

**На правах рукописи**

**ЯНКИНА ГАЛИНА НИКОЛАЕВНА**

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ. СТРАТЕГИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Томск – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Кондратьева Елена Ивановна      главный научный сотрудник ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Лобанов Юрий Федорович      заведующий кафедрой педиатрии №2 ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Ильенкова Наталья Анатольевна      заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Корниенко Елена Александровна      заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита состоится « » \_\_\_\_\_ 2014 г. в \_\_\_\_<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте [www.ssmu.ru](http://www.ssmu.ru).

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Агеева Т.С.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе и США, свидетельствуют, что распространенность целиакии (Ц) колеблется в пределах 0,5-1% в общей популяции населения [West J., Logan R.F., Hill P.G. et al., 2003; Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T. et al., 2003; Rostom A., Murray J.A., Kagnoff M.F., 2006; Green P.H., Ch. Cellier, 2007; Rodrigues A.F., Jenkins H.R., 2008; Rubio-Tapia A. et al., 2009]. Разброс показателей объясняется высокой частотой скрытых и атипичных форм заболевания [Holtmeier W., Caspary W.F., 2006]. Среди родственников 1 степени родства риск развития заболевания в 10 раз выше, чем в популяции [Парфенов А.И., 2003, 2007; Fasano A., 2003; Bourgey M., Calcagno G, Tinto N. et al., 2007].

Целиакия в большинстве случаев манифестирует в раннем возрасте, течение заболевания осложняется развитием дефицитных состояний [Бельмер С.В., 2000; Ревнова М.О., 2003; Fasano A., 2009]. Наличие Ц сопряжено с повышением риска развития ассоциированных аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа), аутоиммунный тиреоидит (АИТ), селективный дефицит IgA и других [Fasano A., 2003; Anderson L.A., 2007; Goldacre et al., 2008; Volta U. et al., 2011].

Клиническая вариабельность Ц, полиорганность поражения, а также неясность некоторых деталей патогенеза создают трудности в ее диагностике и определяют качество лечения [Бельмер С.В., 2003; Парфенов А.И., 2007; Fasano A., 2003; Green P.H., Cellier Ch., 2007]. Гистологический метод называют «золотым стандартом» в диагностике целиакии [Лысиков Ю.А., 2007; Marsh M.N. 1992, 1995; Farrell R.J., Kelly C.P., 2002; Rostom A, Murray J.A., Kagnoff M.F., 2006].

Доказана связь Ц с генами II класса главного комплекса гистосовместимости (HLA), в частности с локусом DQ. Генотип HLA-DQ2 в Северной Европе выявляется почти у 95% пациентов с Ц, остальные пациенты имеют HLA-DQ8 [Louka A.S., 2003; Karell K., 2003; Sollid L.M. 2004; Margaritte-Jeannin P., 2004; Tollefsen, H. Arentz-Hansen, B. Fleckenstein et al., 2006]. География изучения распространенности HLA маркеров заболевания в России ограничена (г. Санкт – Петербург, г. Москва) [Пирогова З.И., Рябчук Ф.Н., 2006; Вохмянина, Н. В., 2010; Пухликова Т.В., Лебедева Л.Л., Астрелина Т.А. и др., 2011; Касаткина Е.Н., 2012]. Одним из наиболее перспективных направлений в современной молекулярной генетике заболеваний является поиск полиморфных маркеров в генах-кандидатах и выявление их ассоциации с наследственными заболеваниями [Прилуцкий А.С., 2002; Bai J. et al., 2005; Greco L., 2001; Vader W. et al., 2003; Van Belzen M.J. et al., 2005]. Роль ряда цитокинов в развитии аутоиммунного процесса при Ц известна [Louka A.S. et. al., 2002; Westerholm-Ormio M., 2002; Cataldo F. et. al., 2003; Mention J.J. et. al., 2003; Moreno M.L. et. al., 2005; Woolley N. et. al., 2005; Salvati V.M. et. al., 2005; Leon A.J. et. al., 2009, Mulder C.J. et. al., 2010], однако пока остается малоизученным вопрос влияния

полиморфизма генов-модификаторов иммунного ответа (*IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *IL4RA*, *IL12B*, *VDR*, *TNFA*) на развитие заболевания и варианты его течения. В связи с этим изучение вклада кандидатных генов в развитие Ц, ее клинических проявлений и осложнений в ответ на патогенетическую терапию является перспективным.

Главная роль в лечении Ц и профилактике ее осложнений принадлежит строгой пожизненной безглютеновой диете (БГД) [Лаврова Т.Е., 2004; Ревна М.О., 2004; Аверкина Н.А., Потапов А.С., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., 2004]. БГД не всегда способствует быстрому устранению дефицитных состояний, связанных с синдромом мальабсорбции. Влияние сопутствующей патологии на течение Ц, варианты нутритивной поддержки, обучение больных Ц недостаточно освещены в литературе. Частота выявляемых дефицитных состояний, в том числе нутритивной недостаточности, задержки роста, требует адекватной терапии.

Заболевания, протекающие с синдромом мальабсорбции, такие как Ц и муковисцидоз (МВ), приобретают в последние годы медико-социальную значимость. Не проведено сопоставление вклада хронического воспаления в развитие обоих заболеваний и их отличия.

С позиций современной медицины, базирующейся на последних достижениях генетики и смежных с ней областей медицинской науки, представляется актуальным изучение целиакии с учетом вклада генетических факторов в развитие патологических фенотипов заболевания.

### **Цель исследования**

Установить распространенность, клинико-генетические и иммуноморфологические особенности целиакии у детей для разработки критериев диагностики и новых подходов в стратегии реабилитации.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространенность целиакии среди детей, проживающих в Томской области и в Краснодарском крае, и в группах риска по развитию заболевания.

2. Разработать систему комплексного мониторинга состояния здоровья детей с использованием современных информационных технологий «Регистр целиакия» с программным и методическим обеспечением.

3. Описать особенности клинического течения заболевания на основании «Регистра целиакия».

4. Оценить влияние сопутствующей патологии на течение целиакии в детском возрасте.

5. Исследовать состояние гуморального иммунитета, цитокинового статуса (*IL-1β*, *IL-4*, *IL-10*, *TNF-α*, *IFN-γ*, антагониста рецептора *IL-1* (*IL-1Ra*)) и морфометрических показателей слизистой оболочки тонкой кишки у детей с целиакией.

6. Установить частоту аллелей генов *HLA-DQA1*, *-DQB1*, *-DRB1* на примере двух популяций больных целиакией: Томской области и Краснодарского края.

7. Провести поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов интерлейкинов (*IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *IL4RA*), гена рецептора к витамину D (*VDR*) с патологическим фенотипом целиакии.

8. Оценить состояние гуморального иммунитета, уровень цитокинов у родственников пробанда с целиакией, их наследуемость и частоту аллелей генов *HLA-DQA1*, *-DQB1*, *-DRB1* для разработки алгоритма диагностики.

9. Провести сравнительный анализ цитокинового статуса, ассоциаций генов-модификаторов иммунного ответа при заболеваниях, сопровождающихся синдромом мальабсорбции: целиакия и муковисцидоз.

10. Разработать новые методы реабилитации больных целиакией и оценить их эффективность.

### **Научная новизна**

Впервые получены данные о распространенности верифицированного диагноза целиакии у детей Томской области и Краснодарского края, а также в группах риска по заболеванию. Проведена оценка частоты серологических маркеров по результатам скрининга на целиакию в выборке детей г. Томска, в группах риска (родственники 1 степени родства, СД 1 типа, АИТ) и случаев заболевания целиакией в этих группах. Впервые установлена частота целиакии у детей с СД 1 типа томской популяции и популяции Краснодарского края. Проведен комплексный анализ клинических, иммуно-морфологических и генетических маркеров заболевания. Установлены клинические особенности течения целиакии, а также частоты дефицитных состояний и осложнений у детей. Впервые описаны особенности течения заболевания у больных, в анамнезе которых есть указания на задержку внутриутробного развития. Новыми являются данные о влиянии хеликобактерной инфекции, лямблиоза на течение целиакии. Отражена зависимость клинических проявлений и морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки от генетических маркеров заболевания, соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Получены данные, характеризующие особенности воспаления при целиакии: высокая продукция как провоспалительных цитокинов (*IL-1 $\beta$* , *TNF- $\alpha$* ), так и их рецепторов (*IL-1Ra*).

В ходе исследования выявлены семейные случаи заболевания (среди sibсов (17%, или 1:6) больных целиакией из популяции Томской области). Впервые показано, что изменения иммунитета у всех членов семей пробандов с целиакией являются однотипными. Впервые получены коэффициенты наследуемости в отношении как провоспалительных (*TNF- $\alpha$* , *INF- $\gamma$* ), так и противовоспалительных цитокинов (*IL-10*, *IL-4*).

Впервые проведено комплексное изучение HLA-зависимых и HLA-независимых генетических маркеров (гена интерлейкина 1 (*IL1B* (rs1143634)), антагониста рецептора интерлейкина 1 (*IL1RN* (VNTR)), интерлейкина 4 (*IL4*

(rs2243291)), рецептора интерлейкина 4 (*IL4RA* (rs1805010)), рецептора к витамину D (*VDR* (rs2228570, rs144410)) при Ц и их связь с клиническими фенотипами Ц, его течением, характером изменчивости патогенетически значимых количественных показателей метаболизма и иммунитета (антиглиадиновые антитела, цитокины, антагонисты рецепторов цитокинов, показатели гуморального иммунитета). Впервые получены данные по распространенности аллелей генов *HLA-DQA1*, *-DQB1*, *-DRB1* у больных целиакией Томской области и родственников 1 степени родства (родители, сибсы). Общая частота носителей патологических аллелей у больных целиакией составила 77,6%, что ниже европейских показателей. Выявлены новые предрасполагающие *HLA-DRB1\*09* (OR=4,48, (p=0,050)), *HLA-DQB1\*0303* (OR=2,94, (p=0,004)) и протективные *HLA-DQA1\*0201* (OR=0,33, (p=0,004), *HLA-DQB1\*0301* (OR=0,54, (p=0,016)) аллели у больных целиакией в томской популяции. Впервые показано (метод случай–контроль, TDT–тест), что аллельные варианты генов цитокинов (аллель V полиморфизма rs1805010 гена *IL4RA*, аллель A1 полиморфизма rs1143634 гена *IL1B*, аллель G полиморфизма rs1143634 гена *IL4*) ассоциированы с целиакией и ее клиническим фенотипом.

