ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616.33-002.27

МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ И ВИТАМИННЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Абдурагимова Лейла Закировна[1], Белоглазова Ольга Александровна[1], Хлынова Регина Игоревна[1,3], Хлынов Игорь Борисович[1,2]
[1]Кафедра госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
[2]ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7»
[3]Медицинский центр «Кволити Мед»
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Аутоиммунный гастрит приводит к нарушению метаболизма различных витаминов и микроэлементов, частота встречаемости дефицита которых у данной категории пациентов изучена недостаточно. Согласно актуальным международным данным, распространенность АГ - 2-12 % случаев хронического гастрита**. Цель исследования –** анализ в группах сравнения уровней железа, цинка, цианокобаламина, фолиевой кислоты и витамина D сыворотки крови пациентов с АГ и лиц, не имеющих заболеваний органов пищеварения. **Материал и методы.** Проведено когортное неинтервенционное сравнительное исследование, проанализированы данные пациентов с аутоиммунным гастритом с 2022 по 2024 годы. Группу сравнения составили пациенты, проходящие диспансерное наблюдение и не имеющие хронических заболеваний органов пищеварения. Статистическая обработка результатов проводилась в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Результат оценки межгрупповых различий принимался как статистически значимый при p <0,05. **Результаты.** При анализе лабораторных данных выявлено, что в основной группе средние уровни железа, цинка (ОР 8,036; 95% ДИ: 1,06–61,22; $\chi2$=6,122, p=0,014) и цианокобаламина сыворотки крови (ОР 4,167; 95% ДИ: 1,27–13,66; $\chi2$=7,082, p=0,008) достоверно ниже, чем в группе сравнения. **Обсуждение.** Нарушение метаболизма железа при аутоиммунном атрофическом гастрите вызвано изменением превращения Fe^{3+} в Fe^{2+}, что связано с гипоацидностью. Механизм дефицита цинка при атрофии СОЖ ассоциирован со снижением продукции соляной кислоты, что замедляет высвобождение его из связанной формы в продуктах питания. Что касается цианокобаламина, при атрофии внутреннего фактора обкладочными клетками вырабатывается недостаточно, фактор Касла не способен связываться с В12, поэтому последний проходит транзитом и не всасывается в кишечнике или всасывается незначительно. **Выводы.** Оценены показатели микроэлементного и витаминного статуса у пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом. Продемонстрированы достоверно более низкие уровни железа, цинка и цианокобаламина сыворотки крови у больных аутоиммунным гастритом по сравнению с пациентами, не имеющими заболеваний органов пищеварения, p<0,05.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, атрофия слизистой оболочки желудка, железо, цинк, цианокобаламин, фолиевая кислота, витамин D.

MICROELEMENT AND VITAMIN STATUS OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNIC ATROPHIC GASTRITIS

Abduragimova Leila Zakirovna[1], Beloglazova Olga Aleksandrovna[1], Khlynova Regina Igorevna[1,3], Khlynov Igor Borisovich[1,2]
[1]Department of Hospital Therapy Ural State Medical University
[2]Central City Hospital № 7
[3]Medical Centre “Quolity Med’”
Ekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Autoimmune gastritis (AG) leads to metabolic disorders of various vitamins and microelements, the frequency of their deficiency in this category of patients is insufficiently studied. According to current international data, the prevalence of AG is 2-12 % of chronic gastritis cases. **The aim of the study is** to analyse the levels of iron, zinc, cyanocobalamin, folic acid and vitamin D in blood serum of patients with AH and individuals without digestive diseases in comparison groups. **Material and Methods**. A cohort non-interventional comparative study was conducted, data of patients with autoimmune gastritis from 2022 to 2024 were analysed. The comparison group consisted of patients undergoing dispensary observation and without chronic diseases of the digestive organs. Statistical processing of the results was performed in Statistica 10.0 software package (StatSoft Inc.). The result of evaluation of intergroup differences was accepted as statistically significant at p <0.05. **Results**. Analysis of laboratory data revealed that the mean levels of iron, zinc (OR 8.036; 95% CI: 1.06-61.22; $\chi2$=6.122, p=0.014) and serum cyanocobalamin (OR 4.167; 95% CI: 1.27-13.66; $\chi2$=7.082, p=0.008) were significantly lower in the main group than in the comparison group.**Discussion**. The

