенемии-1, от увеличения массы обкладочных клеток, особого фенотипа группы крови по системе Lewis, так называемого «несекреторного статуса» (что проявляется отсутствием в слюне агглютиногенов крови), и не в последнюю очередь от наличия некоторых аллелей антигенов гистосовместимости системы HLA, которые контролируют репертуар, точность и силу иммунных ответов, отличающихся у индивидов с разной иммунореактивностью на одни и те же антигены [24, 50]. Указанные выше генетические факторы обозначают лишь повышенный риск развития ЯБ, но не определяют ее неизбежность. Наследственная предрасположенность к ЯБ для своей реализации требует наличия триггерных факторов, к которым можно с равной долей вероятности отнести как дерегуляцию аутоиммунных процессов, так и нейроэндокринные нарушения, в частности хронический стресс, а также внешние агенты, включая *H. pylori* и др. [5, 6, 16].

Вопрос же об аутоиммунных звеньях патогенеза ЯБ впервые был поставлен около полувека назад

отечественными авторами школы А.А. Богомольца [8, 14]. В 80-х гг. ХХ в. венгерские ученые С. Доби и Б. Лёнкеи обнаружили аутоиммунную форму язвенной болезни, связанную с наличием стимулирующих аутоантител против гистаминового рецептора обкладочных клеток при язвах дуоденальной локализации и при гиперацидных гастропатиях [32, 33]. Эти работы имели продолжение, и были идентифицированы аутоантитела против данного рецептора, стимулирующие в культуре человеческих обкладочных клеток ц-АМФ-зависимые процессы кислотной секреции [31, 49]. С позиций патофизиологии можно полагать, что подобные аутоантитела способны формироваться как анти-идиотипы против антител к лекарствам — блокаторам соответствующих рецепторов при антигистаминовой терапии либо за счет аберрантной экспрессии антигенов HLA 2-го класса на клетках желудочной слизистой (где ее в норме быть не должно) под влиянием каких-то иммуностимуляторов — адьювантов или перекрестно реагирующих микробов [25]. Однако в дальнейшем появились противоречавшие этим данным работы, в которых не было обнаружено у пациентов с ЯБ ц-АМФ-зависимого эффекта иммуноглобулинов на клетки желудка *in vitro* [29].

С открытием в этиологии ЯБ роли *Helicobacter pylori* идеи изучения аутоиммунных механизмов ЯБ ушли «в тень» господствующих разработок в направлении антибактериальной терапии [33]. На сегодня, несмотря на достоверно установленное наличие аутоиммунных компонентов в патогенезе ЯБ, имеются лишь единичные сведения об уровне противожелудочных аутоантител и их влиянии на развитие осложнений ЯБ [8, 14, 26]. Например, существуют данные о нарушении иммунной реактивности при ЯБ и возможном аутоиммунном патогенезе ряда ее проявлений и осложнений. Так, при инфицированности *Helicobacter pylori* имеет место перекрестный аутоиммунный ответ, поскольку эпитопы человеческого белка теплового шока HSP60 и эпитопы *Helicobacter pylori* (у которого это иммунодоминантный антиген) частично совпадают [43]. Следует принимать во внимание установленную эпидемиологически коморбидность ЯБ на фоне геликобактериоза с такими аутоиммунными или имеющими аутоиммунные компоненты патогенеза заболеваниями, как анемия Аддисона–Бирмера, АИТ, ревматоидный артрит, ДСТ, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпуря. В последнем случае доказана провокация бактериальными антигенами ИЛ-17-зависимого аутоиммунного ответа против кровяных пластинок и восстановление количества

тромбоцитов после эрадикации геликобактериоза [42, 47].

