

На правах рукописи

ЛОШКОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ  
И ПОДРОСТКОВ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РЕАБИЛИТАЦИИ

14.00.09 – педиатрия

03.00.15 – генетика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава и в Учреждении Российской Академии медицинских наук НИИ медицинской генетики СО РАМН

Научные руководители:

доктор медицинских наук,  
профессор Кондратьева Е.И.

академик РАМН,  
доктор медицинских наук,  
профессор Пузырев В.П.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук  
профессор Михалев Е.В.

кандидат медицинских наук  
Минайчева Л.И.

Ведущая организация: ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 г. в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тр., 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2009 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

**Актуальность проблемы.** Целиакия (Ц) является одной из актуальных медико-социальных проблем современной гастроэнтерологии в связи с высокой частотой осложнений и развитием ассоциированных болезней, ведущих к инвалидизации, что определяет актуальность изучения данной патологии и поиск новейших технологий для выделения групп риска и реабилитации больных [Ревнова М.О., 2004; Бельмер С.В. и соавт., 2004; Maiuru L. et al., 2005; Hoffenberg E.J. et al., 2007].

В настоящее время известно, что заболевание встречается в большинстве стран приблизительно с одинаковой регулярностью (от 1:184 до 1:500) [Murray J.A., 2003, Fasano A., 2003, McManus R. et al., 2003]. Однако, исследования, изучающие распространенность Ц в России, до сих пор не проводились, имеются лишь разрозненные данные по отдельным регионам. Так, например, в Центральном регионе (г. Рязань) по данным сероэпидемиологического исследования, проведенного в 2006 г. в группах риска, распространенность Ц среди детей составила 1:85 (1,56%), среди взрослого населения 1:39 (2,6%) [Стройкова М.В., 2007]. Патогенез развития Ц и ее осложнений является многофакторным и определяется генетически обусловленными особенностями метаболизма, иммунитета, уровнем гиперчувствительности к глютену [Bai J. et al., 2005; Corazza G.R. et al., 2006]. Разработка новых технологий выделения групп риска по развитию целиакии и ее осложнений затруднена в связи с полигенным наследованием и генетической гетерогенностью заболевания. Одним из подходов изучения генетических факторов риска при мультифакториальных заболеваниях, к которым относится и Ц, является концепция молекулярной генетики об ассоциации полиморфных генетических маркеров с предрасположенностью или устойчивостью к развитию патологии [Trevisan R. et al., 1997]. Эти специфичные для конкретной патологии маркеры могут быть выявлены задолго до ее клинической манифестации, что позволит определить группы риска, организовать их мониторинг, а, в случае необходимости, назначать превентивную терапию [Дедов И.И., 2004; Хаитов Р.М. и соавт., 2005]. Современные достижения в области молекулярной генетики открыли новые перспективы в изучении патогенеза Ц: появилась возможность идентифицировать гены, продукты экспрессии которых принимают участие в развитии патологического процесса на слизистой тонкого кишечника [Paradopoulos G.K. et al., 2001]. В связи с этим, изучение вклада генов-кандидатов в развитие заболевания, его клинические проявления, изменчивость количественных признаков иммунитета и метаболизма, участвующих в формировании осложнений, является перспективным и может способствовать поиску критериев риска целиакии.

**Цель:** изучить генетические и иммунологические механизмы формирования клинических проявлений целиакии у детей и подростков Томской области и определить оптимальные подходы к реабилитации больных и профилактике заболевания.

### Задачи:

1. Оценить выявляемость целиакии, соотношение различных форм заболевания, распространенность дефицитных состояний и ассоциированных с целиакией заболеваний в реальных условиях работы педиатрической службы Томской области.
2. Дать характеристику тканеспецифического антителоносительства, цитокинового статуса и гуморального иммунитета у детей с целиакией в зависимости от формы заболевания, состояния морфологической картины слизистой оболочки кишечника, а так же у их родственников.
3. Изучить связь *HLA*-системы (*DQB1* – 12 специфичностей, *DQA1* – 8 специфичностей) и полиморфных вариантов генов интерлейкинов (*IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *IL4RA*), гена рецептора к витамину D (*VDR*) с патологическим фенотипом целиакии.
4. Исследовать вовлеченность аллельных вариантов генов цитокинов на клиническое течение целиакии, варьирование патогенетически значимых признаков (тканеспецифические антитела, цитокины, показатели гуморального иммунитета) и на эффективность терапии заболевания.
5. Разработать новые технологии реабилитации детей с целиакией и членов их семей.

**Научная новизна работы.** Впервые дана оценка взаимосвязи клинических, иммунологических, биохимических и генетических параметров при целиакии на популяционном, семейном и индивидуальном уровнях. Установлены клинические особенности течения Ц в зависимости от возраста, формы заболевания, а также частота дефицитных состояний и осложнений у детей и подростков Томской области. Впервые показано, что дети, рожденные с задержкой внутриутробного развития, составляют группу риска по развитию типичной Ц.

Впервые для большого числа патогенетически значимых количественных признаков (иммунологических), определен вклад наследственной компоненты в их фенотипическую изменчивость, а также представлено описание наследственной компоненты в терминах конкретных генов подверженности Ц и развитию дефицитных состояний.

Новым является подход к исследованию иммунного статуса и тканеспецифического антителоносительства у больных целиакией и их родственников на популяционном уровне, позволивший выявить значительные изменения в данных системах. Впервые получены сведения о том, что изменения иммунитета у всех членов семей пробандов с Ц являются сходными. Получены коэффициенты наследуемости уровней провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ ), и противовоспалительных (ИЛ-4, ИНФ- $\gamma$ ) цитокинов. Установлена провоспалительная направленность цитокинового каскада с увеличением содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  среди пациентов с Ц.

Впервые у больных целиакией Томской области изучены локусы *HLA*-системы *DQB1*, *DQA1* и показано, что патологические *HLA*-маркеры выявлены у всех пациентов. Описана взаимосвязь локусов *HLA*-системы с формами

заболевания, развитием осложнений и характером ответа на патогенетическую терапию. Продемонстрирована высокая частота встречаемости патологических HLA–маркеров среди sibсов больных Ц (92%). Приоритетными являются результаты, показавшие ассоциацию полиморфизмов генов *IL4*, *IL4RA*, а также генов локуса *IL1* и *IL1RN* с Ц, ее клиническими формами, развитием дефицитных состояний и ассоциированных заболеваний, а также ответом на патогенетическое лечение.

**Практическая значимость работы.** Создан регистр больных Ц Томской области. Внедрена 3-х этапная диагностика Ц с активным обследованием пациентов из групп высокого риска (родственники 1 степени родства, гипотрофия, анемия, задержка физического развития), что способствовало улучшению выявляемости заболевания с 19,95 на 100 000 (2004 г.) до 40,83 на 100 000 детского населения (2008 г.).