Впервые проведен анализ иммунологической и генетической характеристики цитокинового воспаления и его регуляции при заболеваниях, сопровождающихся мальабсорбцией (целиакия и муковисцидоз). Получены новые сведения о дисбалансе между про- и противовоспалительными цитокинами, нарушении структурно - функционального статуса моноцитов - макрофагов у пациентов с целиакией и муковисцидозом. Установлено, что при целиакии и муковисцидозе повышена продукция провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , последний играет большую роль в воспалении при муковисцидозе. Фенотипические проявления целиакии и муковисцидоза определяются разными полиморфизмами изучаемых генов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Разработано программное обеспечение регистра больных целиакией (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Регистр целиакия», № сертификата 2009615739, выдан 15.10.09). Создан регистр больных целиакией, который апробирован на территории Томской области (Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Регистр целиакия», № сертификата 2009620392, выдан 17.07.09).

Распространенность верифицированного диагноза целиакии в Томской области на 01.01.2011 г. составила 49,98 на 100 000 детского населения (1:2000), в Краснодарском крае 7,4 на 100 000 детского населения (1:13500), что значительно ниже данных по распространенности заболевания в мире. Заболевание чаще выявлялось у детей в возрасте от 5 до 9 лет и в группе детей подросткового возраста. Полученные данные отражают необходимость проведения эпидемиологических исследований, как в стране, так и в регионах по одному протоколу. Установленное соотношение типичная к атипичной форме заболевания, как 2:1, диктует необходимость расширения диагностического поиска в группах риска по целиакии. Представлены дифференциально-

диагностические критерии двух форм целиакии с оценкой каждого признака (чувствительность и специфичность). Предложен алгоритм диагностики целиакии при наличии клинических проявлений заболевания и в группах риска на основе 6-летнего пролонгированного наблюдения.

Определена частота задержки роста и белково-энергетической недостаточности (60 и 64%, соответственно) при целиакии. Разработан алгоритм обследования и реабилитации детей с данными дефицитными состояниями. Установлена частота хеликобактерной инфекции (55,5%) и лямблиоза (34,3%) при целиакии, оценен их вклад в течение заболевания, показана необходимость обследования на данную инфекцию и инвазию.

Предложена схема стандартизации клинических проявлений Ц в детском возрасте. Классификация обсуждалась на XVI и XVII Конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (2009, 2010 гг.), на 12-ом международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2010», в журнале «Вопросы детской диетологии» (2010). Данная версия может служить основой для новой классификации Ц [Ревна М.О., Бельмер С.В., Карпина Л.М., 2010].

Разработана программа занятий «Школа управления целиакией», доказана ее медицинская эффективность. Обосновано использование нутритивной поддержки (на примере смеси «Нутризон») при целиакии у детей. Предложена тактика наблюдения за пациентами с задержкой физического развития на фоне заболевания.

Результаты исследования внедрены в работу отделения гастроэнтерологии ОГАУЗ «Детская больница №1» г. Томска, отделения наследственных болезней ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, детского отделения ФГБУН «Томского НИИ курортологии и физиотерапии» ФМБА России, в ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Департамента здравоохранения Краснодарского края (заведующая гастроэнтерологическим отделением Долбнева О.В., г. Краснодар). Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, кафедре педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность целиакии по верифицированному диагнозу в Томской области составила 49,98 на 100 000, в Краснодарском крае - 7,4 на 100 000 детского населения. Частота целиакии в группах генетического риска (родственники 1 степени родства) составила 17% (1:6) среди sibсов. Установлена низкая частота Ц в группе пациентов с СД 1 типа (1:142), что связано с высокой частотой протективных аллелей в отношении развития целиакии. Клинические особенности целиакии определяются генетическими маркерами (HLA-маркерами и генами-модификаторами иммунного ответа), возрастом, выраженностью воспаления, сопутствующей патологией (хеликобактерной инфекцией,

лямблиозом, наличием задержки внутриутробного развития в анамнезе). Для целиакии характерна высокая частота дефицитных состояний.

2. Воспаление при целиакии характеризуется высоким содержанием как провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) цитокинов, так и их рецепторов (IL-1Ra), для которых установлены высокие коэффициенты наследуемости. Воспаление при муковисцидозе характеризуется сниженной продукцией противовоспалительных (IL-10) цитокинов и их рецепторов (IL-1Ra), на фоне избыточной выработки провоспалительных, что определяет тяжесть течения заболевания и подходы к терапии. С развитием муковисцидоза связаны аллель A2 полиморфизма VNTR гена *IL1RN*, аллель C полиморфизма rs2069705 гена *IFN-G*, с целиакией - аллель A1 полиморфизма rs1143634 гена *IL1B* и аллель V полиморфизма rs1805010 гена *IL4RA*, аллель G полиморфизма rs2243291 гена *IL4*.

3. HLA-зависимые и HLA-независимые генетические маркеры (*IL4RA*, *IL1B*, *IL4*, *IL1RN*) ассоциированы с целиакией, определяют форму заболевания, его течение, характер изменчивости патогенетически значимых количественных показателей иммунитета, а также развитие осложнений и дефицитных состояний. Установлены новые предрасполагающие аллели (HLA-DRB1\*09 (OR=4,48, (p=0,050)), HLA-DQB1\*0303 (OR=2,94, (p=0,004)), характерные для больных целиакией в Томской области. Частота гаплотипов HLA-DQ2 и -DQ8 у больных целиакией двух изучаемых популяций ниже, чем у пациентов в других европейских популяциях.

4. В основе реабилитации и диспансерного наблюдения за больными целиакией лежит контроль за соблюдением безглютеновой диеты и коррекция дефицитных состояний. Диспансеризация детей с целиакией на фоне белково-энергетического дефицита и задержки роста требует дифференцированного подхода к диагностическим и реабилитационным мероприятиям. Внедрение «Школы управления целиакией» позволяет в течение одного года получить медицинскую эффективность этой формы профилактической деятельности.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность обеспечена полнотой первичного материала, тщательностью качественного и количественного анализа, наличием объективных критериев диагностики и мониторинга с использованием современной аппаратуры для функционального и лабораторного контроля, системностью клинического обследования, применением современных методов молекулярно-генетического анализа и статистической обработки.

Материалы исследования доложены и обсуждены на VII и VIII научных конференциях «Генетика человека и патология» (Томск, 2004, 2007); Всероссийских 14-й, 15-й, 16-й, 17-й, 18-й, 19-й научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск, 2006 - 2011); Международном Славяно-Балтийском научно-медицинском форуме «Санкт-Петербург – Гастро - 2007», «Санкт-Петербург – Гастро - 2010», «Санкт-Петербург – Гастро - 2012»; XV, XVI, XVII, XVIII, XIX Международных конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные



проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2008-2012); XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009); на Национальных конгрессах по муковисцидозу «Муковисцидоз у детей и подростков», (Ярославль, 2011, Москва, 2013); XVII Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2011); Конгрессе педиатров России (Москва, 2007, 2010), на IX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2009), при проведении работы Российской школы по муковисцидозу в г. Томске и г. Краснодаре (2011, 2012).

Работа выполнена в рамках государственных программ и грантов: государственный контракт ФЦП №16.740.11.0482 от 13.05.2011 г. «Изучение эффектов генов-модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления в детском возрасте» по конкурсу 16.740.11.0482 1.2.1 Проведение научных исследований научными группами под руководством докторов наук в следующих областях: - общая биология и генетика; - физико-химическая молекулярная и клеточная биология; - фундаментальная медицина и физиология; грант РФФИ № 09-04-00732-а «Генетические и иммунологические механизмы воспалительного процесса при целиакии. Роль HLA и не HLA-зависимых генетических маркеров» (2009, 2011); грант РФФИ экспедиционный «Организация и проведение экспедиционных работ в Краснодарском крае», 2010.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 71 печатная работа, включая 17 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Соавтор 2 монографий, 4 учебных пособия, 2 из которых рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей-педиатров, программы для ЭВМ «Регистр целиакия».

**Личный вклад автора.** Лично автором проведены поиск и анализ литературы по проблеме диссертации. Непосредственно автором осуществлялся набор пациентов, наблюдение в динамике за больными, составление регистра.

Самостоятельно проведено многолетнее мониторинговое клиническое и функциональное статуса больных Ц и МВ, анализ результатов лабораторных, функциональных, инструментальных методов обследования. Автор принимал участие в проведении лечебных и реабилитационных мероприятий. Материал, представленный в диссертационной работе, получен, обработан и проанализирован автором.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 372 страницах машинописного текста. Работа содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 5 глав собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 342 источника, из них 181 отечественных и 161 иностранных. Работа иллюстрирована 147 таблицами и 18 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стратегия исследования предполагала комплексное изучение состояния тканеспецифического, гуморального иммунитета и цитокинового статуса в системе больной целиакией (синоним - пробанд) – родственники 1 степени родства, влияние генетических факторов (выявление семейных случаев заболевания, оценку наследуемости количественных признаков и связь с аллелями *HLA-DQA1*, *DQB1*, *DRB1* и других генов, продукты которых участвуют в реализации иммунного ответа) на клинические, морфологические особенности течения заболевания (типичная, атипичная форма Ц, наличие дефицитных состояний, сопутствующих и ассоциированных заболеваний), особенности ответа на лечение - безглютеновую диету (БГД) и систему реабилитационных мер. Исследование предполагало выявление общности иммунологического ответа на воспаление при заболеваниях целиакия и муковисцидоз, клиническим проявлением которых является синдром мальабсорбции.

Для решения поставленных задач в работе были использованы клинические, биохимические, иммунологические, молекулярно–генетические методы, которые были объединены в основные блоки исследования (клинический, биохимический, иммунологический, генетический). В обследовании пробанда с Ц и родственников 1 степени родства применялись скрининговые методы исследования: определение антиглиадиновых антител и проведение ультразвуковой денситометрии.

**1. Клинический блок исследований:** анализ истории развития ребенка (форма 112); сбор медицинского анамнеза, жалоб; клиническое обследование пациента, оценка жизненно важных функций; антропометрия; специализированные лабораторные и инструментальные методы обследования, в частности, эндоскопические и морфологические методы (выполнение фиброэзофагогастродуоденоскопии, получение методом щипцовой биопсии фрагментов СОТК с последующим морфологическим и морфометрическим исследованием), проведение Хелик–теста; осмотр узкими специалистами; заполнение индивидуальной регистрационной карты врачом – исследователем.

**2. Биохимический блок:** определение содержания в сыворотке крови больных Ц жизненно необходимых (эссенциальных) элементов: кальция (Ca), железа (Fe), кобальта (Co), цинка (Zn), селена (Se), хрома (Cr); определение показателей ремоделирования костной ткани в сыворотке крови (остеокальцин, телопептиды, общая щелочная фосфатаза, костная щелочная фосфатаза, общая кислая фосфатаза, тартрат резистентная кислая фосфатаза, кальций, фосфор, креатинин) и моче (кальций, фосфор). Результаты исследования использовались для оценки эффективности реабилитационных мероприятий.