disorder of iron metabolism in autoimmune atrophic gastritis is caused by an alteration in the conversion of Fe^{3+} to Fe^{2+}, which is associated with hypoacidity. The mechanism of zinc deficiency atrophy is associated with a decrease in hydrochloric acid production, which slows its release from its bound form in foods. As for cyanocobalamin, in atrophy the intrinsic factor is produced insufficiently by the lining cells, the Castle factor is not able to bind to B12, so the latter is transited and is not absorbed in the intestine or is absorbed insignificantly. **Conclusions**. The indicators of microelement and vitamin status in patients with autoimmune atrophic gastritis have been evaluated. Significantly lower levels of iron, zinc and serum cyanocobalamin were demonstrated in patients with autoimmune gastritis compared to patients without digestive diseases, $p<0.05$.
Keywords: autoimmune gastritis, gastric mucosa atrophy, iron, zinc, cyanocobalamin, folic acid, vitamin D.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный гастрит (АГ) приводит к нарушению метаболизма различных витаминов и микроэлементов, частота встречаемости дефицита которых у данной категории пациентов изучена недостаточно. Согласно актуальным международным данным распространенность АГ - 2-12 % случаев хронического гастрита, в основе патогенеза - формирование аутоантител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла, что является причиной развития атрофических изменений в слизистой оболочке желудка (СОЖ) вследствие иммунного воспаления и драматически повышает риск развития карциноида и аденокарциномы желудка [1]. Получение новых отечественных данных о косвенных лабораторных признаках АГ позволит оптимизировать диагностику и повысить выявляемость данного заболевания, крайне актуального к изучению ввиду высокого злокачественного потенциала.

Всасывание железа происходит благодаря DMT-белкам, которые находятся на поверхности энтероцитов и функционируют без затрат энергии. В процессе переваривания двухвалентное железо, которое может окисляться до трехвалентного под действием соляной кислоты, в щелочной среде двенадцатиперстной кишки восстанавливается обратно в двухвалентное состояние с помощью белка феррередуктазы на мембране энтероцита. Секреция соляной кислоты клетками СОЖ играет важную роль в биодоступности негемового железа из пищи - высокая концентрация ионов водорода создает конкуренцию за связывание металлов в пищевых компонентах. Кроме того, ионы железа остаются растворимыми только при низком pH, что способствует их всасыванию в тонком кишечнике [2].

Цинк содержится, примерно, в 10% белков организма. Он является составной частью многих ферментов - алкогольдегидрогеназы, обеспечивающей метаболизм этанола и других спиртов; лактатдегидрогеназы, участвующей в метаболизме молочной кислоты; карбоангидразы, образующей угольную кислоту из CO_2 и H_2O; щелочной фосфатазы, гидролизующей фосфорные эфиры различных соединений; α_2-макроглобулина, антипротеазного белка крови и карбоксипептидазы. Цинку принадлежит важная роль в синтезе белка и нуклеиновых кислот, он необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК и рибосом, участвует в процессе деления клеток и работе мембран [7]. Активно исследуется влияние цинка на развитие аутоиммунных заболеваний: он является эссенциальным микроэлементом, играющим ключевую роль в поддержании иммунной системы благодаря своим антиоксидантным и иммуномодулирующим свойствам, снижает образование активных форм кислорода при оксидативном стрессе [3].