Результаты исследования позволили выделить особенности манифестации и течения Ц у детей и подростков Томской области и разработать концепцию индивидуальных профилактических и реабилитационных мероприятий для больного и его родственников. Показано, что дети с задержкой внутриутробного развития являются группой риска по развитию Ц.

Выявленные клинико-генетические и иммунологические маркеры могут служить критериями превентивной диагностики, прогноза течения Ц и развития осложнений. На основе полученных данных показана необходимость организации семейной диспансеризации родственников 1 степени родства пробандов с Ц и предложены алгоритмы диагностики Ц.

Проведена клинико-лабораторная оценка реабилитации с использованием дополнительного энтерального питания (смесь «Нутризон»), препаратов с анаболической активностью (ретаболил), направленные на коррекцию нутритивного статуса пациента. Показана целесообразность и эффективность организации «Школы управления Целиакией», разработаны и адаптированы образовательные программы с учетом индивидуальных особенностей детей с Ц и их родственников.

**Внедрение результатов исследования.** Стратегия выделения групп риска развития Ц, ее осложнений в виде дефицитных состояний и ассоциированных заболеваний на основании оценки иммунного статуса (определение уровня цитокинов и показателей гуморального звена иммунитета, тканеспецифического антителоносительства), исследования нутритивного статуса, генетического обследования семей внедрена на базе гастроэнтерологического отделения МЛПУ Детской больницы №1, генетической клиники У РАМН НИИ медицинской генетики СО РАМН и детского отделения НИИ курортологии и физиотерапии г. Томска. Результаты исследования используются в лекционном курсе по педиатрии, гастроэнтерологии и нутрициологии на кафедре педиатрии ФПК и ППС и кафедре медицинской генетики СибГМУ.

**Апробация материалов диссертации.** Основные результаты

диссертационной работы доложены и обсуждены на VI, VII, VIII Конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2005, 2006, 2007); V, VII Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее» (Томск, 2005, 2009); VII и VIII научных конференциях «Генетика человека и патология» (Томск 2004, 2007); межлабораторном научном семинаре У РАМН НИИ медицинской генетики СО РАМН (Томск, 2007); Всероссийской 14-й, 15-й, 16-й научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск 2006, 2007, 2008); XV Международном конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2007). Работа выполнялась в рамках областной программы «Дети Томской области» (№ 191-06, 2004-2006 годы), подпрограммы «Внедрение новых технологий ранней диагностики и реабилитации детей с синдромом мальабсорбции» и при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 09-04-00732-а «Генетические и иммунологические механизмы воспалительного процесса при целиакии. Роль HLA и не HLA-зависимых генетических маркеров».

**Публикации.** Результаты диссертационной работы изложены в 22 публикациях, 3 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 9 статей в региональных сборниках и журналах, 1 статья в зарубежном журнале, 8 тезисов конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 214 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, 6 глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Указатель литературы содержит 258 источников, в том числе, 72 отечественных и 186 иностранных. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 107 таблицами.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Клиническая картина целиакии у детей Томской области характеризуется выраженным полиморфизмом, высокой частотой развития дефицитных состояний и ассоциированных заболеваний – задержки физического развития (63%), анемии (67%), задержки полового развития (28%), снижения минеральной плотности костной ткани (25%), тиреопатии (17%), рефрактерным ответом на патогенетическое лечение в 40% случаев. Дети, рожденные с задержкой внутриутробного развития, имеют высокий риск реализации типичной формы Ц и составляют группу риска для проведения скрининговых исследований.
2. В семьях пробандов с целиакией у родственников 1 степени родства имеют место сходные с больным ребенком изменения гуморального звена иммунитета, повышение активности провоспалительных цитокинов, высокий уровень тканеспецифического антителоносительства (72% сибсов), реализованные у пробанда в патологический фенотип – целиакия и определяющие форму заболевания, его осложнения и характер ответа на терапию.

3. Патологические HLA-маркеры являются важной компонентой в структуре наследственной подверженности к целиакии среди пробандов и 92% сибсов. Изученные HLA-зависимые и HLA-независимые генетические маркеры определяют форму заболевания, его течение, характер изменчивости патогенетически значимых количественных показателей метаболизма и иммунитета, а также развитие осложнений и дефицитных состояний при глютеновой энтеропатии.

### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Объем и методы исследования.** Обследовано 88 детей больных целиакией, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении МЛПУ ДБ №1 г. Томска (гл. врач – В.А. Карташов), обратившихся для консультации в генетическую клинику У РАМН НИИ медицинской генетики СО РАМН (зам. Директора по научной и лечебной работе, д-р мед. наук, проф. Л.П. Назаренко) и получавших реабилитацию в детском отделении НИИ курортологии и физиотерапии (директор – заслуженный деятель науки, д-р мед. наук, проф. Левицкий Е.Ф) в 2003-2008 годах (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных детей и подростков, больных целиакией.

Целиакия, n=88 Средний возраст 8,45±0,55 лет				
Мальчики; n=44 (50%), Средний возраст - 8,55±0,88 лет;		Девочки; n=44 (50%) Средний возраст - 6,23±0,83 лет;		
Форма заболевания				
Типичная; n=52 (60%),		Атипичная; n=36 (40%),		
Компенсация заболевания				
Рефрактерная; n=36 (41%)		Компенсированная n=52 (59%)		
Наличие осложнений				
Задержка физического развития; n=62 (70%)	Анемия; n=59 (67%)	Задержка полового развития; n=25 (28%)	Снижение МПКТ; n=22 (25%)	Тиреопатии; n=15 (17%)

В генетической клинике У РАМН НИИ медицинской генетики СО РАМН обследовано 86 семей. Общее количество обследованных - 680 человек, из них родственников 1 поколения – 222, 2-го поколения - 300 человек. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей в возрасте от 6 до 16 лет и 18 семей без отягощенной наследственности по целиакии. Оценка полиморфизма изучаемых генетических маркеров в популяции была проведена у 123 человек, принадлежащих к русскому населению г. Томска и не имеющих по данным клинического, а также инструментального обследования целиакии и признаков аутоиммунных заболеваний.