**3. Иммунологический блок:** определение иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM, уровня антиглиадиновых антител класса IgA и IgG в сыворотке крови; определение уровня цитокинов в сыворотке крови: IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1Ra; определение структурно-метаболического статуса и функциональной активности моноцитов-макрофагов в сыворотке крови.

**4. Генетический блок:** использование клинико-генеалогического метода; изучение наследуемости количественных признаков на основе сбора генеалогического анамнеза; использование метода родословных; изучение наследуемости количественных признаков на основе внутрисемейного корреляционного анализа; генотипирование специфичностей *HLA DQA1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*; и амплификация участков генов-модификаторов иммунного ответа *IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *IL4RA*, *VDR*, *INF-G*.

Информация о пациентах вносилась в электронную базу данных. В регистр внесены сведения о 99 пациентах с Ц Томской области и 32 пациентах Краснодарского края. В соответствии с поставленной целью было обследовано 99 больных Ц и 82 пациента с МВ (группа сравнения в иммунологическом, генетическом блоке исследования), (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика обследованных больных целиакией и муковисцидозом

Объект исследования	Число детей	Средний возраст (лет)	Пол		Характеристика заболевания	
			М	Ж	Форма	Число детей
Пробанд с целиакией, Томская область	99	8,59 ± 0,59	50	49	Типичная	65
					Атипичная	34
Пробанд с целиакией, Краснодарский край	32	5,28 ± 0,67	15	17	Типичная	25
					Атипичная	7
Пробанд с муковисцидозом	82	11,2±4,58	37	45	Легочная	7
					Смешанная	75

Дети с Ц получали лечение в гастроэнтерологическом отделении ОГАУЗ «Детская больница №1» г. Томска (главный врач Карташов В.А., 1976-2012 гг.), в генетической клинике ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН (директор - академик РАМН, д-р мед. наук, профессор. Пузырев В.П) и находились на реабилитации в детском отделении ФГБУН «Томского НИИ курортологии и физиотерапии» ФМБА России (директор - заслуженный деятель науки, д-р мед. наук, профессор Левицкий Е.Ф., 2003-2010 гг.). Кратность наблюдения в среднем составила 6-8 раз, период наблюдения - до 6 лет. В генетической клинике ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН проведено клинико-генеалогическое обследование пациентов с Ц и личное собеседование с родственниками из 99 семей. В городе проживало 74 семьи, в сельской местности – 25 семей. Количество родственников составило 735 человек, из них родственники 1 поколения - 244 человек, 2 поколения - 366 человек. Дополнительные статистические исследования включали анализ 216 историй болезни пациентов с Ц, получавших лечение в гастроэнтерологическом отделении ОГАУЗ «Детская больница №1» г. Томска в указанный период. Истории болезни также послужили основой для регистра больных Ц, который позволил оценить особенности клинического течения Ц у детей Томской области.

С целью выявления общих характеристик и особенностей иммунологического ответа на воспаление в группу сравнения (иммунологический, генетический блок исследования) вошли 82 пациента с МВ. Из них 26 пациентов наблюдались на базе ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, 56 больных МВ были из других регионов страны (Астрахань, Москва, Барнаул). В группе больных 75 ребенка были со смешанной формой заболевания, 7 - с преимущественно легочной формой МВ; средний возраст пациентов составил  $11,2 \pm 4,58$ , девочек было 45, мальчиков – 37.

Определение аллелей генов *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DRB1* проведено у пациентов с Ц Томской области (76 детей) и членов их семей (71 человек), а также у 32-х больных Ц Краснодарского края, в группах риска по Ц (СД 1 типа: 50 больных Томской области и 100 пациентов из Краснодарского края).

Контрольную группу детей составили 20 практически здоровых индивидуумов в возрасте от 6 до 16 лет. В качестве контрольной группы для родителей пробандов с Ц были использованы данные 25 практически здоровых взрослых людей в возрасте 26-42 лет, не имевших хронических заболеваний, отягощенной наследственности по Ц, синдрома мальабсорбции, аутоиммунной патологии. В контрольные группы вошли результаты обследования детей и их родителей из 18 семей, добровольно согласившихся на обследование. Учитывая статистически недостоверные различия в основных показателях практически здоровых детей и взрослых в зависимости от пола, мы сочли возможным объединить их в одну группу.

В качестве популяционного контроля для оценки частот аллельных вариантов изучаемых генетических маркеров в сибирской популяции использовали группу неродственных индивидов из банка ДНК ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН. Общая численность контрольной выборки составила 123 человека, проживающих в г. Томске и не имеющих по данным анамнеза целиакии, признаков синдрома мальабсорбции и аутоиммунных заболеваний. Средний возраст контрольной группы составил  $44,3 \pm 0,7$  лет.

В качестве популяционного контроля для изучения распространенности аллелей генов *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и *DRB1* - 300 человек случайной выборки г. Москвы и Московской области [Кураева Т.Л., 2009]. Общий объем исследований количественных признаков представлен в таблице 2

**В работе выбраны следующие дизайны исследования:**

- для описания клинического материала использовали сравнительное исследование в параллельных группах;
- одномоментное проспективное сравнительное исследование применено к оценке показателей выборки больных Ц и МВ;
- для оценки эффективности БГД, занятий в «Школе больных целиакией», эрадикационной терапии хеликобактерной инфекции, эффективности нутритивной терапии использовали пролонгированное, сравнительное, рандомизированное исследование. Для оценки анаболической терапии использовалось простое пролонгированное исследование;

Общий объем исследований количественных признаков, n

Изучаемые направления	Пробанд, n		Родственники пробанда с целиакией, n			*Скрининг, n	Всего, n	
	Ц	МВ	Мать	Отец	Сибсы			
АГА класса IgA	99	-	44	44	23	1134	1344	
АГА класса IgG	99	-	44	44	23	1134	1344	
Итого	198	-	88	88	46	2268	<b>2688</b>	
Иммуноглобулины сыворотки крови								
Показатели	Ц	МВ	Мать	Отец	Сибсы	Контроль, n		Всего, n
						Дети	Взрослые	
IgA	99	-	62	46	18	20	25	270
IgM	99	-	62	46	18	20	25	270
IgG	99	-	62	46	18	20	25	270
Итого	297	-	186	138	54	60	75	<b>810</b>
Цитокины сыворотки крови								
Показатели	Ц	МВ	Родственники пробанда с целиакией, n			Контроль, n		Всего, n
			Мать	Отец	Сибсы	Дети	Взрослые	
IL-1 $\beta$	76	21	62	46	26	20	25	276
IL1Ra	76	21	62	46	26	20	25	276
IL-10	76	21	62	46	26	20	25	276
IL-4	76	21	62	46	26	20	25	276
IFN- $\gamma$	76	21	62	46	26	20	25	276
TNF- $\alpha$	76	21	62	46	26	20	25	276
Итого	456	126	372	276	156	120	150	<b>1656</b>

Примечание: АГА - антиглиадиновые антитела, Ц – целиакия, МВ - муковисцидоз

\*Скрининг - группа из 1134 человека, из них 731 ребенок - случайная выборка, 119 больных - АИТ и 284 пациента - СД 1 типа

- для оценки целесообразности 3-х этапной диагностики в группах риска по Ц использовали пролонгированное наблюдение в группах генетического риска (родственники 1 степени родства) и иммунологического риска (больные СД 1 типа и АИТ). Наблюдение проводили в течение 6 лет;

- для генетического исследования было выбрано два дизайна: «случай-контроль» и семейный анализ ассоциаций. «Случай-контроль» анализ: *случай* – 99 для больных целиакией, *популяционный контроль* – 123 человека (для генов - модификаторов); второй: *случай* – 76 больных целиакией, *популяционный контроль* – 300 человек (для HLA). Семейный анализ ассоциаций: *случай* – 99 больных целиакией; *контроль* - родственники 1 степени родства – 130 человек родителей и сибсов без признаков заболевания.

Протокол исследования одобрен решением локального этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ (регистрационный номер 830 от 26.05.2008).

## Методы статистического анализа данных

Использовали методы для описания количественных признаков и специальные методы для проведения генетического анализа. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения ( $\bar{X}$ ), ошибки среднего значения ( $m$ ), а также расчет квартилей ( $Me$ ,  $Q_1$ - $Q_3$ ) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по  $t$ -критерию Стьюдента для нормально распределенных, для независимых выборок определение достоверности разницы показателей проводилось с помощью  $U$ -критерия Манна - Уитни, для ситуации с зависимыми выборками определение достоверности разницы показателей проводилось с помощью  $T$ -критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

Специальные методы включали следующие методики статистической обработки генетического материала: показатель наследуемости ( $h^2$ ) получали, как удвоенное значение коэффициента корреляции в парах родитель-ребенок. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность полученных данных оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента.

Тестирование распределения изучаемых генотипов на равновесие Харди-Вайнберга проводили с помощью точного теста Фишера. Сравнение распределения генотипов и частот аллелей проводили с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность при числе степеней свободы равном 1, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5.

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. Величина  $OR = 1$  указывает на отсутствие ассоциации,  $OR > 1$  – имеет место при положительной ассоциации («фактор риска») и  $OR < 1$  – отрицательная ассоциация аллеля с заболеванием. Обсуждение величин OR проводили при уровне значимости не более 5%. Для поиска ассоциации патологии с генетическими маркерами был использован критерий, оценивающий отклонения передачи исследуемого аллеля от гетерозиготных родителей потомкам (Transmission/Disequilibrium Test, TDT):  $TDT = (b-c)/2(b+c)$ , где  $b$  и  $c$  - наследуемые аллели от гетерозиготных родителей. Все расчеты проводили с помощью программ «STATISTICA for Windows 6.0», «Microsoft Excel 7.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологическая характеристика целиакии Томской области проведена на основе анализа базы данных 99 детей, внесенных в регистр больных

Ц (регистрационный номер свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Регистр целиакия», сертификат № 2009615739; свидетельство о государственной регистрации базы данных «Регистр целиакия», сертификат № 2009620392). Распространенность верифицированного диагноза целиакии среди детей Томской области составила 49,98 на 100 000 детского населения (1:2000) на 01.01.2011 г. В 2008 г. данный показатель был 40,83 на 100 000 детского населения (1:2450). Распространенность верифицированного диагноза Ц в Краснодарском крае составила 7,4 на 100 000 (1:13500) детского населения, что значительно ниже европейских показателей.