Имеются данные о структурном сходстве гликопротеинового рецептора на мембране тромбоцитов GPIa с белком тиреоцитов ТАВР, который служит мишенью для антитиреоидных антител. Было обнаружено, что подавляющее большинство (95 %) не леченных тиреоидными гормонами лиц с АИТ и гипотиреозом имели антитела к кровяным пластинкам. Диагностически значимый титр антител был выявлен у 16 % обследованных, что сопровождалось относительным снижением числа тромбоцитов в единице объема крови по сравнению с эутиреозом. При этом чем выше был уровень пролактина, тем более мощное действие он оказывал на стимуляцию аутоиммунитета, что вызывало нарастание титра антитромбоцитарных аутоантител. На сегодняшний день можно определенно говорить о наличии взаимосвязи между АИТ и состоянием тромбоцитарного звена гемостаза. Это позволяет рассматривать антитромбоцитарные аутоантитела в качестве возможного патогенетического фактора, опосредующего нарушение функции тромбоцитов при АИТ с нарушениями гемостаза, в том числе и при его комбинации с ЯБ [3].

Все это делает актуальными поиски причинно-следственных связей между перечисленными формами патологии и, вероятно, позволит раскрыть некоторые аспекты патогенеза развития осложнений ЯБ, в частности язвенного кровотечения [19, 28, 45]. Это осложнение, по нашей гипотезе, может быть связано с аутоиммунными нарушениями тромбообразования.

Кроме того, многие пациенты с ЯБ и с предъявленными формами патологии употребляют (зачастую даже без врачебного предписания и контроля) алюмосодержащие антациды. Несомненно, антацидная терапия способствует облегчению симптомов и заживлению дефектов при ЯБ. Но каков истинный механизм этих саногенных эффектов и какими побочными явлениями это может сопровождаться? Последние исследования указывают на то, что алюминий и его гидроокись — доказанные сильные адьюванты, способные стимулировать самые разные аутоиммунные процессы у человека и провоцировать системный аутоиммунно-воспалительный синдром [27]. Представляется интересным изучение алюмосодержащих антацидов как одного из триггерных факторов в мозаике аутоиммунного ответа организма при ЯБ, учитывая доказанное всасывание алюминия при пероральном употреблении, а также его адьюvantную роль и нейротоксичность [35, 36, 41]. При этом аутоиммунные процессы при ЯБ не обязательно исключительно

патогенны: в отношении некоторых других форм патологии (например, нарушений мозгового кровообращения) ранее указывалось не только на патогенную, но и на саногенную роль аутоиммунитета [44].

Не стоит забывать, что иммунная система функционирует в рамках нейроиммунноэндокринного аппарата, при регуляторном участии не только собственно продуктов иммунного ответа (антител, цитокинов), но и гормонов. Имеются данные о связи болевого синдрома при язвенной болезни с нарушениями обмена кальция и регулирующих его факторов (кальцитонин, паратгормон, витамин D). Придерживаясь спастико-гипокальциемической гипотезы болевого синдрома при ЯБ, мы предположили наличие у кальцитонина и родственных ему пептидов протективного эффекта при ЯБ и ее осложнениях [18, 33], что затем нашло косвенное подтверждение в литературе [34]. Кальцитонин применялся в экспериментальной терапии ЯБ еще в конце 80-х гг. прошлого века [40], но затем интерес к этому направлению ослабел вследствие всеобщего доминирования в лечении ЯБ антибактериальной терапии. В то же время дисфункция витамин-D-зависимых процессов и связанные с ней отклонения в кальций-фосфорном обмене обнаруживаются при широком круге аутоиммунных заболеваний [17, 33, 46]. Более того, под контролем витамина D, стимулирующего противоинфекционный и сдерживающего аутореактивный иммунитет, находится синтез ряда кальций-связывающих белков, что позволяет усматривать в нем регулятор процессов тромбообразования, в частности при аутоиммунных тромбогеморрагических нарушениях [37].

## ВЫВОДЫ

Скудные и противоречивые данные относительно роли аутоиммунитета и его регуляции/дерегуляции при язвенной болезни подсказывают необходимость дальнейших научных поисков и разработки методов лабораторной диагностики. Необходимо уточнение характера и масштаба протекающих при осложненной язвенной болезни аутоиммунных процессов и особенностей их нейроэндокринной регуляции на фоне современной медикаментозной терапии на примере содержащих алюминий антацидов и антигистаминовых средств. Важно установление корреляционных связей между язвенной болезнью и аутоиммунными заболеваниями, определение аутоиммунного статуса организма при осложненных формах язвенной болезни в контексте вероятности и тяжести ее осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов применительно к данной публикации. Они внесли равный вклад в написание статьи.