**Методы исследования.** Исследование включало следующие блоки: клинический, морфологический, иммунологический, биохимический,

генетический, эпидемиологический. Клинический блок основывался на обследовании пробанда с целиакией и родственников 1 степени родства с использованием скрининговых методов исследования. Морфологические методы исследования включали выполнение фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) для получения фрагментов слизистой оболочки из разных участков дистального отдела двенадцатиперстной кишки с последующим проведением морфометрии. Иммунологический блок состоял из методов определения гуморального иммунитета на базе иммунологической лаборатории ЦНИЛ СибГМУ (зав. лабораторией – д.м.н. Петровский Ф.И.) (концентрация сывороточных иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM; [Manchini G., 1965]), а также тканеспецифического иммунитета (антитела к глютену АГА IgA, АГА IgG), показателей цитокинового профиля (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ1РА, ИЛ-10, ИЛ-4, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) (стандартные наборы «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Биохимический блок включал определение содержания макроэлементов: калий (K), натрий (Na), кальций (Ca), кобальт (Co), хром (Cr), железо (Fe), цинк (Zn), селен (Se) (метод нейтронно-активационного анализа, кафедра геоэкологии и геохимии Томского политехнического университета, зав. кафедрой проф., д.г.-м.н. Рихванов Л.П.) и использовался для оценки эффективности реабилитационных мероприятий. Генетический блок исследования был основан на использовании метода родословных; изучении наследуемости количественных признаков на основе внутрисемейного корреляционного анализа; выделении ДНК и амплификации участков генов-модификаторов иммунного ответа *IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *IL4RA*, *VDR* и HLA-системы (локусы *DQA1*, *DQB1*) с помощью полимеразной цепной реакции. Эпидемиологический блок состоял из базы данных 88 детей, обследованных в результате выполнения исследования и регистра детей с целиакией, проживающих в Томской области в 2006-2008 гг.

Диагноз целиакии устанавливали на основании этапной диагностики (Заключение группы экспертов США, 2004; Бельмер С.В., «Проект стандартов диагностики и лечения целиакии у детей», 2004).

Полученные фактические результаты вносились в компьютерную базу данных, где проводилась их последующая статистическая обработка с применением специальных программ (STATISTICA 6.0, Microsoft Excel-2007). Статистические методы были разделены на методы для описания количественных признаков и специальные методы для проведения генетического анализа.

Специальные методы включали следующие методики статистической обработки генетического материала: показатель наследуемости ( $h^2$ ) получали, как удвоенное значение коэффициента корреляции в парах родитель-ребенок. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношение шансов (OR) по формуле:  $OR = ad/bc$ , где  $a$  – частота анализируемого аллеля у больных;  $b$  – частота анализируемого аллеля в контрольной выборке;  $c$  и  $d$  – суммарная частота остальных аллелей у больных и в контроле соответственно [Tomson G., 1995].



Для поиска ассоциации патологии с генетическими маркерами был использован критерий, оценивающий отклонения передачи исследуемого аллеля от гетерозиготных родителей потомкам - Transmission/Disequilibrium Test (TDT) [Allison D.P., 1997].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Клинический блок.** Проведенный анализ свидетельствует о поздней диагностике заболевания в общей группе больных целиакией ( $7,31 \pm 0,61$  лет). Особое внимание обращает на себя запоздалая диагностика глютенной энтеропатии у больных с атипичной формой ( $8,29 \pm 0,99$  лет), диагноз Ц у детей с атипичным течением болезни установлен в среднем на 18 месяцев позже по сравнению с типичной Ц ( $6,74 \pm 0,77$  лет). Соотношение мальчики: девочки оказалось одинаковым, несмотря на то, что в развитых странах заболеваемость среди мальчиков выше в 1,5 раза [Murray J.A., 2003, Fasano A., 2003, 2005, Парфенов А.И., 2003, 2007]. Зарегистрирована одинаковая выявляемость типичной и атипичной форм болезни, в то время как в странах Западной Европы соотношение типичная: атипичная целиакия равно 1:7 [Fasano A., 2003, 2005]. Пациенты с типичной Ц отличались осложненным течением перинатального периода (хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) ( $p=0,001$ ), угроза прерывания беременности на всем протяжении ( $p=0,007$ ), гестоз ( $p=0,001$ ), анемия ( $p=0,020$ ), асфиксия в родах ( $p=0,001$ )), что способствовало рождению детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Выявлено, что ЗВУР в 2 раза чаще (67% против 33%) наблюдалась среди пациентов с типичной Ц. Диагноз у всех пациентов с ЗВУР установлен значительно раньше, чем в общей группе детей (3,62 года против 7,62 лет,  $p=0,0330$ ). Дети с симптомокомплексом ЗВУР имели отличные от общей группы клинические, иммунологические особенности и генетические маркеры (рис. 1).



Рис. 1. Характеристика детей с целиакией, имеющих ЗВУР в анамнезе.

Таким образом, данную категорию пациентов можно рассматривать как группу риска по развитию типичной Ц и при наличии энтерального синдрома, либо внекишечной манифестации болезни активно проводить в этой группе специфическую серодиагностику. Среди пациентов с типичным симптомокомплексом Ц сопряженная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдалась чаще: так хронический гастродуоденит встречался в 86% случаев против 67% при атипичной Ц ( $p=0,0402$ ), дисфункция билиарного тракта у 63% детей против 44% при атипичной ( $p=0,0094$ ), лямблиоз в 51% против 26% при атипичной Ц ( $p=0,0001$ ), описторхоз регистрировался лишь среди пациентов обследуемой группы (14%). Анализ морфометрических критериев СОТК показал, что минимальные патологические изменения, соответствующие I-II стадии по классификации Марша, характеризуют течение ЦА (63% против 24% при типичной) ( $p=0,0455$ ,  $p=0,0001$ ), собственно атрофические изменения в сочетании с гиперплазией криптального отдела (стадии IIIA-IIIВ) зарегистрированы при ЦТ (77% против 38% при атипичной). Отставание в физическом развитии (ФР) отмечено у 63% детей с целиакией, причем чаще среди мальчиков (70% против 56% у девочек). Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушение осанки, сколиоз чаще наблюдались среди больных с атипичной Ц (31% против 21%; 78% против 18%; 6% против 2% соответственно). Анемия выявлена у 67% пациентов с Ц. Тиреопатии зарегистрированы у 17% больных, частота этого ассоциированного состояния не зависела от пола ребенка и формы болезни.

**Иммунологический блок.** Результаты исследования выявили, что иммунный статус детей с Ц характеризуется высоким содержанием как провоспалительных ( $p \leq 0,001$ ), так и противовоспалительных цитокинов ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Содержание цитокинов у детей с целиакией Me (Q1-Q3), пкг/мл

Показатель	Контроль, (n=20)	Общая группа, (n=76)	Целиакия типичная, (n=51)	Целиакия атипичная, (n=25)	p
	1	2	3	4	
ИЛ-1 $\beta$	13,09 (1,24-15,91)	247,8* (109,08-391,3)	277,7** (99,39-409,0)	233,99*** (118,0-311,0)	<b>p<sub>1-2,3,4</sub>=0,0001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,0059</b>
ИЛ-1РА	12,72 (10,85-13,04)	83,49* (14,06-300,0)	67,51** (13,54-262,1)	142,0*** (39,7-515,11)	<b>p<sub>1-2,3,4</sub>=0,0001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,0001</b>
ИЛ-10	10,05 (0,01-11,41)	12,09* (0,58-214,9)	10,88** (0,58-214,9)	13,08*** (0,98-150,0)	p <sub>1-2,3,4</sub> =1,0
ИЛ-4	5,15 (0,11-5,97)	4,08* (0,23-113,7)	2,02** (0,18-113,7)	33,19*** (0,35-103,7)	<b>p<sub>1-4</sub>=0,0001</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,0001</b>
ИНФ- $\gamma$	50,87 (50,25-52,46)	18,15* (0,56-50,07)	17,7** (0,55-50,07)	14,77*** (0,52-49,71)	<b>p<sub>1-2,3,4</sub>=0,0001</b>
ФНО- $\alpha$	35,37 (22,93-50,85)	49,03* (16,9-139,5)	49,8** (16,9-272,9)	27,56*** (15,2-109,0)	<b>p<sub>1-2,3</sub>=0,0308</b> <b>p<sub>3-4</sub>=0,0007</b>