Цианокобаламин синтезируется бактериями кишечника и хранится в печени в виде депо запасом на 5–10 лет. В желудке пепсин и соляная кислота расщепляют животные белки, высвобождая кобаламин, связывается с R-белком, вырабатываемым клетками желудка. Внутренний фактор Касла соединяется с кобаламином лишь после отделения R-протеина от него в двенадцатиперстной кишке. Комплекс «кобаламин-внутренний фактор» достигает дистальных отделов тонкой кишки, где взаимодействует с рецептором на энтероцитах, позволяя витамину B_{12} попасть в клетки. Около 1–5% кобаламина всасывается также путем пассивной диффузии [4].

Фолиевая кислота (ФК, витамин B9) содержится в растительных продуктах, мясе, печени, желтках яиц. Активно синтезируется кишечной микрофлорой. Попадая с пищей, ФК всасывается в тонком кишечнике, транспортируется белками переносчиками в печень и там

метаболизируется до тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК) или запасается в виде неметилированных полиглутаматов, что позволяет долговременно поддерживать уровень фолатов в крови [5]. Химическая формула ФК содержит птеридин, парааминобензойную кислоту, глутамат. В организме основная, активная форма фолиевой кислоты – ТГФК, непосредственная функция которой является перенос одноуглеродных фрагментов, которые присоединяются к атомам N^5 или N^{10}, таким образом участвуя в синтезе пуриновых нуклеотидов, синтезе ДНК, обмене аминокислот. В клетке N^5-метил-ТГФК образуется в необратимой реакции из N^5, N^{10}-метилен-ТГФК. При этом единственным способом получить свободную ТГФК для других клеточных нужд является реакция превращения гомоцистеина в метионин. При дефиците витамина B_{12} эта реакция нарушается и возникает внутриклеточный дефицит витамина B_9, хотя и в клетке и в крови его (в виде метил-ТГФК) может быть много. Такое явление получило название «ловушка для фолата».

Витамин D образуется в коже под влиянием спектра солнечного света или поступает с пищей, затем происходит цепь метаболических процессов с образованием активных метаболитов витамина D, которые совместно с паратиреоидным гормоном и кальцитонином обеспечивают регуляцию обмена кальция и фосфатов — так называемое классическое действие витамина D. Кроме того, согласно последним данным, витамин D участвует в механизмах иммунологического действия, а его дефицит ассоциирован с риском развития инфекционных, сердечно-сосудистых, хронических воспалительных, аутоимунных заболеваний, неопластических процессах. Важно отметить, что пищевые формы витамина всасываются в кишечнике только при участии желчных кислот, играющих непосредственную роль в образовании мицелл – наночастиц с «жировой начинкой» с растворенным внутри витамином [6].

Цель исследования – сравнительный анализ уровней железа, цинка, цианокобаламина, фолиевой кислоты и витамина D сыворотки крови пациентов с АГ и у лиц, не имеющих заболеваний органов пищеварения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках создания и ведения регистра больных АГ на базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России проведено когортное неинтервенционное сравнительное исследование, проанализированы данные пациентов с аутоиммунным гастритом, проходивших обследование в период с сентября 2022 года по сентябрь 2024 года в объеме: эзофагогастродуоденоскопия с биопсией СОЖ по OLGA, ИФА крови на сывороточные концентрации антител к внутреннему фактору Касла и к париетальным клеткам, общий анализ крови, анализ сыворотки крови на уровни железа, цинка, цианокобаламина, фолиевой кислоты и витамина D. Группу сравнения составили пациенты, проходящие диспансерное наблюдение и не имеющие хронических заболеваний органов пищеварения.

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет, для контрольной группы - диагноз АГ, верифицированный на основании клинической картины, серологических и морфологических данных.

Критерии не включения: наличие противопоказаний для эзофагогастродуоденоскопии; обострения сопутствующих заболеваний или острые заболевания, имеющие место в предшествующие 14 дней до включения в исследование; тяжелая сопутствующая соматическая патология, сопровождающаяся декомпенсацией их функции; состояния и заболевания, приводящие к анемии: аномальные маточные кровотечения и полименорея, вызванные внутриматочной патологией (полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, миома матки, аденомиоз), донорство крови, глистные инвазии, кровопотеря из желудочно-кишечного тракта, мальабсорбция, целиакия, веганство, вегетарианство; положительные результаты обследований на маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекцию; беременность, период грудного вскармливания; анамнестические сведения о злоупотреблении и/или зависимости от психоактивных веществ и /или алкоголя; злокачественные новообразования в анамнезе и на момент включения в исследование.