Проведенные популяционные исследования во многих странах показали высокую частоту Ц, которая составляет в среднем по Европе 1:200–1:300. [Sturges R.P. et al, 1991; Kolho K.L., 1998; Hill I. et al., 2000; Hawkes N.D., 2000; Novell C.J., 2001; Tribole E. et al, 2002; Fasano A., 2003]. В США частота Ц среди взрослых 1:111, в детской популяции 1:167 [Berti I., et. al., 2000]. На сегодняшний день Ц достаточно часто регистрируется в странах Азии, Африки и Латинской Америки [Carolina Vegué et al., 2010; Mendez V. et al., 2004; Catassi C. et al., 2004]. В российских популяциях и странах ближнего зарубежья распространенность Ц находится в стадии изучения, в частности, в Казахстане она составляет 1:268 человек; Узбекистане (Ташкентский регион) - 1:366 [Шарипова М.Н., 2008; Камилова А.Т., 2006].

В популяции детей Томской области, Краснодарского края высокой распространенности Ц не зарегистрировано по сравнению с европейскими странами, США, что можно объяснить с одной стороны особенностью изучаемой популяции, с другой – недостаточной осведомленностью врачей в вопросах диагностики заболевания. В настоящее время Ц представляется распространенным заболеванием и требует активного внедрения новых подходов к диагностике и лечению. Оценить распространенность заболевания в России возможно после проведения скрининговых популяционных исследований. Регистр больных Ц должен сыграть ключевую роль в изучении как распространенности заболевания, его характеристики, так и в планировании финансовых расходов на приобретение лекарственных средств и лечебного питания (например, безглютеновых хлебо-булочных изделий), кроме этого он позволит сравнить все параметры с другими регионами страны.

**Особенности клинических проявлений целиакии** были следующие: из 99 пациентов заболевание одинаково часто встречалось как среди мальчиков, так и среди девочек (мальчиков 49, девочек - 50). В нашей выборке больных с Ц у 66% диагностировалась ЦТ, то есть чаще выявлялось заболевание с типичным симптомокомплексом болезни, соотношение ЦТ: ЦА составило 2:1. В странах Западной Европы соотношение ЦТ: ЦА составляет 1:7 [Fasano A., 2003, 2005]. Есть данные, указывающие, что на 1 выявленный случай Ц приходится 5-13 не выявленных [интернет ресурс <http://www.omge.org/globalguidelines/guide13/guideline13.htm>]. Полученные нами данные свидетельствуют как о гиподиагностике атипичных форм Ц, так и об особенностях изучаемой популяции.

Средний возраст больных Ц на момент обследования составил  $8,59 \pm 0,59$  лет, что свидетельствует о поздней диагностике заболевания в общей группе больных Ц ( $6,58 \pm 0,52$  лет),  $p=0,028$ . Установлено, что диагностика атипичной формы болезни в среднем на 2 года осуществлялась позднее по сравнению с ЦТ ( $7,81 \pm 0,88$  лет против  $9,72 \pm 0,95$  лет), что может быть обусловлено, с одной стороны, клиническим полиморфизмом болезни, с другой - меньшей информированностью врачей о возможности манифестации болезни в старшем возрасте. [Maki M., 2003; Fasano A., 2003; Ревнова М.О., 2005; Кондратьева Е.И., 2007]. Большинство пациентов с Ц (74%) находились на грудном вскармливании. Продолжительность грудного вскармливания в группе больных Ц составила  $6,5 \pm 0,55$  мес. и было более продолжительным в группе пациентов с ЦА по сравнению с ЦТ ( $28,0 \pm 0,37$  недель и  $24,0 \pm 0,55$  недель, соответственно,  $p=0,034$ ). Вероятно, атипичная симптоматика болезни развивается у детей, длительно находящихся на грудном вскармливании, за счет протективной роли защитных факторов грудного молока на местный иммунитет СОТК. Результаты мета-анализа свидетельствуют, что кормление грудью во время введения пищевого глютена и увеличение продолжительности грудного вскармливания снижают риск развития Ц [Akobeng AK, Ramanan AV., Buchan I. et al., 2006].

Заболевание чаще диагностировалось у детей с ЦТ в возрасте до 3 лет и от 7 до 16 лет ( $p=0,002$ ;  $p=0,02$ , соответственно), по причине того, что в раннем возрасте, как известно, выражен энтеральный синдром и связанный с ним дефицит массы тела; в возрасте 7-16 лет, очевидно, в силу развития дефицитных состояний и /или осложнений, которые сопровождают течение заболевания.

Установлены особенности перинатального периода больных Ц: у матерей пациентов с ЦТ отмечалась угроза прерывания беременности во 2-ой половине ( $p=0,035$ ), в анамнезе анемия и ЗВУР в абсолютных числах выявлялась чаще при ЦТ, но без статистически значимой разницы. Среди детей с Ц, имеющих в анамнезе перинатальную энцефалопатию (ПЭП), чаще были пациенты с ЦА ( $p=0,003$ ). Дети с задержкой внутриутробного развития составили 17% от всех больных целиакией. У больных Ц, имеющих ЗВУР в анамнезе, заболевание манифестировало в более ранние сроки ( $p=0,004$ ), что, возможно, связано с низкими компенсаторными возможностями организма, повышенной проницаемостью СОТК для белковых молекул, незрелостью ферментных систем.

В последующем обследовано 17 детей с Ц (из них 12 - с ЦТ и 5 - с ЦА), имеющих указание на ЗВУР в анамнезе. В данной группе пациентов продолжительность естественного вскармливания была достоверно меньше ( $p=0,05$ ), манифестация заболевания ( $p=0,004$ ) и постановка диагноза ( $p=0,05$ ) была значительно раньше по сравнению с общей группой, что объясняется выраженностью клинических симптомов и развитием в раннем возрасте дефицитных состояний. Также особенности течения заболевания заключались в наличии таких проявлений, как лактазная недостаточность (88% против 19%), пищевая аллергия (71% против 18%), рахит (71% против 15%), анемия (71% против 28%), которые чаще регистрировались в группе Ц с ЗВУР по сравнению с группой больных Ц без ЗВУР. Патологический гаплотип HLA DQ2, образованный



аллелями DQA1\*501, DQB1\*201, выявлен у пациентов с ЗВУР. Содержание как провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  (p=0,031), TNF- $\alpha$ , (p=0,020)), так и противовоспалительных цитокинов IL-10 (p=0,009)), так и их рецепторы (IL-1Ra (p=0,004), была выше у пациентов, имеющих в анамнезе ЗВУР. Зарегистрировано низкое содержание сывороточного IgA по сравнению с общей группой больных (0,50 (0,30-1,00) г/л, p=0,048). Морфометрические показатели пациентов (n=17) анализируемой группы не отличались от больных, не имевших ЗВУР в анамнезе.

Таким образом, дети, имеющие указание на ЗВУР в анамнезе, имеют иммуногенетические и фенотипические особенности течения Ц, очевидно, связанные с отягощенным преморбидным фоном, что может вносить свой вклад в развитие дисбаланса выработки про- и противовоспалительных цитокинов, влиять на местную резистентность слизистых оболочек, способствуя ранней манифестации заболевания (рисунок 1).



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

Клиническая картина Ц весьма разнообразна, что позволяет многим авторам называть болезнь «Великий Мим» [Ревна М.О., 2000; Fasano A., 2003]. Анализ диспепсических жалоб у 99 детей с Ц показал, что в 65,7% случаев начало заболевания было типичным. Снижение аппетита (43 (64,2%) против 24 (35,8%), p=0,0001), рвота (10 (15%) против 2 (6%), p=0,005), метеоризм (у 48 больных (74%) против у 15 (44%), p=0,0001) регистрировали чаще и были больше выражены при ЦТ, чем при ЦА.

Боль в животе как основной симптом Ц отмечалась у 64% детей с Ц, чаще при ЦТ (p=0,001). В школьном возрасте болевой синдром отмечался чаще у девочек (p=0,03), и при ЦА (p=0,001). Причины болей в животе при Ц различны, чаще они связаны с растяжением петель кишечника газами и каловыми массами, могут быть обусловлены дисфункциональными расстройствами билиарного тракта. Боль в мезогастррии отмечена в 85,7% случаев у обследованных нами детей, что является характерным проявлением заболевания, чаще боли были связаны с актом дефекации, (p=0,001). Боли имели разный характер, приступообразные боли регистрировались у больных с ЦТ, монотонные (ноющие) - у пациентов с ЦА (p=0,001).

Одним из кардинальных симптомов течения Ц является патологический характер стула, у пациентов с ЦТ стул был чаще (от 3 и более 10 раз), чем при ЦА

( $p=0,001$ ). Необходимо отметить, что запоры встречались в 16,2% случаев, выявлялись чаще у девочек ( $p=0,04$ ), и при ЦА ( $p=0,005$ ). Наличие нормального стула или запоров у пациентов с Ц усложняет диагностику, которая основывается на наличие нарушений стула. Есть данные, что у 16,6% обследованных пациентов стул был абсолютно нормальный [Логинов А.С., Парфенов А.И., 2000].

Копроскопические признаки нарушенного пищеварения в виде стеатореи 1 типа встречались чаще (57,6%), чем стеаторея смешанного типа (36,4%),  $p=0,001$ , что отражало изменения поджелудочной железы преимущественно функционального характера [Бельмер С.В., Гасилина Т.В., 2010].