Примечание:  $p$  - достоверность различий при межгрупповом сравнении больных;  $p_{1-2,3,4}$  - достоверность различий между группой контроля с общей группой, ЦТ, ЦА;  $p_{3-4}$  - достоверность различий между целиакией типичной и атипичной; \* - достоверность различий ( $p=0,0001$ ) в общей группе больных до и после лечения; \*\* - достоверность различий ( $p=0,0001$ ) в группе пациентов с типичной целиакией до назначения БГД и в динамике через год; \*\*\* - достоверность различий ( $p=0,0001$ ) в группе больных целиакией атипичной до назначения БГД и в динамике через год.

При типичной форме Ц продемонстрирована максимальная концентрация провоспалительных медиаторов (ФНО- $\alpha$ ), в то же время среди пациентов с атипичной Ц, напротив, высока концентрация противовоспалительных (ИЛ-1РА, ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. Впервые получены данные о том, что цитокиновый дисбаланс определяет форму целиакии, характер ответа на патогенетическую терапию и развитие осложнений Ц (рис. 2, 3).

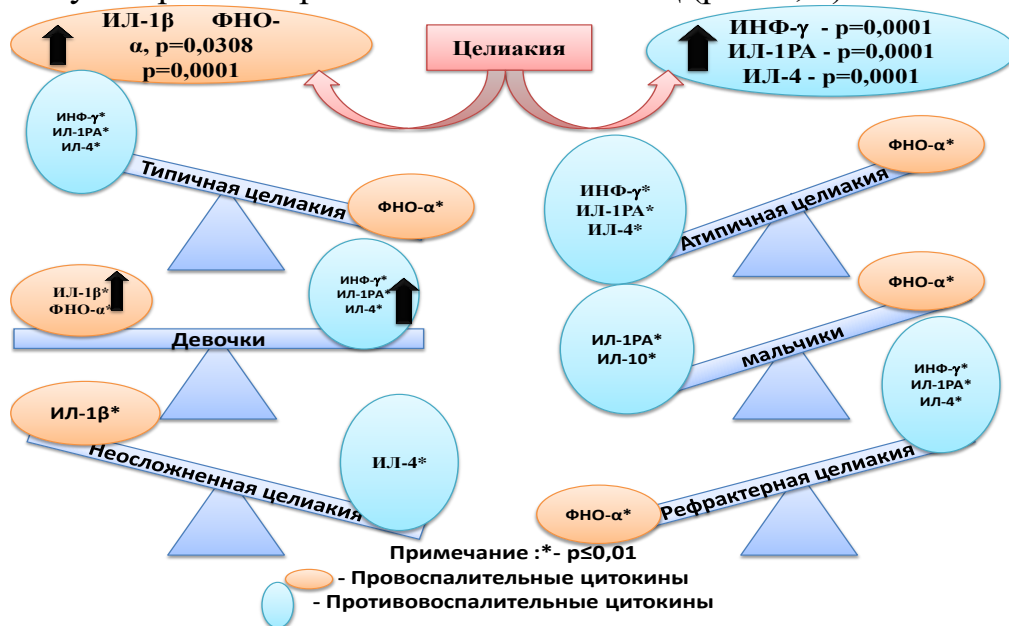


Рис. 2. Роль цитокинов в формировании фенотипа целиакии.

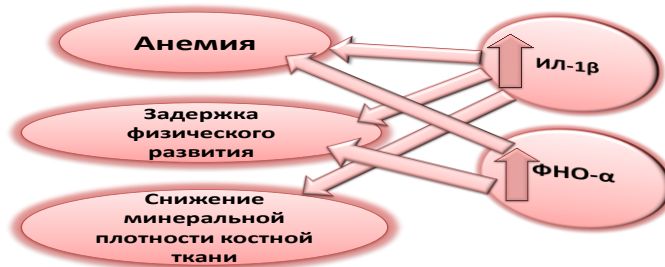


Рис. 3. Роль цитокинов в формировании осложнений целиакии.

Яркая клиническая картина Ц с манифестным энтеральным синдромом и формированием многочисленных осложнений характерна для пациентов младшего возраста, в то время как в дальнейшем она сглаживается и нивелируется вовсе к подростковому возрасту, когда на первый план выступают изолированные внекишечные манифестации болезни. Такая динамика развития клинических симптомов находит свое патогенетическое

отражение в характере цитокинового каскада: содержание про- (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИНФ- $\gamma$ ) цитокинов, максимальное у пациентов до 6-ти лет, с возрастом нормализуется.

Наибольшая активность тканеспецифического антителоносительства наблюдается при типичной форме заболевания, с удовлетворительной динамикой в процессе терапии, в то же время при атипичной Ц антитела класса G продолжают циркулировать, несмотря на проводимое лечение, это объясняется меньшей приверженностью к терапии пациентов, у которых отсутствуют признаки энтерального синдрома. Высокий уровень носительства антител к глютену выявлен среди родственников 1 степени родства (отцы и матери) пробандов с типичной Ц ( $p=0,0009$ ), примечательно, что сибсы характеризуются максимальной частотой персистенции антител к глютену (72%), что еще раз доказывает приоритетность проведения серологического скрининга в этой группе, как среди категории лиц с максимальным риском реализации Ц. Таким образом, родственники 1 степени родства, в частности, сибсы формируют группу иммунологического риска по развитию заболевания, причем диагноз среди обследованных сибсов был верифицирован у 18%.

Гипергаммаглобулинемия характерна для всех членов семьи пробанда с Ц. Для родственников 1 степени родства пробандов с Ц характерно увеличение продукции провоспалительных – ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  (последний повышен только у сибсов) и противовоспалительных цитокинов – ИНФ- $\gamma$  (только для матерей и сибсов), ИЛ-4 (оказался высоким лишь среди сибсов), ИЛ-10 (повышен у всех членов семьи пробанда с типичной Ц), кроме того, концентрация ИЛ-1Ra была максимальной в семьях детей больных атипичной Ц.