Статистическая обработка результатов проводилась в программном пакете Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Использовались количественные (дискретные и непрерывные) и качественные (категориальные и номинальные) данные, представленные в виде абсолютных чисел (n) и относительных частот (%) с использованием анализа вариационного ряда, расчета в качестве средней статистической характеристики непараметрических данных медианы (Me) с учетом половины интерквартильного размаха (IQR); в качестве средней статистической характеристики параметрических данных – средней арифметической величины (M) и средней ошибки среднего арифметического (m). Для сравнения лабораторных данных использовался коэффициент корреляции Спирмена, поскольку в тесте Шапиро-Уилка был установлен непараметрический характер данных. Частоты распределения параметров оценивались с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона ($\chi 2$), определялось влияние исследуемых признаков по показателю относительного риска (ОР) в пределах 95% доверительного интервала (ДИ). Результат оценки межгрупповых различий принимался как статистически значимый при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основную группу составили 56 пациентов, 20 (35,7%) мужчин, 36 (64,3%) женщин в возрасте 64±8,9 лет. У всех пациентов диагноз АГ верифицирован на основании морфологических данных, из них у 52 (92,9%) – на основании серологических и морфологических данных. У 13 (23,2%) человек гастрит был также ассоциирован с инфекцией *Helicobacter pylor*i, то есть атрофические изменения СОЖ имели смешанный генез - как постхеликобактерный, так и аутоиммунный.

В группу сравнения вошли 50 пациентов, 20 (40,0%) мужчин, 30 (60,0%) женщин в возрасте 67±4,8 лет, группы сравнимы по полу и возрасту.

Распределение атрофии СОЖ по стадиям среди пациентов основной группы представлено на рисунке 1, анализируемые лабораторные данные пациентов основной группы и группы сравнения - в таблице 1.

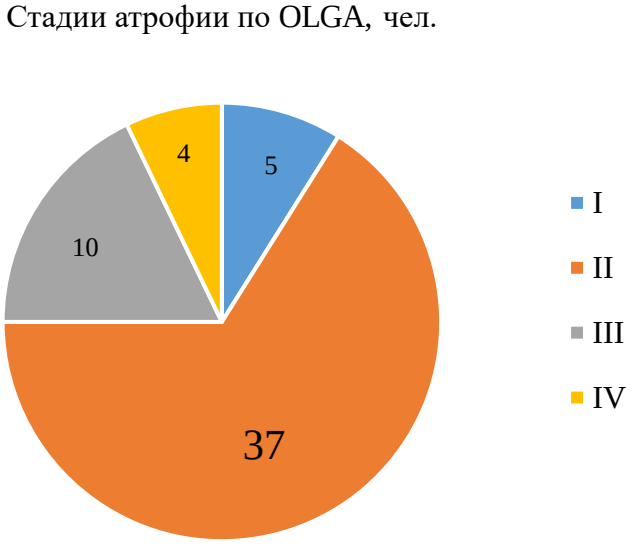

Рис. 1. Стадии гастрита по OLGA у пациентов основной группы, %

Таблица 1.

Лабораторные данные пациентов основной группы и группы сравнения, M±m

Показатели	Основная группа, n=56 (1)	Группа сравнения, n=50 (2)	$p_{1,2}$
Железо сыворотки, мкмоль/л	15,6±6,9	25,7±5,7	<0,05

Цинк, мкг/мл	0,8±0,1	1,4±0,2	<0,05
Витамин D, нг/мл	30,5±9,3	31,2±4,9	>0,05
Цианокобаламин, пг/мл	298±103	689±86	<0,05
Фолиевая кислота, нг/мл	12,4±2,4	13,7±3,1	>0,05

Примечание. Референсные значения: железо – 10,7-32,2 мкмоль/л, цинк – 0,75-1,5 мкг/мл, витамин D – более 30 нг/мл, цианокобаламин – 187-883 пг/мл, фолиевая кислота – 3,1-20,5 нг/мл.