Поражение желудочно-кишечного и билиарного тракта характерно для больных целиакией. При обследовании у пациентов наблюдалось сочетанное поражение желудка и ДПК (в 60,6% случаев) в виде экссудативно-эритематозного гастрита, дуоденита с одинаковой частотой при различных формах заболевания. Гиперпластические процессы на слизистой оболочке желудка, ДПК были свойственны мальчикам ( $p=0,05$  и  $p=0,001$ , соответственно), субатрофический процесс – девочкам ( $p=0,001$ ) и преимущественно при ЦТ ( $p=0,001$ ). ГЭРБ диагностирована у 2 % детей с ЦТ. Результаты эндоскопического исследования согласуются с данными литературы и указывают на преобладание экссудативно-эритематозного характера поражения желудка и ДПК. Анализ морфометрических показателей СОТК выявил, что в общей группе больных в 57,5% имели место изменения СОТК, соответствующие IIIA-IIIВ стадии по Marsh M.N. При ЦТ подобные изменения (стадия IIIA, IIIВ) встречались достоверно чаще (36,9%, против 23,5%, и 29,2% против 17,6% ( $p=0,01$ ,  $p=0,02$ )), чем при ЦА. Патологические изменения, соответствующие 0-I стадии по классификации Marsh M.N., чаще встречались при ЦА (49,9% против 21,5% при ЦТ,  $p=0,001$ ) и у детей, которые находились на БГД до проведения биопсии. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с ЦТ иммунопатологический процесс на СОТК более выражен. На это указывали минимальная толщина СОТК, атрофия ворсинок, максимальная глубина крипт, по сравнению с группой детей с ЦА, что согласуется с данными литературы [Lee S.K., 2003; Fasano A., 2005; Lima V.M., 2005]. При ЦА через год на фоне БГД быстрее нормализуется цитоархитектоника СОТК: регистрировалось достоверное увеличение толщины СОТК ( $p=0,02$ ), высоты ворсинок ( $p=0,002$ ), уменьшение глубины крипт ( $p=0,002$ ), снижение интенсивности лимфоплазмочитарной инфильтрации ( $p=0,048$ ). Выявленные изменения СОТК не зависели от пола ребенка. В литературе есть указание на то, что гистологические изменения при Ц различаются по степени выраженности, могут быть неоднородными, у некоторых пациентов атрофия слизистой может отмечаться только в луковице двенадцатиперстной кишки [Weir D.C., 2010]. Имеются сведения, что 62,7% пациентов имели различную степень гистологических изменений в различных участках ДПК [Ravelli F., 2005, 2010]. Повреждение СОТК при Ц не является специфическими и может отмечаться при других заболеваниях, поэтому гистологические изменения должны расцениваться в комплексе с клинической картиной и результатами серологического и гистологического исследований, а также с учетом количества ежедневно

употребляемого пациентом глютена [Jernej Dolinšek, 2010]. Известно, что лишь у небольшой части больных развивается классическая атрофия СОТК и тяжелый синдром мальабсорбции [Marsh M.N., 1992; Rostami K., 2001; Rosenberg N.R., 2005]. Напротив, у большинства больных изменения в СОТК могут ограничиваться поражением короткого участка кишки, некоторым углублением крипт и/или повышением количества МЭЛ [Lahdeaho M.L., 2005].

Полиорганность поражения пищеварительного тракта характерна для больных с Ц. Это показало и наше исследование. Выявлено, что хронический гастрит, дуоденит одинаково часто встречался при ЦТ и ЦА, дисфункция билиарного тракта - достоверно чаще при ЦТ ( $p=0,01$ ). Изолированное повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови в период манифестации болезни и при нарушении диеты зарегистрировано у 11% детей, одинаково часто как при ЦТ, так и ЦА. По данным литературы повышение трансаминаз свойственно для пациентов с Ц в 31,7% случаев, чаще у больных с впервые выявленной Ц, и зависит от степени тяжести СМА [Сабельникова Е.А с соавт., 2003]. Некоторые авторы указывают на больший процент случаев (40%) повышения уровня трансаминаз [Villares A.V., Monteagudo J.A.M., Borque R.M. et al., 2008.]. Соблюдение БГД в течение года в 95% случаев способствует нормализации уровня трансаминаз [Cantarero Vallejo M.D., Gómez Camarero J., 2007]. Следовательно, при Ц в результате действия комплекса патогенетических механизмов нарушается функциональное состояние печени, желчеотделение, что усугубляет уже имеющиеся нарушения процессов кишечного переваривания и всасывания. Дисбактериоз кишечника в виде снижения нормофлоры и роста условно-патогенных микроорганизмов регистрировался у большинства (95,9%) пациентов и не зависел от формы Ц и пола ребенка. Достоверно чаще при ЦТ встречался лямблиоз ( $p=0,001$ ).

При определении чувствительности и специфичности клинических и лабораторных показателей ЦТ и ЦА чувствительность более 50% пришлась на такие характеристики, как приступообразные боли в животе (чувствительность 54%, специфичность 91%), сухость кожных покровов (чувствительность 51%, специфичность 62%), серый цвет стула (чувствительность 66%, специфичность 82%), которые статистически значимо чаще отмечались при целиакии типичной ( $p < 0,05$ ).

В исследовании мы попытались выявить особенности течения Ц у пациентов с НР-инфекцией, с лямблиозом. НР-инфекция выявлена в 55,5% случаев. Полученная частота НР при Ц согласуется с данными эпидемиологического исследования, проведенного в Сибири по распространенности НР-инфекции, которое показало, что инфицированность детей НР-инфекцией в возрасте 5-10 лет составляет 29%, а в возрасте 11-14 лет - 56% среди обследованных детей [Решетников О.В., Курилович С.А., 2000]. В клинической картине у пациентов с Ц и НР - инфекцией достоверно чаще регистрировались моторные нарушения со стороны верхнего отдела пищеварительного тракта (отрыжка воздухом в 35% случаев, рвота в 15% случаев), анемия в анамнезе имела место в 60% случаев, что необходимо

учитывать при организации лечения пациентов с Ц. Оценка цитокинового профиля сыворотки крови в сравниваемых группах больных показала, что у детей с Ц без НР-инфекции уровень провоспалительного цитокина  $IL-1\beta$  в динамике наблюдения быстрее снижался до значений контрольной группы. Данное обстоятельство подтверждает вклад НР-инфекции в воспаление.

Лямблиоз вывлен у 34,3% больных целиакией. Лямблиоз наблюдался преимущественно при ЦТ ( $p=0,0001$ ), что, вероятно, обусловлено более глубокими нарушениями целостности кишечного барьера, частотой ДБТ у пациентов. У детей с Ц, инвазированных лямблиями, достоверно чаще встречалось снижение аппетита (64,7%, ( $p=0,01$ )), ЗФР (70,6%, ( $p=0,001$ )), резистентность к терапии (32,2% ( $p=0,001$ )), стеаторея смешанного типа (61,7%, ( $p=0,0001$ )), и головная боль (38,2%, ( $p=0,001$ )). Практически у 1/3 пациентов с Ц, инвазированных лямблиями, отмечались кожные проявления атопии, преимущественно у мальчиков ( $p=0,000$ ). Полученные данные по частоте лямблиоза можно объяснить тем, что у обследованных детей мы не встретили тотальной атрофии слизистой оболочки, а также тем, что слизистая оболочка тонкой кишки быстро реагирует на БГД, тем самым улучшаются процессы пищеварения и всасывания. Не получено статистически значимых отличий в показателях гуморального звена иммунитета в группах детей с Ц с наличием лямблий и без лямблиоза. Однако уровень АГА класса IgA снижался более значимо в группе детей без лямблиоза на БГД ( $p=0,026$ ). Вероятно, наличие лямблий задерживает репаративные процессы в СОТК.

**Иммунологический блок.** Исследование цитокинового профиля детей с Ц выявило высокое содержание как провоспалительных  $IL-1\beta$  ( $p=0,001$ ),  $TNF-\alpha$  ( $p=0,03$ ) цитокинов, так и их рецепторов ( $IL-1Ra$ , ( $p=0,001$ )). Уровень провоспалительного медиатора  $TNF-\alpha$  был выше при ЦТ ( $p=0,001$ ), у пациентов с ЦА, напротив, высока концентрация противовоспалительных ( $IL-1Ra$  ( $p=0,001$ ),  $IL-4$  ( $p=0,001$ )). На фоне лечения снижалось содержание перечисленных цитокинов, но возрастал, особенно при ЦА, уровень противовоспалительного цитокина  $IL-10$  ( $p=0,001$ ) (рисунки 2-5).

Впервые на популяции Томской области получены данные о том, что цитокиновый дисбаланс определяет форму целиакии, характер ответа на патогенетическую терапию и развитие осложнений Ц.

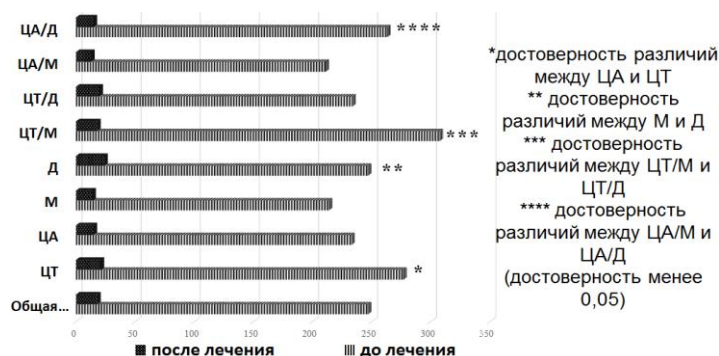


Рисунок 2. Содержание  $IL-1\beta$  в сыворотке крови у детей с целиакией в зависимости от формы заболевания и пола

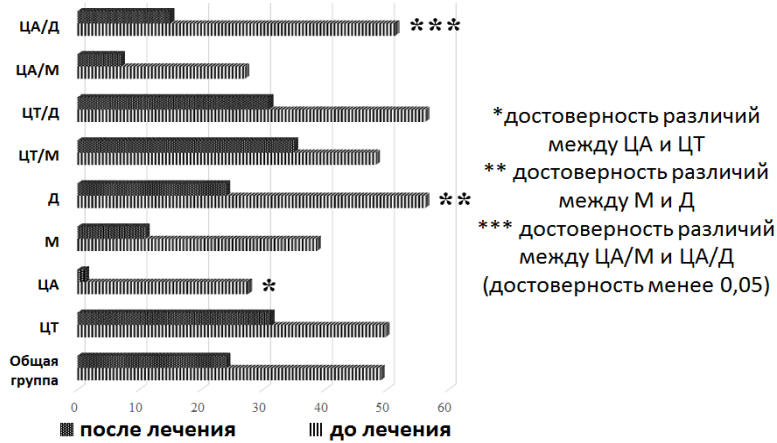


Рисунок 3. Содержание TNF-α в сыворотке крови у детей с целиакией в зависимости от формы заболевания и пола



Рисунок 4. Содержание IL-1Ra в сыворотке крови у детей с целиакией в зависимости от формы заболевания и пола



Рисунок 5. Содержание IL-10 в сыворотке крови у детей с целиакией в зависимости от формы заболевания и пола

Уровень цитокинов в сыворотке крови у детей с Ц зависел от пола и формы заболевания. В общей группе больных Ц уровень провоспалительных цитокинов как IL-1β, TNF-α был выше у девочек (p=0,03; p=0,02, соответственно). Напротив, активность IL-1Ra была более выражена среди мальчиков (p=0,05). Развитие



клинических симптомов находит свое патогенетическое отражение в характере цитокинового воспаления. При Ц развитие дефицитных состояний ассоциировано с изменениями продукции цитокинов семейства IL-1 (IL-1 $\beta$  и IL-1Ra), ( $p=0,000$ ).