**Генетический блок.** В результате проведенной работы наличие патологических HLA-маркеров выявлено у всех больных целиакией. Наиболее часто у детей с целиакией Томской области регистрировались специфичности: *DQA1\*501* (45%), *DQA1\*102* (31%), *DQB1\*201* (25%). Примечателен тот факт, что в популяции больных целиакией Томской области имеются значительные отличия в распространенности аллелей *DQ2* от данных ряда европейских стран, так 80% детей являлись носителями как *DQA1*, так и *DQB1*, комбинация *DQA1\*0501B1\*0201* выявлена у 29,7%, что отличается от стран Северной Европы [Kagnoff M.F., 2000; Louka A.S., 2003; Kim C.Y., 2004; Margaritte-Jeannin P., 2004], но сопоставимо с результатами, полученными в казахской и узбекской популяциях [Камилова А.Т., 2008; Исабекова Т.К., 2008] (рис. 4).

Пациенты с генотипом *DQA1\*501\*501* имели типичную форму заболевания, рефрактерный ответ на БГД (71%), осложнения, такие как снижение МПКТ (64%), анемия (71%), ЗФР (86%), дефицит IgA (79%). Атипичная форма Ц чаще встречалась у пациентов с гетерозиготным генотипом *DQA1* и *DQB1*. Снижение антител к глютену отмечалось во всех группах, однако, значимое уменьшение циркуляции антител зарегистрировано у гомо- и гетерозигот *DQB1\*201* (табл. 3).

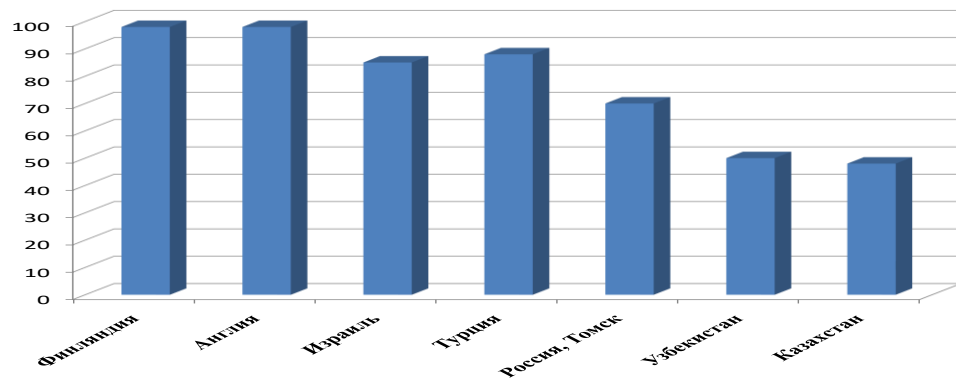


Рис. 4. Частота встречаемости HLA-аллелей A1\*501, B1\*201 в мире при целиакии.

Таблица 3

Динамика антител к глютену в зависимости от сочетания HLA-аллелей на фоне лечения

HLA -аллели	АГА IgA до лечения	АГА IgA после лечения	АГА IgG до лечения	АГА IgG после лечения
	1	2	3	4
DQA1*501*501	17,92±5,02	8,85±7,51 $p_{1-2}=0,3454$	261,82 ±106,06	30,18±26,70 $p_{3-4}=0,1159$
DQA1*501*102	82,18±40,06	36,74±20,37 $p_{1-2}=0,1441$	201,96±64,58	85,24±50,86 $p_{3-4}=0,1380$
DQB1*201*201	63,87±26,02	12,67±5,81 $p_{1-2}=0,0409$	447,59±131,55	33,99±13,41 $p_{3-4}=0,0033$
DQB1*201	17,77±6,045	4,48±1,99 $p_{1-2}=0,0431$	163,58±65,72	33,32±18,59 $p_{3-4}=0,0431$

Примечание: p – достоверность различий до и после назначения БГД.

Результаты исследования показали, что диагностику Ц у родственников пробанда следует проводить в три последовательных этапа. Проведение HLA-типирования должно являться первым этапом в формировании групп риска среди родственников больных целиакией (группа генетического риска), в нашем исследовании патологические маркеры целиакии обнаружены у 92 % sibсов. Серологические маркеры заболевания (антиглиадиновые антитела) обнаружены у 75% sibсов, что позволило серологический этап (второй этап) диагностики использовать для выявления лиц с иммунологическими отклонениями (группа иммунологического риска). В результате морфологического исследования слизистой оболочки тонкого кишечника (третий – основной этап диагностики) Ц была диагностирована у 18% sibсов. При отрицательных результатах детям рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

Следующим этапом явилось исследование вклада генов-модификаторов иммунного ответа в развитие Ц. Сравнение частот аллелей изученных полиморфизмов между контрольной группой и выборкой больных Ц не выявило ассоциаций ни для одного из полиморфных маркеров генов *VDR*, *IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *IL4RA*. В дальнейшем выполнялся поиск ассоциации полиморфных маркеров с Ц, вариантами клинического течения и осложнениями методом случай-контроль. При сравнении частот аллелей исследуемых маркеров генов-модификаторов иммунного ответа в зависимости от формы Ц была выявлена

связь полиморфизма *I50V* гена *IL4RA* с атипичной Ц (OR=5,63, p=0,017). Показана позитивная роль аллеля *f* полиморфного варианта *F/f* гена *VDR* в отношении снижения МПКТ (OR=0,27, p=0,034). Обнаружена ассоциация аллеля *A2 VNTR* полиморфизма гена *IL1RN* (OR=3,73, p=0,000) с развитием тиреопатии у детей с Ц. Анализируя семейный материал удалось выявить ассоциацию Ц, ЗФР с аллелем *A1* полиморфизма (+3953) *A1/A2* гена *IL1B* и аллелем *G* полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4*, а также ассоциацию последнего с типичной Ц (табл. 4).

Таблица 4

Число аллелей, унаследованных больными от гетерозиготных родителей

Ген	Полиморфизм	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
Число аллелей, унаследованных больными целиакией от гетерозиготных родителей					
<i>IL4</i>	3'-UTR G/C	G	53	12,000	0,001
		C	22		
<i>IL1B</i>	(+3953) A1/A2	A1	41	5,823	0,016
		A2	21		
Число аллелей, унаследованных больными типичной целиакией от гетерозиготных родителей					
<i>IL4</i>	3'-UTR G/C	G	33	7,848	0,005
		C	13		
Число аллелей, унаследованных больными целиакией с задержкой физического развития от гетерозиготных родителей					
<i>IL1B</i>	(+3953) A1/A2	A1	29	3,841	0,050
		A2	15		
<i>IL4</i>	3'-UTR G/C	G	40	8,491	0,004
		C	17		
Число аллелей, унаследованных больными целиакией с анемией от гетерозиготных родителей					
<i>IL1RN</i>	VNTR	A1	36	6,113	0,013
		A2	17		
<i>IL4</i>	3'-UTR G/C	G	42	11,860	0,001
		C	15		
<i>IL4RA</i>	<i>I50V</i>	A	51	7,841	0,006
		G	26		
Число аллелей, унаследованных больными целиакией с нарушением минеральной плотности костной ткани от гетерозиготных родителей					
<i>IL1RN</i>	VNTR	A1	27	4,225	0,040
		A2	13		
<i>IL4</i>	3'-UTR G/C	G	34	12,023	0,001
		C	10		

Выявлена ассоциация аллеля *A1 VNTR* полиморфизма гена *IL1RN*, аллеля *I* полиморфизма *I50V* гена *IL4RA* и аллеля *G* полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* с развитием анемии на фоне Ц. Показана связь аллеля *A1 VNTR* полиморфизма гена *IL1RN* и аллеля *G* полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* со снижением МПКТ. Установлена ассоциация аллеля *V* полиморфизма *I50V* гена *IL4RA* с атипичной Ц. Для аллеля *G* полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4*

найдена связь с Ц, ее типичной формой и осложнениями. Аллель *A1 VNTR* полиморфизма гена *IL1RN* связан с развитием анемии и снижением МПКТ у пациентов. Для полиморфного варианта (+3953) *A1/A2* гена *IL1B* обнаружена ассоциация как с заболеванием, так и с ЗФР, осложняющей течение Ц.