*Работа поддержанна грантом Правительства Российской Федерации, договор 14.W03.31.0009.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афендулов С.А., Журавлев Г.Ю., Смирнов А.Д. Стратегия хирургического лечения язвенной болезни // Хирургия. – 2006. – № 5. – С. 26–30. [Afendulov SA, Zhuravlev GY, Smirnov AD. Strategiya khirurgicheskogo lecheniya yazvennoy bolezni. *Khirurgiya*. 2006;(5):26-30. (In Russ.)]
2. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – № 3. – С. 12–18. [Baranov AA. Scientific and organizational priorities in pediatric gastroenterology. *Pediatriia*. 2002;81(3):12-18. (In Russ.)]
3. Баранов Д.З., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Тромбоцитарные показатели у гипотиреоидных больных аутоиммунным тиреоидитом, леченных и не леченных левотироксином // Клиническая патофизиология. – 2015. – № 4. – С. 34–41. [Baranov DZ, Stroev YI, Churilov LP. Platelet characteristics in hypothyroid patients with autoimmune thyroiditis before and after treatment with levothyroxine©. *Clinical pathophysiology*. 2015;(4):34-41. (In Russ.)]
4. Гастроэнтерология детского возраста: практическое руководство по детским болезням / Под ред. С.В. Бельмера, А.И. Хавкина. – М.: Медпрактика-М, 2003. [Gastroenterologiya detskogo vozrasta: prakticheskoe rukovodstvo po detskim boleznyam. Ed. by S.V. Bel'mer, A.I. Khavkin. Moscow: Medpraktika-M; 2003. (In Russ.)]
5. Варзин С.А., Даев Е.В. Кислотность желудочного сока у больных язвой двенадцатиперстной кишки с различными группами крови системы АВ0, подвергшихся хирургическому лечению // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2006. – № 4. – С. 78–87. [Varzin SA, Daev EV. Acidity and blood groups of system ABO by patient with duodenal ulcer. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta ser. 11, Meditsina*. 2006;(4):78-87. (In Russ.)]
6. Горбатовский Я.А., Ешева Л.А., Филимонов С.Н. Генетические маркеры у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8. – № 4. – С. 24–27. [Gorbatovskiy YA, Esheva LA, Filimonov SN. Geneticheskie markery u bol'nykh yazvennoy boleznyu dvenadtsatiperstnoy kishki. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. *Russian*

- journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 1998;8(4):24-27. (In Russ.)]
7. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуodenальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Gostishchev VK, Evseev MA. Gastroduodenal'nye krovotecheniya yazvennoy etiologii (patogenez, diagnostika, lechenie): Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)]
  8. Гриншпун О.Я. Иммунные факторы в патогенезе и клинике язвенной болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1965. [Grinshpun OY. Immunnye faktory v patogeneze i klinike yazvennoy bolezni. [dissertation] Leningrad; 1965. (In Russ.)]
  9. Дудникова Э.В. Язвенная болезнь у детей и подростков // Южно-Российский медицинский журнал. – 2001. – № 1–2. – С. 22–26. [Dudnikova EV. Yazvennaya bolezn' u detey i podrostkov. *Yuzhno-Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2001;(1-2):22-26. (In Russ.)]
  10. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта. – М.: М-Вести, 2001. [Kratkoe rukovodstvo po gastroenterologii. Ed. by V.T. Ivashkin, F.I. Komarov, S.I. Rappoport. Moscow: M-Vesti; 2001. (In Russ.)]
  11. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5. – № 4. – С. 569–571. [Islamova EA. Age Features of Peptic and Duodenal Ulcer Disease. *Saratov journal of medical scientific research.* 2009;5(4):569-571. (In Russ.)]
  12. Лапина Т.Л. Лечение эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 9. – С. 602–607. [Lapina TL. Lechenie erozivno-yazvennykh porazheniy zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. *Ross Med Zh.* 2001;(9):602-607. (In Russ.)]
  13. Муджикова О.М., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2009. – № 2. – С. 3–25. [Mudzhikova OM, Stroev YI, Churilov LP. Connective Tissue, Somatotype and Thyroid Gland. *Meditina.* 2009;(2):3-25. (In Russ.)]
  14. Мышкин К.И., Франкфурт Л.А., Попова В.Ф. Автоиммунные процессы при язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1971. – № 11. – С. 72–75. [Myshkin KI, Frankfurt LA, Popova VF. Autoimmunnye protsessy pri yazvennoy bolezni. *Klin Med (Mosk).* 1971;(11):72-75. (In Russ.)]
  15. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Варианты симптома боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82. – № 7. – С. 40–43. [Pimanov SI, Makarenko EV. The type of pain in duodenal peptic ulcer. *Klin Med (Mosk).* 2004;82(7):40-43. (In Russ.)]
  16. Сапроненков П.М. Антигены HLA у монозиготных близнецов, конкордантных по аппендициту и осложненной дуоденальной язве // Клиническая медицина. – 1990. – Т. 68. – № 6. – С. 128–129. [Sapronenkov PM. Antigeny HLA u monozigotnykh bliznetsov, konkordantnykh po appenditsitu i oslozhnennoy duodenal'noy yazve. *Klin Med (Mosk).* 1990;68(6):128-129. (In Russ.)]
  17. Строев Ю.И., Соболевская П.А., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D<sub>3</sub> в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 39–42. [Stroev YI, Sobolevskaya PA, Churilov LP, Utekhin VI. The role of hypocalcemia and vitamin D<sub>3</sub> in pathogenesis of phobias in chronic autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2017;8(4):39-42. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PED8439-42.
  18. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Язвенные боли: кислота или спазм? Избранные вопросы неотложной хирургической и терапевтической гастроэнтерологии // Сборник тезисов научно-практической конференции гастроэнтерологов и хирургов; Санкт-Петербург, 25–26 марта 2013 г. – СПб.: СПбГМУ им. И.П. Павлова, 2013. – С. 214–220. [Stroev YI, Churilov LP. Yazvennye boli: kislota ili spazm? Izbrannye voprosy neotlozhnoy khirurgicheskoy i terapevicheskoy gastroenterologii. In: Proceedings of the scientific and practical conference of gastroenterologists and surgeons; Saint Petersburg, 25-26 March 2013. Saint Petersburg: SPbGMU im. I.P. Pavlova; 2013. P. 214-220. (In Russ.)]
  19. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Варзин С.А. Клинико-патофизиологические размышления о болевом синдроме при язвенной болезни // Медицина. XXI век. – 2009. – № 14. – С. 46–53. [Stroev YI, Churilov LP, Varzin SA. Kliniko-patofiziologicheskie razmyshleniya o bolevom sindrome pri yazvennoy bolezni. *Meditina. XXI vek.* 2009;(14):46-53. (In Russ.)]
  20. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей / Под ред. Ю.И. Строева, Л.П. Чурилова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. [Sistemnaya patologiya soedinitel'noy tkani. Rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by Y.I. Stroev, L.P. Churilov. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2014. (In Russ.)]
  21. Филимонов Р.М. Подростковая гастроэнтерология: Руководство для врачей. – М.: МИА, 2008. [Filimonov RM. Podrostkovaya gastroenterologiya: Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: MIA; 2008. (In Russ.)]
  22. Цветкова Л.Н., Мельникова И.Ю., Бельмер С.В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Национальное руководство «Педиатрия». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Tsvetkova LN, Mel'nikova IY, Bel'mer CB. Yazvennaya bolezn' zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u detey. Natsional'noe