Наибольшая активность выработки антиглиадиновых антител наблюдается при ЦТ, с удовлетворительной динамикой в процессе терапии, в то же время при ЦА антитела класса G продолжают циркулировать, несмотря на проводимое лечение, это объясняется меньшей приверженностью к соблюдению БГД пациентов, у которых слабо выражены признаки энтерального синдрома.

Высокий уровень носительства антител к глютену выявлен также среди родственников 1 степени родства (отцы и матери) пробандов с ЦТ ( $p=0,000$ ), среди sibсов в 72 % случаев отмечена персистенции антител к глютену, что подтверждает приоритетность проведения серологического скрининга в этой группе. Таким образом, родственники 1 степени родства, в частности, sibсы формируют группу иммунологического риска по развитию заболевания, диагноз среди обследованных sibсов был верифицирован у 4-х (17%).

Гипергаммаглобулинемия характерна для всех членов семьи пробанда с Ц. Высокий уровень IL-1 $\beta$ , IL-10 ( $p=0,0001$ ) и пониженное содержание IL-4 и IL-1Ra ( $p=0,0001$ ) выявлен у матерей пробандов с Ц. Среди отцов пробандов с Ц зарегистрировано высокое содержание IL-10 ( $p=0,0001$ ), напротив, низким был уровень INF- $\gamma$  ( $p=0,0209$ ), значения остальных цитокинов не отличались от референтных. У sibсов пробанда выявлены изменения в виде значительного повышения концентрации IL-1 $\beta$  ( $p=0,0001$ ). Оценки коэффициентов наследуемости ( $h^2$ ) иммунологических показателей в семьях больных Ц варьировали в пределах от 49,49% до 57,17%. Максимальные оценки коэффициента наследуемости были получены для INF- $\gamma$  (57,17%) и TNF- $\alpha$  (54,18%), достаточно высокий уровень коэффициента наследуемости характерен для IL-4 (49,65%). Среди других показателей следует отметить средние по величине значения  $h^2$  для IL-10 – 49,49% (рисунок 6).

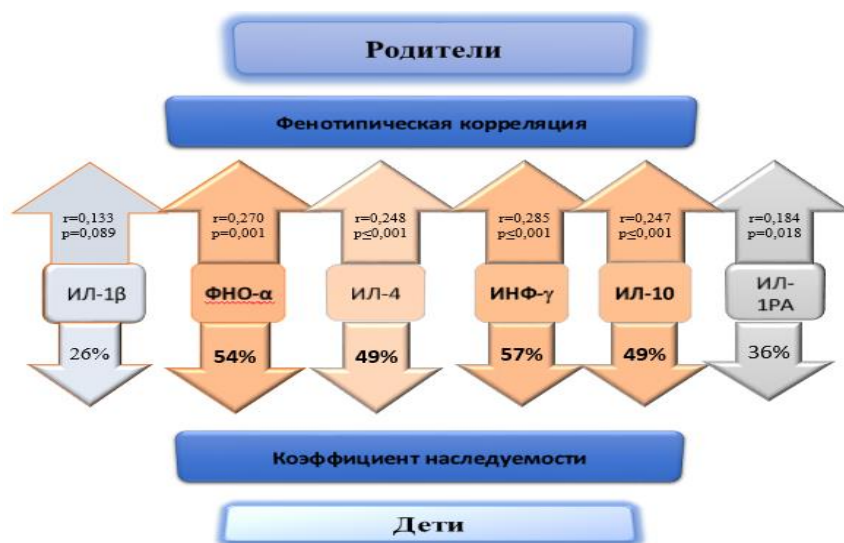


Рисунок 6. Корреляционные связи и наследуемость показателей цитокинового статуса в семьях пробандов с целиакией

Показано, что наследование пробандами выработки цитокинов идет по обеим линиям, при этом следует отметить, что от матерей дети наследуют чаще выработку провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ), а от отцов - более противовоспалительную (IL-4, IL-10) направленность цитокинового каскада. Высокий коэффициент наследуемости IL-4, INF- $\gamma$  свидетельствует об участии в развитии хронического аутоиммунного воспаления на СОТК как Th1-, так и Th2 - путей иммунного ответа.

Таким образом, установленные корреляционные связи могут указывать на определенный вклад генетических факторов в изменение иммунологического статуса у пробандов с целиакией.

**Генетическая характеристика целиакии.** 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 при типичной и атипичной формах заболевания обнаружена ассоциация для аллеля V полиморфизма rs1805010 гена *IL4RA* с атипичной формой Ц (OR=7,42, p=0,006). Показана протективная роль аллеля V полиморфизма rs1805010 гена *IL4RA* в развитии такого осложнения в течение Ц, как анемия (OR=0,03, p=0,000). Выявлено, что у носителей генотипа CC полиморфизма rs2243291 гена *IL4* реже наблюдается снижение МПКТ по сравнению с обладателями генотипов GG (OR=0,70, p=0,041), (таблица 3).

Установлено, что у носителей генотипа A2A2 полиморфизма VNTR гена *IL1RN* (OR=0,69, p=0,001); аллеля F полиморфизма rs2228570 гена *VDR* (OR=4,43, p=0,001), а также аллеля B полиморфизма rs144410 гена *VDR* (OR=2,53, p=0,040) Ц протекала без развития тиреопатии. Зарегистрирована ассоциация для A1 полиморфизма rs1143634 гена *IL1B* и аллеля G полиморфизма rs2243291 гена *IL4* с ЗФР пробандов с Ц, ассоциация для VNTR полиморфизма гена *IL1RN* с развитием анемии на фоне Ц, а также для аллеля I полиморфизма rs1805010 гена *IL4RA*.

Отмечено, что пациенты с Ц со снижением МПКТ наследуют аллель A1 VNTR полиморфизма гена *IL1RN* и аллель G полиморфизма rs2243291 гена *IL4*.

Таким образом, в ходе проведенного исследования наибольшая связь с Ц и его фенотипическими проявлениями установлена для изученных полиморфизмов генов *IL4*, *IL4RA*, а также генов локуса *IL1* и *IL1RN*.

На семейном материале с использованием TDT метода обнаружена ассоциация аллеля A1 полиморфизма rs1143634 гена *IL1B* и аллеля G полиморфизма rs2243291 гена *IL4* с Ц, а также ассоциация последнего с типичной формой заболевания (таблица 3). Установлена ассоциация аллеля V полиморфизма rs1805010 гена *IL4RA* с атипичной формой Ц. Получены ассоциации полиморфных вариантов генов иммунного ответа с осложнениями заболевания.

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>	rs2243291	G	53	12,000	0,001
		C	22		
<i>IL1B</i>	rs1143634	A1	41	5,823	0,016
		A2	21		
Число аллелей, унаследованных больными типичной целиакией от гетерозиготных родителей					
<i>IL4</i>	rs2243291	G	33	7,848	0,005
		C	13		
Число аллелей, унаследованных больными целиакией с задержкой физического развития от гетерозиготных родителей					
<i>IL1B</i>	rs1143634	A1	29	3,841	0,050
		A2	15		
<i>IL4</i>	rs2243291	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>	rs2243291	G	42	11,860	0,001
		C	15		
<i>IL4RA</i>	rs1805010	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>	rs2243291	G	34	12,023	0,001
		C	10		

Следовательно, гены-модификаторы иммунного ответа могут определять вариант течения Ц (форму заболевания), а также развитие осложнений и ассоциированных с Ц заболеваний.

**Распространенность HLA генотипов и аллелей в популяции больных целиакией.** Аутоиммунные заболевания, к которым относится и целиакия, заболевание с выраженной генетической основой, носят системный характер. Гены иммунного ответа - HLA класса II - одни из главных генов, для которых установлена выраженная связь с развитием аутоиммунной патологии. Наследственную предрасположенность к Ц определяют гаплотипы HLA II класса DQ2 (DQB1\*201, DQA1\*501) и DQ8 (DQB1\*302, DQA1\*301) [Louka A.S., 2002]. У 90-95% пациентов выявляется гаплотип DQ2 [DQA1\*0501 (0505)/DQB1\*0201 (202)], а у остальных 5-10% - DQ8 (DQA1\*301/DQB1\*302) [New Guidelines for the Diagnosis of Celiac Disease интернет ресурс, 2012; [http://espghan.med.up.pt/position\\_papers/Guidelines\\_on\\_coeliac\\_disease.pdf](http://espghan.med.up.pt/position_papers/Guidelines_on_coeliac_disease.pdf)].



В соответствии с задачами исследования был проведен анализ ассоциации полиморфизма генов HLA-системы с Ц, ее клиническими проявлениями и количественными признаками, характеризующими иммунопатологический процесс в организме и на слизистой оболочке тонкого кишечника, а также распределение аллелей генов HLA II класса у родственников 1 степени родства пробандов с Ц из популяции Томской области, у больных группы риска – СД 1 типа. При анализе данных установлено, что аллели HLA, связанные с заболеванием, такие как DQA1\*0501, встречались в 33,6% случаев, DQB1\*0201 - в 24,3%, DQA1\*0301 - 10,5%, DQB1\*0302 - 7,9 % случаев, без достоверной разницы с популяционным контролем (рисунок 7). Аллели DQB1\*0303 ( $p=0,014$ ), DRB1\*09 ( $p=0,04$ ) достоверно чаще выявлялись при Ц. Результаты исследования установили предрасполагающие аллели - DQB1\*0303 (OR=2,94, ( $p=0,004$ )), DRB1\*09 (OR=4,48, ( $p=0,050$ )), протективные аллели - DQA1\*201 (OR=0,33, ( $p<0,004$ )), DQB1\*0301 (OR=0,54, ( $p<0,016$ )). Аналогичное исследование проведено у больных Ц Краснодарского края. Для пробандов с Ц из популяции Краснодарского края, кроме известных предрасполагающих аллелей (DQB1\*0201 (OR=2,48, ( $p=0,001$ )), DRB1\*17 (OR=3,78), ( $p=0,002$ )), выявлен новый связанный с заболеванием аллель DQB1\*0303 (OR=3,00 ( $p=0,042$ )). Общим предрасполагающим аллелем для больных из популяций Томской области и Краснодарского края оказался аллель DQB1\*0303.