В целом, в ходе проведенного исследования, наибольшая связь с целиакией выявлена для изученных полиморфизмов генов *IL4*, *IL4RA*, а также генов локуса *IL1* и *IL1RN*. Показано, что гены модификаторы иммунного ответа определяют тип целиакии, а также развитие осложнений и ассоциированных с целиакией заболеваний.

Выявлена связь аллеля *A2* гена *IL1RN*, генотипа *A1A2* гена *IL1B*, аллеля *C* в гомозиготном состоянии гена *IL4*, аллеля *f* в гомозиготном состоянии гена *VDR* с высокими показателями провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ . Напротив, носители аллеля *G* в гомозиготном состоянии гена *IL4*, аллеля *F* в гомозиготном состоянии гена *VDR* имеют максимальное содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-1РА, ИНФ- $\gamma$ ). Ассоциация генов с продуктами их экспрессии представлена на рис. 5.



Рис. 5. Ассоциации исследованных генов с качественными и количественными признаками.

Таким образом, продемонстрирована последовательность процессов вовлечения иммунной системы и органов-мишеней как единого патофизиологического механизма, определяющего фенотип заболевания не только у пробандов, но также у родственников 1 степени родства, в первую очередь сибсов.

В семьях больных Ц вклад наследственных факторов в изменчивость исследованных иммунологических показателей оказался различен. Оценки коэффициентов наследуемости ( $h^2$ ) иммунологических показателей в семьях больных целиакией варьировали в широких пределах от 38,6% до 87,8%. Наиболее высокие значения коэффициента наследуемости были зарегистрированы для противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 – 87,8%

( $p=0,001$ ); ИНФ- $\gamma$  – 81,8% ( $p=0,001$ ) и менее значимые для провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 $\beta$  – 52,0% ( $p=0,004$ ) и ФНО- $\alpha$  – 43,4% ( $p=0,016$ ).

В последние годы особое внимание уделяется изучению рефрактерной Ц, в связи с возникающими трудностями в терапевтической тактике ведения таких пациентов [Mulder C.J., 2000; Holmes G.K., 2002; Meijer J.W., 2004; Daum S., 2005; Brousse N., 2005; Krauss N., 2006; Smedby K.E., 2006; Bernardo D., 2007; Al-Toma A., 2007]. В ходе выполнения работы было выявлено 28% больных с рефрактерной Ц (80% с типичной и 20% пробандов с атипичной Ц), которые характеризовались наличием сохраняющейся задержки физического развития (100%), сочетанным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки (100%), а также отсутствием иммунологической (100%) (АГА А  $82,58 \pm 46,62$  ед/мл, АГА G  $156, 34 \pm 45,89$  ед/мл) и морфологической компенсации (100%) (IIIa стадия выявлена у 76% IIIb – у 24% детей) на фоне БГД в течение 2-х лет. На рис. 6 представлены иммунофенотипические и генетические маркеры развития рефрактерной Ц.

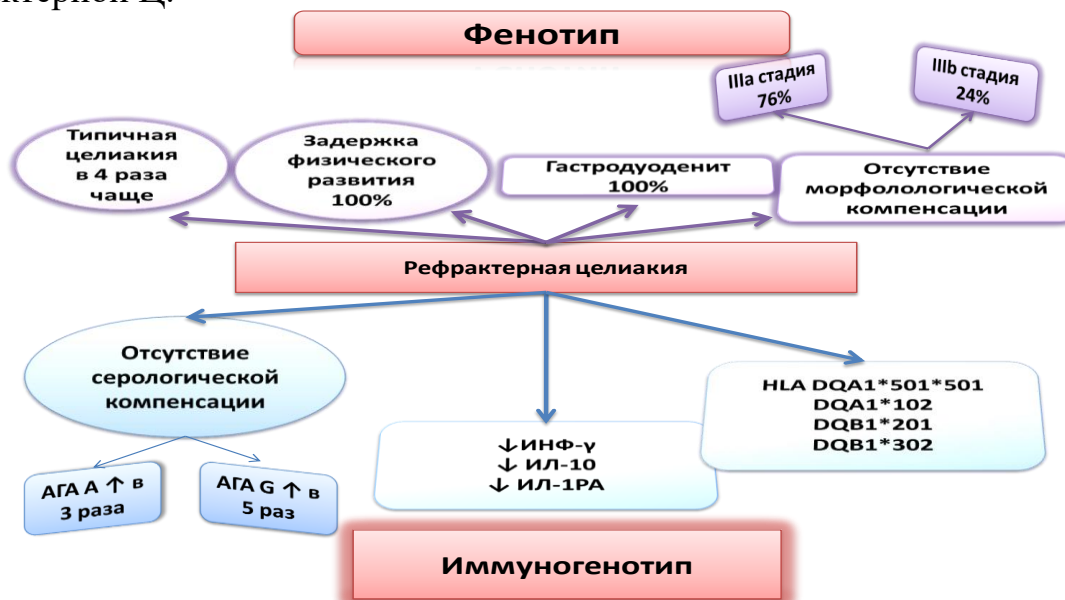


Рис. 6. Характеристика рефрактерной целиакии.

**Программа реабилитации.** В последние годы многие авторы [Парфенов А.И. 1997; Feighery C., 1999; Ревякина, А.В., 2001; Farell R.J., 2002] считают необходимым включение в комплекс реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями обучения в «Школе управления заболеванием» и психологическую поддержку больного и членов его семьи. Критериями медицинской оценки эффективности влияния программы на течение заболевания явились: повышение уровня знаний о причине заболевания, его терапии, а также проблеме «скрытого глютена» в 4 раза, методах диагностики Ц – в 3 раза, причине развития осложнений Ц в 5 раз; снижение интенсивности тканеспецифического антителоносительства ( $p=0,000$ ) по сравнению с пациентами, не посещавшими занятия, а также восстановление СОТК в группе больных, посещавших занятия, по сравнению с пациентами, не прошедшими данный этап реабилитации у которых сохранялись признаки гиперрегенераторной атрофии СОТК ( $p=0,000$ ).