- руководство "Педиатрия". Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
23. Циммерман Я.С., Зекцер М.А. О семейной предрасположенности к язвенной болезни // Клиническая медицина. – 1968. – Т. 46. – № 7. – С. 77–80. [Tsimmerman YS, Zektser MA. O semeynoy predraspolozhennosti k yazvennoy bolezni. *Klin Med (Mosk)*. 1968;46(7):77-80. (In Russ.)]
24. Циммерман Я.С., Оносова Е.А., Циммерман И.Я. Изучение генетических маркеров язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. – 1989. – Т. 67. – № 5. – С. 73–77. [Tsimmerman YS, Onosova EA, Tsimmerman IY. Izuchenie geneticheskikh markerov yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki. *Klin Med (Mosk)*. 1989;67(5):73-77. (In Russ.)]
25. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы: Учебное пособие. – СПб.: Фолиант, 2015. [Churilov LP, Vasil'ev AG. Patofiziologiya immunnoy sistemy. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: Foliant; 2015. (In Russ.)]
26. Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Калюжный А.И. Иммунологические аспекты прогнозирования течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 468–471. [Shapkin YG, Chalyk YV, Kalyuzhnyy AI. Immunologic aspects of the prognosis of the ulcer of the stomach and duodenum development, complicated by bleeding. *Saratov journal of medical scientific research*. 2010;6(2):468-471. (In Russ.)]
27. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / Под ред. И. Шенфельда, П.Л. Мерони, Л.П. Чурилова. – СПб.: Медкнига-ЭЛБИ, 2017. [Rukovodstvo po autoimmunnym zabolевaniyam dlya vrachey obshchey praktiki. Ed. by Y. Shoenfeld, P.L. Meroni, L.P. Churilov. Saint Petersburg: Medkniga-ELBI; 2017. (In Russ.)]
28. Шумихин А.В., Туев А.В., Желобов В.Г., Хлынова О.В. Иммунная тромбоцитопения, ассоциированная с инфекцией *Helicobacter pylori*: патогенез, диагностика и лечение // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27. – № 6. – С. 13–18. [Shumikhin AV, Tuev AV, Zhelobov VG, Khlyanova OV. Immunnaya trombotsitopeniya, assotsiirovannaya s infektsiei *Helicobacter pylori*: patogenez, diagnostika i lechenie. *Permskii meditsinskii zhurnal*. 2010;27(6):13-18. (In Russ.)]
29. Bergmann C, Sarem-Aslani A, Ratge D, et al. Inadequate response to H2-receptor antagonists. Absence of parietal cell cAMP-stimulating autoantibodies. *Dig Dis Sci*. 1995;40(12):2678-2683. doi: 10.1007/BF02220460.
30. Carr CS, Ling KD, Boulos P, Singer M. Randomised trial of safety and efficacy of immediate postoperative enteral feeding in patients undergoing gastrointestinal resection. *BMJ*. 1996;312(7035):869-871. doi: 10.1136/bmj.312.7035.869.
31. De Lazzari F, Mirakian R, Hammond L, et al. Gastric cell c-AMP stimulating autoantibodies in duodenal ulcer disease. *Gut*. 1988;29(1):94-100. doi: 10.1136/gut.29.1.94.
32. Dobi S, Gasztolyi G, Lenkey B. Immunoglobulin-stimulated superacidity in duodenal ulcer. *Acta Med Acad Sci Hung*. 1980;37(1):51-58.
33. Dobi S, Lenkey B. Role of a secretagogue immunoglobulin in gastric acid secretion. *Acta Physiol Acad Sci Hung*. 1982;60(1-2):9-25.
34. Evangelista S. Role of calcitonin gene-related Peptide in gastric mucosal defence and healing. *Curr Pharm Des*. 2009;15(30):3571-3576. doi: 10.2174/138161209789207024.
35. Exley C. What is the risk of aluminium as a neurotoxin? *Expert Rev Neurother*. 2014;14(6):589-591. doi: 10.1586/14737175.2014.915745.
36. Exley C, Burgess E, Day JP, et al. Aluminum toxicokinetics. *J Toxicol Environ Health*. 1996;48(6):569-584. doi: 10.1080/009841096161078.
37. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Herrera EA, Galvez-Romero JL, et al. The anti-thrombotic effects of vitamin D and their possible relationship with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2018;27(14):2181-2189. doi: 10.1177/0961203318801520.
38. Graham DY, Evans DG, Evans DJ, Jr. *Campylobacter pylori*. The organism and its clinical relevance. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11 Suppl 1: S43-48.
39. Hua MC, Kong MS, Lai MW, Luo CC. Perforated peptic ulcer in children: a 20-year experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(1):71-74. doi: 10.1097/MPG.0b013e31804069cc.
40. Janke A, Badurski J, Stasiewicz J, et al. Calcitonin versus cimetidine or De-Nol in gastric ulcer treatment. An endoscopically controlled trial. *Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr*. 1988;48(5):239-243.
41. Jeffery EH, Abreo K, Burgess E, et al. Systemic aluminum toxicity: effects on bone, hematopoietic tissue, and kidney. *J Toxicol Environ Health*. 1996;48(6):649-65. doi: 10.1080/009841096161122.
42. Kim TH, Cheung DY. *Helicobacter pylori* Eradication, a Gordian Knot for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura? *Gut Liver*. 2016;10(3):323-324. doi: 10.5009/gnl16095.
43. Matsuura E, Kobayashi K, Lopez LR. Preventing autoimmune and infection triggered atherosclerosis for an enduring healthful lifestyle. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):214-222. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.008.