При анализе лабораторных данных выявлено, что в основной группе средние уровни железа, цинка и цианокобаламина сыворотки крови достоверно ниже, чем в группе сравнения. Для определения механизма влияния АГ на риск развития дефицитных состояний изучена относительная частота дефицита железа сыворотки, цинка и цианокобаламина в зависимости от наличия АГ, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота встречаемости различных дефицитов среди пациентов основной группы и группы сравнения, n (%)

Дефицит	Все пациенты, n=106	Основная группа, n=56 (1)	Группа сравнения, n=50 (2)	$p_{1,2}$	χ^2	ОР (95% ДИ)
Железа	20 (18,9)	13 (23,2)	7 (14,0)	0,227	1,465	1,658 (0,72-3,83)
Цинка	10 (9,4)	9 (16,1)	1 (2,0)	0,014	6,122	8,036 (1,06-61,22)
Циано-кобаламина	17 (16,0)	14 (25,0)	3 (6,0)	0,008	7,082	4,167 (1,27-13,66)

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение метаболизма железа при аутоиммунном атрофическом гастрите вызвано изменением превращения Fe^{3+} в Fe^{2+}, что связано с гипоацидностью, вероятными изменениями уровня аскорбиновой кислоты и увеличением потребления железа в зоне иммунного воспаления.

В отличие от железа, цинк не имеет специализированного депо в организме, поэтому для поддержания полноценного гомеостаза он постоянно должен поступать с пищей. Самые высокие концентрации цинка обнаруживаются в мышцах, костях, коже и печени. Усвоение цинка угнетается такими двухвалентным ионами, как Co^{+2}, Ni^{+2}, Cu^{+2}, Fe^{+2} и Cd^{+2}, в то время как ионы Mg^{+2} не влияют на данный процесс. Положительное влияние на абсорбцию цинка оказывают казеин, гистидин и метионин. Механизм дефицита цинка при атрофии СОЖ ассоциирован со снижением продукции соляной кислоты, что замедляет высвобождение его из связанной формы в продуктах питания. Кроме того, в условиях длительно текущего воспалительного процесса по мере развития атрофии слизистой, происходит истощение запасов микроэлементов, в том числе цинка, что приводит к его выраженному дефициту.

Что касается цианокобаламина, для его всасывания в кишечнике, как упоминалось выше, необходим **внутренний фактор Касла** – гликопротеин, синтезируемый обкладочными клетками дна и тела желудка. При атрофии СОЖ происходит гибель желез слизистой, соответственно, внутреннего фактора остаточными клетками вырабатывается недостаточно для комплекса «Витамин В12+внутренний фактор». Кроме того, один из патогенетических вариантов развития аутоимунного гастрита – формирование антител к внутреннему фактору Касла. Связанный фактор Касла не способен связываться с В12, поэтому последний проходит транзитом и не всасывается в кишечнике или всасывается незначительно.

ВЫВОДЫ

1. Оценены показатели микроэлементного и витаминного статуса у пациентов с аутоиммунным атрофическим гастритом.

2. Продемонстрированы достоверно более низкие уровни железа, цинка и цианокобаламина сыворотки крови у больных аутоиммунным гастритом по сравнению с пациентами, не имеющими заболеваний органов пищеварения, $p<0,05$.