В нашей работе впервые было показано, что применение в терапии детей с Ц, осложненной задержкой физического развития, препарата ретаболил и смеси для дополнительного энтерального питания «Нутризон» (Nutricia, Голландия) приводит к улучшению нутритивного статуса пациента, а в случае использования Нутризона, еще и к снижению активности провоспалительной компоненты цитокинового каскада, коррекции микроэлементного состава крови.

Таким образом, в результате комплексного исследования состояния здоровья пробанда с целиакией и его родственников 1 степени родства представлена концепция о важной роли наследственной компоненты в развитии заболевания, проявляющейся в клинических особенностях целиакии, в характере нарушений иммунного статуса у всех членов семьи. Установлена роль полиморфных вариантов генов-модификаторов иммунного ответа *HLA*, *HLA-RA*, а также генов локуса *IL1* и *IL1RN* в развитии болезни, ее течении, формировании осложнений и характере ответа на патогенетическую терапию, которая была подтверждена несколькими тестами (OR, TDT, коэффициент наследуемости -  $h^2$ ). Впервые представлены особенности течения воспалительного процесса у больных Ц. Проведен анализ эпидемиологической ситуации в Томской области, выявлена частота встречаемости Ц, а так же ее осложнений. Представлены особенности клинического течения Ц у детей и подростков Томской области и предложена программа их реабилитации на этапе диспансерного наблюдения.

#### **Выводы:**

1. Выявляемость заболевания у детей Томской области в 2008 г. составила 40,83 на 100 000 детского населения. К особенностям клинических проявлений целиакии относятся: одинаковая частота встречаемости типичной и атипичной формы, отсутствие различий в заболеваемости между мальчиками и девочками, высокая частота развития дефицитных состояний (задержка физического развития (63%), анемия (67%), задержка полового развития (28%), снижение минеральной плотности костной ткани (25%)) и ассоциированных заболеваний (тиреопатии (17%)), более ранняя манифестация энтерального синдрома и сочетанное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Для типичной целиакии свойственна максимальная концентрация тканеспецифических антител класса G и выраженные морфологические нарушения цитоархитектоники слизистой оболочки тонкого кишечника в виде гиперрегенераторной атрофии.
2. Дети, рожденные с симптомокомплексом задержки внутриутробного развития, при наличии у них патологических HLA-маркеров (DQA1\*0501B1\*0201) предрасположены к реализации типичной целиакии с яркой манифестацией и развитием многочисленных дефицитных состояний, а также демонстрируют провоспалительную направленность цитокинового каскада (повышение уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), снижение активности

гуморального звена иммунитета (IgA), максимальную выраженность тканеспецифического антителоносительства и рефрактерность к лечению.

3. Пробанды с целиакией и родственники первой степени родства характеризуются однонаправленными изменениями со стороны гуморального звена иммунитета (гипергаммаглобулинемия, тканеспецифическое антителоносительство), цитокинового статуса – в виде повышение уровня про-(ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-1Ra, ИНФ- $\gamma$ ) цитокинов, которые определяют тип Ц, развитие осложнений и характер ответа на патогенетическую терапию. Установлены высокие коэффициенты наследуемости для ИЛ-4 (88%), ИНФ- $\gamma$ , (82%), ИЛ-1 $\beta$  (52%).
4. Маркеры целиакии по HLA-системе выявлены у всех больных целиакией Томской области и 92% sibсов. Патологический гаплотип *DQA1\*501\*501* ассоциировался с типичной формой заболевания (100%), развитием осложнений (анемия (71%), снижение минеральной плотности костной ткани (64%), задержка физического развития (86%), селективный дефицит IgA (79%)) и рефрактерным течением целиакии (71%).
5. Полиморфный вариант (+3953)A1/A2 гена *IL1* ассоциирован с целиакией (TDT=5,823; p=0,016). Установлена ассоциация гена *IL4* с типичной формой заболевания (TDT=12,00; p=0,001), задержкой физического развития (TDT=8,491; p=0,004), снижением минеральной плотности костной ткани (TDT=12,023; p=0,001). Обнаружена ассоциация гена *IL1RN* со снижением минеральной плотности костной ткани (TDT=4,225; p=0,040), *IL1B* с задержкой физического развития (TDT=3,841; p=0,050).
6. Использование обучающих программ в «Школе управления целиакией» приводит к увеличению в 4 раза информированности пациентов и количества детей с компенсированным течением заболевания. Использование дополнительного энтерального питания улучшает нутритивный статус пациентов, уменьшает содержание провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ), оптимизирует содержание гуморальных факторов, нивелирует дисбаланс микроэлементов.

#### **Практические рекомендации**

1. Разработан алгоритм диагностики целиакии у пациентов с наличием энтерального синдрома в особых случаях (рис. 7) и в группах высокого риска (рис. 8). Генетический этап диагностики у лиц с энтеральным синдромом показан в случаях: а) необоснованного назначения патогенетической терапии до проведения морфологического исследования; б) затруднении интерпретации данных морфологического исследования при наличии пре- и инфильтративных изменений слизистой оболочки тонкого кишечника, соответствующих I и II стадии (M.N. Marsh, 1992).



Рис. 7. Алгоритм диагностики целиакии у пациентов с энтеральным синдромом.



Рис. 8. Алгоритм диагностики целиакии в группах риска.

2. Результаты исследования позволили выделить дополнительную группу риска - дети, рожденные с задержкой внутриутробного развития, по реализации типичной целиакии.
3. Показана целесообразность назначения пробандам с целиакией, осложненной нарушениями нутритивного статуса, курсов дополнительного энтерального питания смесью «Нутризон» (Nutricia, Голландия). В составе комплексной терапии для пациентов с целиакией, осложненной задержкой физического развития, целесообразно использование коротких курсов ретаболила.
  - Коррекции нутритивной недостаточности смесью «Нутризон» детям 2-5 лет 100,0 мл в сутки, пациентам старше 5-ти летнего возраста 200,0 мл в сутки, продолжительностью курса 1 месяц показана в ситуации: а) рост и масса тела ниже 3 перцентиля; б) гипотрофия 1-2 степени (отсутствие прибавок массы тела в течение последних 6 месяцев).
  - Назначение ретаболила по схеме - 0,1 мл на год жизни, 1 инъекция в месяц, № 3 показано в случае: а) рост и масса тела ниже 3 перцентиля; б) недостаточное влияние диеты на нутритивный статус (отсутствие прибавок массы тела в течение последних 6 месяцев и скорость роста менее 2,5-3 см в год); в) задержка костного возраста более 2-х лет.

4. Выявлены критерии риска развития рефрактерной целиакии (рис. 9).



Рис. 9. Критерии диагностики рефрактерной целиакии.