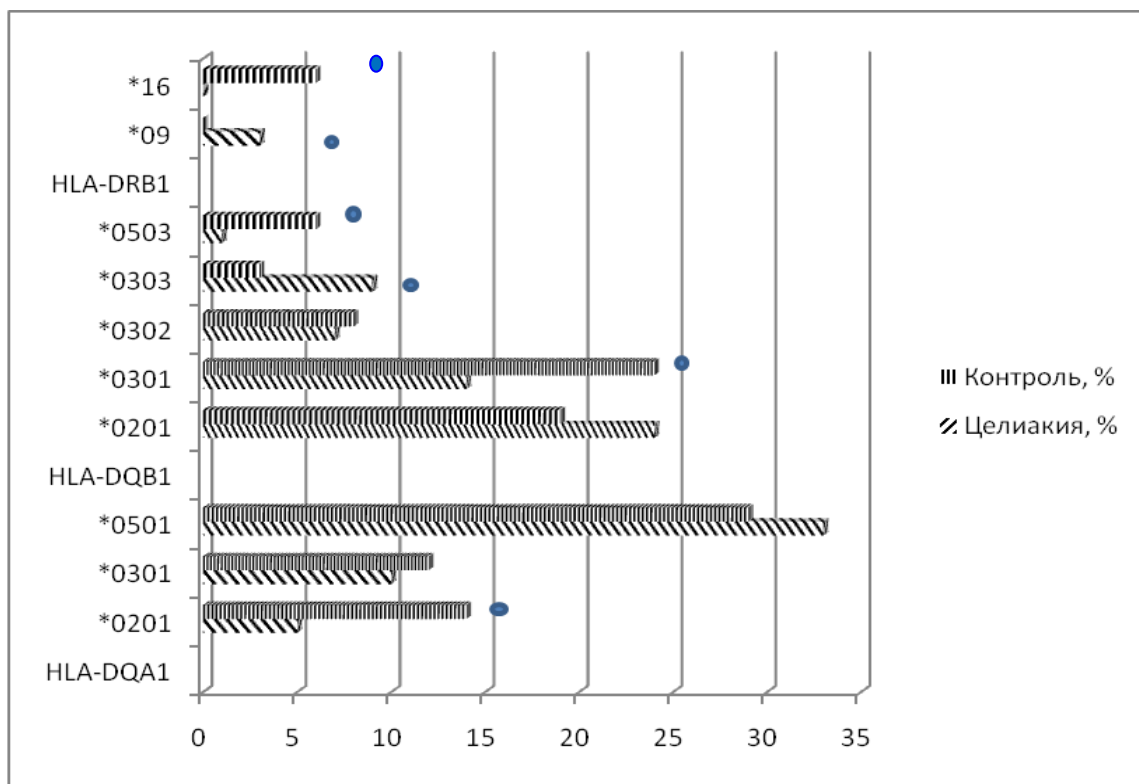


Рисунок 7. Распределение HLA-аллелей у больных целиакией Томской области  
Примечание ● - значения, достоверно отличающиеся от контроля

В томской популяции больных Ц ( $n=76$ ) генотип HLA- DQ2 (DQ2/DQ2; DQ2/X\*) выявлен в 31,6% случаев, генотип DQ2 отдельные его аллели

(DQA1\*0501, DQB1\*0201) – у 43 (56,6% больных), HLA-DQ8–(DQ8/DQ8; DQ8/X\*) - в 11,8% случаев, генотип DQ8 отдельные его аллели - у 16 (21,0%) больных с Ц, в целом носителями патологических аллелей было 77,6% пробандов с целиакией (рисунок 7). Полученные данные отличаются от данных о распространенности генов *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* в Европе, где 90-95% больных несут HLA-DQ2 и только 5-10% - молекулу DQ8 [Margaritte-Jeannin P., 2004]. Однако исследования последних лет показывают, что в различных регионах мира распространенность генов *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* имеет свои особенности и изменяется от 50% до 97%. В популяции детей с Ц г. Санкт-Петербурга генотип DQ8 выявлен у 62,7% пациентов, DQ2 - у 33,8%; DQ8/DQ2 -у 3,4% [Пирогова З.И., Рябчук Ф.Н., 2006]. В другом исследовании у 97,2% российских больных выявлены ассоциированные с Ц молекулы DQ2/DQ8, установлена самостоятельная роль в развитии Ц отдельных аллелей молекулы DQ2, гаплотипов DQ2,2 и DQ7, показано преобладание у больных Ц сочетания аллелей DQA1\*501, 501/B1\*201, 301, DQA1\*501, 301/B1\*201, 302, DQA1\*501, X0X/B1\*201, X0X, DQA1\*201, 201/B1\*201, 201, DQA1\*201, 301/B1\*201, 302, DQA1\*301, 301/B1\*302, 302, обеспечивающих низкий риск развития заболевания, что, вероятно, сказывается на более низкой частоте Ц в нашей стране [Касаткина Е.Н., 2012]. В Узбекистане (Ташкентский регион) частота регистрации гаплотипа DQA1\*0501, DQB1\*0201 составила 69,2% [Камилова А.Т., 2007]. В казахской популяции детей зарегистрирован новый предрасполагающий аллель DRB1\*10 [Шарипова М.Н., 2008].

В популяции Краснодарского края (n=32) генотип DQ2 выявлен у 32,1% пациентов, генотип DQ8 – у 16% больных, в целом, генотипы DQ2 и DQ8 выявлены в 48,1 % случаев. Таким образом, полученные частоты генотипов *HLA-DQ2*, *HLA-DQ8* в выборке больных Ц Томской области и Краснодарского края ниже, чем в европейских странах, что, возможно, отражает особенности исследованных выборок больных из 2 регионов РФ.

В ходе проведенного нами анализа, выявлена и особенность течения Ц в зависимости от генотипов и аллелей HLA. Статистически значимо чаще в группе обследованных больных с Ц и при ЦТ встречался генотип DQ2 ( $p=0,003$ ), также, как и его аллель DQA1\*0501 ( $p=0,029$ ). Дефицитные состояния (снижение МПКТ, анемия, селективный дефицит IgA, ЗФР) встречались достоверно чаще у обладателей аллелей DQA1\*0501 и DQB1\*0201.

Больные Ц, носители генотипов DQ8 (DQA1\*0301 DQB1\*0302), лучше отвечали на патогенетическую терапию (по динамике уровня АГА) в отличие от пациентов, носителей DQ2 (DQA1 \*0501 DQ B1\*0201) ( $p=0,042$ ). Из проведенного анализа данных следует, что у пациентов, носителей гаплотипа DQ2, длительное достигается компенсация заболевания.

Таким образом, впервые установлена распространенность Ц, частота генов HLA-системы при Ц в двух российских регионах, рассчитаны показатели риска развития заболевания, выявлены новые предрасполагающие и протективные аллели генов HLA для российских больных Ц. Кроме диагностического значения,

определение аллелей генов *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1* важно для оценки прогноза и течения заболевания.

**Группами риска по развитию Ц в нашем исследовании являлись родственники 1 степени родства, пациенты с СД 1 типа, АИТ.**

Общее количество родственников составило 739 человек, из них родственники 1 поколения составили 244 человека. Ц была диагностирована у 4 (17%) сибсов, среди родителей пробанда с Ц заболевание выявлено не было. Отмечена высокая отягощенность наследственного анамнеза по аутоиммунным заболеваниям (чаще по женской линии), онкологическим заболеваниям (преимущественно при ЦА), аллергической патологии, поражению ЖКТ. Анализ серологических маркеров заболевания, показал высокую частоту антителоносительства в семьях, особенно среди сибсов. Гипергаммаглобулинемия отмечена у всех членов семьи пробанда с Ц, повышение активности провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  выявлено у матерей и сибсов. Из групп риска по Ц (АИТ, СД 1 типа) частота высоких значений АГА была 9,2%; 1,4%, соответственно.

Анализ распределения частот аллелей генов HLA у сибсов показал, что связанные с заболеванием аллели DQA1\*0501, DQB1\*0201 регистрировались у сибсов в 10,0% и 20,0%, аллели DQA1\*0301, DQB1\*0302 выявлены в 20,0% и 10,0%. В группе сибсов аллели DQA1\*0101, DQB1\*0501 и DRB1\*13 встречались чаще, чем в контроле ( $p=0,041$ ;  $p=0,000$ ;  $p=0,010$ , соответственно). Как у родителей, так и у пациентов с Ц аллель DQB1\*0301 встречался реже, чем в контроле.

Приведенные данные еще раз подчеркивают, что родственники 1 степени родства, в частности сибсы, составляют группу риска по Ц.

В Томской области из 142 больных СД 1 типа, находящихся на диспансерном учете в 2010 г., Ц была диагностирована у 1 (1:142). В популяции Краснодарского края среди детей с СД 1 типа Ц диагностирована у 2 (0,3 %, или 1: 50 среди пациентов СД 1 типа). Сахарный диабет 1 типа среди больных Ц был диагностирован у 3,6 % [Тлиф А.И., 2012]. Сочетание Ц и АИТ отмечено у 3 (5,6%) больных. По данным литературы пациенты с АИТ страдают Ц в 4 раза чаще, чем здоровые лица; частота целиакии при СД 1 типа составляет от 1 до 16 % [Ashabani A, Abushofa U, Adusrewill S., 2003], аутоиммунные заболевания щитовидной железы встречаются приблизительно у 7,8% детей с Ц [Larizza D, Calkaterra V., De Giacomo C. et al., 2001]. Несмотря на то, что аутоиммунное воспаление, приводящее к потере функции органа, развертывается при СД 1 типа в поджелудочной железе, при АИТ - в щитовидной железе, при Ц - в кишечнике, его механизмы, вероятно, протекают по единому сценарию. Можно предположить, что при Ц важную роль в развитии аутоиммунного процесса играет потеря барьерной функции слизистой оболочки кишечника [Fasano A., 2006].

В целом, частота сочетания аутоиммунного тиреоидита с Ц согласовывалась с данными литературы для изучаемых популяций, но сочетание Ц и СД 1 типа в описанных российских популяциях наблюдалось реже (таблица 4), что

обусловлено генетическими особенностями популяции и меньшей выявляемостью Ц в отличие от данных европейских стран.

Таблица 4

## Заболевания, ассоциированные с целиакией

Заболевания	Частота (%)
СД 1 типа* [Cronin CC, Shanahan F., 1997]	2-7.8
Частота целиакии при СД 1 типа [Ashabani A., et al., 2003]	1-16
Ц среди СД 1 типа (популяция Краснодарского края) [совместно с Тлиф А.И., 2012]	0,3
Сахарный диабет 1 типа среди больных Ц Краснодарского края [совместно с Тлиф А.И., 2012]	3,6
Ц среди СД 1 типа (томская популяция больных) [собственные данные]	0,7
Тиреотоксикоз* [Midhagen G., Jarnerot G., Kraaz W., 1988; Collin P., Reunala T., Pukkala E. et al. 1994]	5-5.8
Аутоиммунный тиреоидит у детей с Ц [Larizza D, Calkaterra V., De Giacomo C. et al., 2001].	7,8
Аутоиммунный тиреоидит (популяция Краснодарского края) у больных Ц [совместно с Тлиф А.И., 2012]	5,6
Тиреопатии среди больных Ц (популяция Томской области), [собственные данные]	13

\*Источник: Coeliac disease /Conleth Feighery // BMJ. - 1999.-Vol. 319.-P. 2236-2239.