44. Poletaev AB, Abrosimova AA, Sokolov MA, et al. Dialectics and implications of natural neurotropic auto-antibodies in neurological disease and rehabilitation. *Clin Dev Immunol.* 2004;11(2):151-156.
45. Reid J, Taylor TV, Holt S, Heading RC. Benign gastric ulceration in pernicious anemia. *Dig Dis Sci.* 1980;25(2):148-149. doi: 10.1007/BF01308315.
46. Rosen Y, Daich J, Soliman I, et al. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(6):439-447. doi: 10.3109/03009742.2016.1151072.
47. Saeki Y, Ishihara K. Infection-immunity liaison: pathogen-driven autoimmune-mimicry (PDAIM). *Autoimmun Rev.* 2014;13(10):1064-1069. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.024.
48. Shay H, Sun DCH. Etiology and Pathology of Gastric and Duodenal Ulcer. In: Boskus HL. *Gastroenterology.* Vol. 1. London-Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1968.
49. Song YH, Mardh S. The occurrence of gastric and duodenal auto-antibodies in peptic ulcer disease. *Acta Physiol Scand.* 1989;137(4):535-539. doi: 10.1111/j.1748-1716.1989.tb08790.x.
50. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Genetic and life-style determinants of peptic ulcer. A study of 3387 men aged 54 to 74 years: The Copenhagen Male Study. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(1):12-17. doi: 10.1080/00365529950172763.
51. Tytgat GN. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9(1):39-42. doi: 10.1111/j.1365-2036.1995.tb00782.x.
52. Uter W, Stock C, Pfahlberg A, et al. Association between infections and signs and symptoms of "atopic" hypersensitivity – results of a cross-sectional survey among first-year university students in Germany and Spain. *Allergy.* 2003;58(7):580-584. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00102.x.
53. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1(8390):1311-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91816-6.

#### ◆ Информация об авторах

**Артем Вартанович Асатуров** – аспирант, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: asaturov@bk.ru.

**Сергей Александрович Варзин** – д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской хирургии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: drvarzin@mail.ru.

**Юрий Иванович Стroeев** – канд. мед. наук, профессор, кафедра патологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

**Леонид Павлович Чурилов** – канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра патологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: elpach@mail.ru.

**Владимир Иосифович Утехин** – канд. мед. наук, доцент, заведующий, кафедра патологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; канд. мед. наук, доцент, кафедра патофизиологии с курсом иммунопатологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: utekhin44@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

**Artyom V. Asaturov** – Postgraduate Student, Department of Surgery. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: asaturov@bk.ru.

**Sergei A. Varzin** – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Surgery. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: drvarzin@mail.ru.

**Yuri I. Stroeov** – MD, PhD, Professor, Department of Pathology. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: svetlanastroeva@mail.ru.

**Leonid P. Churilov** – MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Pathology. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: elpach@mail.ru.

**Vladimir Jo. Utekhin** – M.D., PhD, Associate Professor, Department of Pathology. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; M.D., PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology and Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia E-mail: utekhin44@mail.ru.