5. Все родственники пробанда с целиакией нуждаются в определении тканеспецифического антителоносительства.
6. Исследование полиморфизма генов цитокинов (*IL4*, *IL4RA*, *IL1* и *IL1RN*) рекомендовано в превентивной диагностике целиакии и ее осложнений.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Лошкова Е.В. Состояние здоровья и гуморального иммунитета у родственников пробанда с целиакией [текст] / Лошкова Е.В., Будкин А.В. // Сборник статей Всероссийской 63-й итоговой студенческой конференции им. И.П. Пирогова. – 2004. – С. 54-56.
2. Лошкова Е.В. Клинико – генеалогические и иммунологические особенности целиакии у детей г. Томска [текст] / Лошкова Е.В., Будкин А.В. // Сборник статей IV межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей - наше будущее!» - 2004. - С. 146-148.
3. Лошкова Е.В. Клинико – генеалогические и иммунологические особенности целиакии у детей г. Томска [текст] / Лошкова Е.В., Будкин А.В. // Сборник статей Всероссийской 63-й итоговой студенческой конференции им. И.П. Пирогова. – 2004. – С. 72-73.
4. Кондратьева Е.И. Эффективность безглютеновой диеты у больных целиакией [текст] / Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. // Тезисы Всероссийского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - 2004. - С. 144-146.
5. Роль антиглиадиновых антител в диагностике целиакии [текст] / Г.Н. Янкина, Л.П. Назаренко, Е.В. Лошкова и др. // Сборник научных статей, посвященный 60-летию педиатрического факультета СибГМУ. - 2004. – С. 187-190.
6. К вопросу диагностики целиакии в группах риска [текст] / Е.И. Кондратьева, Л.П. Назаренко, Е.В. Лошкова и др. // Материалы Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - 2004. – С. 147-148.
7. Клинико-генеалогическая и иммунологическая характеристика у детей г. Томска [текст] / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова и др. // 25 лет факультету повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. - 2004. – С. 103-106.
8. Состояние здоровья детей с целиакией и их родственников [текст] / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Л.П. Назаренко, Е.В. Лошкова // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 2004. - №18. – С. 99-100.

9. Иммунологические методы диагностики целиакии [текст] / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Л.П. Назаренко, Е.В. Лошкова и др. // Сборник научных трудов «Генетика человека и патология». - 2004. – Вып. 7. – С. 291-294.
10. Клинико – генеалогическая и иммунологическая характеристика целиакии у детей г. Томска [текст] / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Л.П. Назаренко, Е.В. Лошкова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. - №4. - Приложение №2. – С. 17-22.
11. Влияние полиморфизма генов *IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *ILRA* на развитие синтропных аутоиммунных заболеваний у детей: сахарного диабета 1 типа, аутоиммунного тиреоидита, целиакии [текст] / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова и др. // Медицинская иммунология. -2006. - Т.8. - № 2. – С. 226-227.
12. Поиск ассоциации полиморфных вариантов генов - модификаторов иммунного ответа с целиакией у детей и подростков Томской области [текст] / Е. И. Кондратьева, В. П. Пузырев, А. А. Рудко, Лошкова Е.В. и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии: научно-практический журнал Сибирского отделения Российской академии медицинских наук . — 2006. — № 20 . — С. 68-72.
13. Распространенность HLA-аллелей у больных целиакией г. Томска [текст] / Е. И. Кондратьева, Л. П. Назаренко, А.А. Рудко, Лошкова Е.В. и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии: научно-практический журнал Сибирского отделения Российской академии медицинских наук . — 2006. — № 20 . — С. 72-73.
14. Генетические и иммунологические параллели при сахарном диабете 1-ого типа, аутоиммунном тиреоидите и целиакии [текст] / Е. И. Кондратьева, В.П. Пузырев, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова и др. // Вопросы современной педиатрии. - 2006. – Т. 5. - №1. – С. 732-733.
15. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. Клинические и иммунологические особенности целиакии у детей г. Томска [текст] // Вопросы детской диетологии. – 2007. - Т. 5. - №1. – С. 66.
16. Лошкова Е.В. Клинико-иммунологические особенности целиакии у детей г. Томска [текст] // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. - 2007. - №21. – С. 66.
17. Клинико – генетические параллели при целиакии у детей Томска [текст] / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова и др. // Педиатрическая фармакология. – 2007. - Т. 4. - №5. – С. 25 – 32.
18. К вопросу о рефрактерном течении целиакии у детей г. Томска [текст] / Е.И. Кондратьева, А.А. Рудко, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2008 - №22 – С. 55-58.
19. Association of Polymorphisms of Immune Response Modifier Genes with Celiac Disease and Its Clinical Forms in the Tomsk Population [текст] / Rudko A.A. , Kondratieva E.I., Loshkova E.V. et al. // Molecular. Biology. - 2008. - Vol. 2. - № 1. - P. 42-49.
20. Частота тканеспецифического антителоносительства к глютену у детей г. Томска [текст] / Е.В. Лошкова, Г.Н. Янкина, Н.Г. Мухина, Л.М. Исакова // Сборник статей VII межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей - наше будущее!» г. Томск, 2009. – С. 74-77.
21. Особенности течения целиакии у больных с задержкой внутриутробного развития / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова [текст] // Материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», Москва, 2009. – С. 336-338.
22. Случай сочетанного течения целиакии и алопеции [текст] / Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В., Сиротина С.А. // Вопросы детской диетологии. – 2009. - Т. 7. - №2. – С. 73-75.

## Список сокращений

АГА – антиглиадиновые антитела	РЦ – рефрактерная целиакия
АИТ – аутоиммунный тиреоидит	РХВ – равновесие Харди-Вайнберга
АЭА – антиэндомизимальные антитела	СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа
БГД – безглютеновая диета	СМА – синдром мальабсорбции
ГАГ – гликозаминогликаны	СНВ – синдром нарушенного всасывания
ЖДА – железодефицитная анемия ЗВУР – задержка внутриутробного развития	СОТК – слизистая оболочка тонкого кишечника
ИЛ – интерлейкин	ФНО – фактор некроза опухоли
ИНФ – интерферон	ФР – физическое развитие
ИЭЛ – интраэпителиальные лимфоциты	Ц – целиакия
МПКТ – минеральная плотность костной ткани	ЦТ – целиакия типичная
МФЗ – многофакторные заболевания	ЦА – целиакия атипичная
	HLA – главный комплекс гистосовместимости
МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты	Ig – иммуноглобулин
ОРВИ – острые респираторные заболевания	
CD (cluster of differentiation) – классификация, основанная на реактивности с различными моноклональными антителами, распознающими поверхностные молекулы	
TDT – критерий оценки отклонения передачи исследуемого аллеля от гетерозиготных родителей потомкам (Transmission/Disequilibrium Test)	
tTT – тканевая транглутаминаза	
VNTR – полиморфизм по числу tandemных повторов (variable number of tandem repeats)	

Отпечатано в ООО «НИП»  
«Штемпельная Мастерская» ул. Советская, 47,  
Тел.: 53-83-10  
Заказ № 346-89, Тираж 100 экз.