3. Аутоиммунный гастрит достоверно повышал риск дефицита цинка сыворотки крови (ОР 8,036; 95% ДИ: 1,06–61,22; $\chi 2$=6,122, p=0,014), дефицита цианокобаламина (ОР 4,167; 95% ДИ: 1,27–13,66; $\chi 2$=7,082, p=0,008) у пациентов, включенных в настоящее исследование.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lenti, M.V. Autoimmune gastritis / M. V. Lenti., M. Rugge, E. Lahner et al. // Nat Rev Dis Primers. – 2020. – Vol.6(1) №56.
2. Стуклов, Н. И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения / Н. И. Стуклов // Клин. мед. – 2016. – №94(6). – С. 410-418.
3. Gastrin-deficient mice have disturbed hematopoiesis in response to iron deficiency / S. Kovac, G. J. Anderson, W. S. Alexander [et al.] // Endocrinology. – 2011. – Vol.8, №152. – P. 3062-3073.
3. Hasanato R.M. Trace elements in type 2 diabetes mellitus and their association with glycemic control // Afr Health Sci. – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 287–293.
4. Лосик, Е. А. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита / Е. А. Лосик, В. Т. Ивашкин // Гематологические Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, №. 1. – С. 37-43.
5. Кузнецова, И.В. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции / И. В. Кузнецова, В. А. Коновалов // Гинекология. – 2014. – Т. 16, №4. – С. 17-23.
6. Пигарова, Е.А. Витамин D – вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. / Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова, Д. А. Яценко //*Ожирение и метаболизм*. – 2022. – Т.19, №1. – С. 123-133.
7. Преснякова, М. В. Биологическая роль цинка и его значимость в патогенезе расстройств аутистического спектра / М. В. Преснякова, О. В. Костина, Ж. В. Альбицкая // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т. 29, № 3 – С. 63-70.

Сведения об авторах

Л. З. Абдурагимова* – ассистент кафедры
О. А. Белоглазова – студент
Р. И. Хлынова –кандидат медицинских наук, доцент
И.Б. Хлынов – доктор медицинских наук, доцент

Information about the authors

L.Z. Abduragimova* - Department assistant
O. A. Beloglazova – Student
R. I. Khlynova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor
I. B. Khlynov – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor
***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**
abduragimova92@yandex.ru

УДК: 616-07

ПРИМЕНЕНИЕ ОЛОКИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Аристова Анжелика Аркадьевна, Власюк Алина Валерьевна, Симонова Ольга Викторовна.
Кафедра госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России
Киров, Россия

Аннотация

Введение. Ревматоидный артрит (РА) относится к иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям неизвестной этиологии. Олокизумаб показал свою эффективность и безопасность в терапии больных РА на всех этапах клинических исследований, проведенных в Российской Федерации и за рубежом. **Цель исследования** - оценить клиническую эффективность и переносимость олокизумаба у пациентов ревматоидным артритом в реальной клинической практике. **Материал и методы**. В исследование было включено 17 пациентов с достоверным диагнозом РА. Возраст пациентов составил 47 [38;57] лет, длительность заболевания-10 [6;14] лет. У трех пациентов наблюдалась низкая степень активности, у 5-умеренная, и у 9-высокая степень активности заболевания по DAS 28–СОЭ (DiseaseActivityScore28). Всем пациентам было назначено лечение олокизумабом в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом и/или лефлуномидом. Наблюдение проводилось до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев терапии. **Результаты.** К концу 6 месяца терапии было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли ВАШ (p=0,001), длительности утренней скованности (p=0,005), ЧБС (p=0,011), ЧПС (p=0,011). Отмечалась общая тенденция к снижению и нормализации уровня СРБ (p=0,074) и СОЭ (p=0,015). Через 6 месяцев было выявлено статистически значимое снижение DAS 28-СОЭ (p=0,015) и отсутствие больных с высокой степенью активности заболевания. У 8 больных (53,3%) наблюдалась ремиссия заболевания. У 1 пациента (5,8%) препарат был отменен из-за отсутствия эффекта. Нежелательные реакции в виде эозинофилии, конъюнктивита, тиреоидной офтальмопатии на фоне терапии олокизумаба были выявлены у 1 пациента (5,8%), что потребовало отмены лечения на 1 месяце терапии. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности и хорошей переносимости олокизумаба у пациентов РА в реальной клинической практике.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, олокизумаб, интерлейкин 6.