В связи с общностью патогенеза перечисленных аутоиммунных заболеваний и выявленной низкой частотой Ц при СД 1 типа представляет интерес поиск объяснений данных особенностей в российских популяциях. Проведен анализ распределения аллелей HLA у больных Ц и СД 1 типа. Выявлена разная частота в сравниваемых группах аллеля HLA-DQA1\*0102, данный аллель в 3 раза чаще встречался при Ц, чем при СД 1 типа ( $p < 0,017$ ). Разная частота аллелей HLA системы зарегистрирована также для аллеля HLA-DQA1\*0301 ( $p < 0,000$ ). Данный аллель является предрасполагающим для Ц и СД 1 типа. Аллель DQA1\*0301 чаще регистрировался при СД 1 типа, таким образом, был предохраняющим в развитии Ц у больных СД.

Аллель HLA-DQA1\*0201, обладающий протективными свойствами в отношении СД 1 типа, достоверно чаще встречался в группе больных Ц. Предрасполагающий к СД 1 типа аллель HLA-DQB1\*0302 ( $p < 0,001$ ) в 3 раза чаще наблюдался при СД 1 типа, чем при Ц. В то же время, HLA-DQB1 0602/8 ( $p < 0,004$ ) чаще выявлялся у больных с Ц и играл защитную роль в отношении развития СД 1 типа. При СД 1 типа частота HLA-DRB1\*04 и \*17 была в 3 и 4 раза выше, чем при Ц. Частота аллелей DRB1\*07, \*11 и \*15 была в 5 раз выше при Ц, чем при СД 1 типа.

В популяции детей с СД 1 типа Краснодарского края разная частота аллелей зарегистрирована для HLA - DQA1\*0201 ( $p < 0,004$ ). DQA1\*0201 в 4 раза чаще встречался при Ц, чем при СД 1 типа, как и для томской популяции больных. Аллель DQA1\*0301 ( $p < 0,001$ ) чаще определялся при СД 1 типа. Аллель HLA-DQB1\*0301 достоверно чаще встречался в группе больных Ц ( $p = 0,007$ ). Предрасполагающий к СД 1 типа HLA-DQB1\*0302 ( $p < 0,001$ ) в 4 раза чаще наблюдался при СД 1, чем при Ц. Частота регистрации этих аллелей была

сопоставима с группой пациентов из популяции Томской области. В то же время аллель HLA-DQB1\*0303 ( $p < 0,023$ ) чаще выявлялся в группе больных Ц. Аллель HLA-DQB1\*0601 не регистрировался у пациентов с СД 1 типа, отмечен только у пациентов с Ц ( $p < 0,016$ ), следовательно, он играет защитную роль в отношении развития СД 1 типа. Зафиксированы отличия распространенности аллелей HLA-DRB1 при СД 1 типа и Ц: при СД 1 типа частота HLA-DRB1\*04 была в 2 раза выше, чем при целиакии. В отношении HLA-DRB1\*11 и \*15 ситуация была противоположная. Аналогичные изменения имели пациенты в группах больных томской популяции.

Таким образом, вклад ряда известных предрасполагающих и защитных аллелей генов *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DRB1* в развитие аутоиммунных заболеваний с разной мишенью аутоиммунной агрессии (при СД 1 типа –  $\beta$ -клетки, при Ц - эпителий тонкой кишки) различен. Получены различия по частоте ряда аллелей генов *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DRB1* при Ц и СД 1 типа. Вероятно, с этим связана невысокая частота Ц при СД 1 типа в томской и краснодарской популяциях в отличие от европейских. Важность полученных данных сводится к возможности прогнозирования развития Ц при СД 1 типа.

**Этапы диагностического обследования в группах риска без клинических проявлений.** Вызывает дискуссию диагностика Ц в группах риска. Группу **генетического риска** составляют лица с HLA маркерами заболевания. Эта группа формируется из родственников пробанда с Ц, и в первую очередь sibсов. В группе генетического риска следует разрабатывать мероприятия первичной профилактики. Рассчитаны риски возникновения Ц у носителей определенных аллелей DQ2/DQ8. Однако развитие Ц не является фатальным, так как существуют протективные HLA аллели. В группе генетического риска следует разрабатывать мероприятия первичной профилактики.

На основе проведенного исследования в группу **иммунологического риска** предложено включать пациентов с аутоиммунными и ассоциированными с Ц заболеваниями, у которых есть серологические маркеры, и пациентов других групп риска (например, дети с задержкой роста, белково–энергетической недостаточностью, анемией и др.). У лиц этой группы отмечается повышение уровня антител к тканевой трансглутаминазе, эндомиозию и антиглиадиновых антител на фоне отсутствия атрофических изменений в тонкой кишке. Повышение антител может быть ассоциировано с наличием генетических маркеров заболевания. Родственники 1 степени родства больного с Ц переходят в эту группу при повышенном уровне антител. Однако прогностической ценностью обладают только повышенные титры к тканевой трансглутаминазе - 91-99% [Farrell R.J., Kelly C.P., 2002; Hill, McMillan, 2006].

В нашем исследовании пациентам с аутоиммунными заболеваниями на первом этапе было рекомендовано определение серологических маркеров заболевания (АГА, антител к тканевой трансглутаминазе) - для выявления лиц с высокими титрами антител (группа иммунологического риска). Генетический этап предлагается как второй этап диагностики. На этом этапе пациентов делили на 2 группы: носителей предохраняющих и предрасполагающих аллелей и

генотипов. Морфологическое исследование СОТК (третий, основной этап диагностики) был показан пациентам с предрасполагающим генотипом и наличием клинических проявлений.

Для подтверждения предложенной схемы диагностики Ц в группах риска в течение 6 лет (2004-2010) в томской популяции мы наблюдали 514 детей и взрослых из групп риска (111 родственников 1 степени родства пробандов с Ц, 284 человека - с СД 1 типа, 119 пациентов с АИТ). Среди родственников больных Ц, имеющих HLA гаплотипы и аллели, определяющие предрасположенность к развитию заболевания и повышенные значения серологических маркеров (20%), в последующем гистологическое исследование СОТК позволило верифицировать диагноз Ц у 4 sibсов (17%).

В группе пациентов СД 1 типа - в 4 (1,4%) случаях был повышен в 2-3 раза уровень АГА, в группе с АИТ - у 11 (9,2%) пациентов. У больных СД 1 типа регистрировались как маркеры HLA предрасполагающие к Ц, так и высокая частота протективных аллелей. Однако заболевание манифестировало у 1 ребенка с СД 1 типа томской популяции, что составило 0,7% от группы наблюдения.

Результаты исследования показали, что заболевание чаще встречалось у sibсов (17%, или 1:6), и это подтвердило необходимость обследования родственников 1 степени родства пробанда с Ц по предложенной схеме. Среди СД 1 типа соотношение к случаям выявленной Ц составило 1:142, и было реже, чем в других популяциях. Таким образом, предложенная схема этапной диагностики является более целесообразной и экономичной.

**Клинико-иммунологические и генетические особенности воспалительного процесса при целиакии и муковисцидозе.** Развитие синдрома мальабсорбции, полиморфизм клинических проявлений характерны для таких заболеваний, как Ц и МВ. Их объединяет ряд общих проявлений: энтеральный синдром, хронический воспалительный процесс, сопутствующий нутритивный дефицит и задержка физического развития, развитие эндокринной недостаточности со стороны поджелудочной железы в виде сахарного диабета и инсулинопотребности. Заболевания могут сочетаться, что значительно затрудняет их диагностику и лечение [Капранов Н.И., 2010]. Однако природа общих проявлений может значительно отличаться. При МВ дефицит экзокринной функции поджелудочной железы обусловлен обструкцией ее протоков густым секретом, аутолизом ткани с последующим замещением ацинарной ткани фиброзной; при Ц поджелудочная железа поражается вторично, снижение ее функции связано с нарушением паракринной регуляции, с нарушением ее трофики, нельзя исключить и локальный аутоиммунный механизм повреждения (воспаления) [Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., 2010; Бельмер С.В., 2010]. Заместительная ферментная терапия при МВ носит пожизненный характер, и лишь в случае носительства «мягких» мутаций (R347P, R117H, R334W, T338I, G551S, 3849+10KbC-T) больные могут обходиться без ферментов в течение многих лет [Каширская Н.Ю., 2005; Петрова Н.В., 2008]. При Ц терапия ферментами необходима на период выраженных клинических проявлений, в дальнейшем необходимость в ней отпадает. Хронический микробно-

воспалительный процесс при МВ обуславливает тяжесть течения МВ и полиорганность поражения [Капранов Н.И, 2000-2013]. При Ц воспалительный процесс аутоиммунной природы чаще ограничен областью всасывания глютена [Ревна И.О, 2000].

Существует устоявшаяся точка зрения, что хронический воспалительный процесс при МВ поддерживается за счет дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов [Пухальский А.Л. с соавт., 2005]. Роль ряда цитокинов в развитии аутоиммунного процесса при Ц также известна [Salvati V. et.al, 2002; Woolley N., et.al, 2005; Diosdado B., 2005; Garrote JA. et.al., 2005]. Анализ вклада функциональной активности моноцитов (Мн)–макрофагов (Мф), роли цитокинов, влияния полиморфизма генов-модификаторов иммунного ответа (*IL1B*, *IL1RN*, *IL4*, *IL4RA*) на развитие заболевания и варианты его течения показал, что у больных с МВ снижена экспрессия С3b- и Fcγ-рецепторов, по сравнению со здоровыми детьми и больными с Ц ( $p<0,001$ ). Результаты исследования выявили у больных с Ц повышенный уровень как провоспалительных (IL-1β, TNF-α) цитокинов, так и их рецепторов (IL-1Ra), при МВ повышение TNF-α было более значимым, чем при Ц ( $p=0,001$ ), а также снижение уровня IFN-γ и противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-1Ra, IL-4 по сравнению с пациентами с Ц (рисунок 8). Следовательно, воспаление при Ц и МВ отличается разной функциональной активностью макрофагов, уровнем про- и противовоспалительных цитокинов. Если при Ц активность воспалительного процесса «контролируется» высоким уровнем противовоспалительных цитокинов, то при МВ дефицит противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1Ra) способствует сохранению активности воспаления.

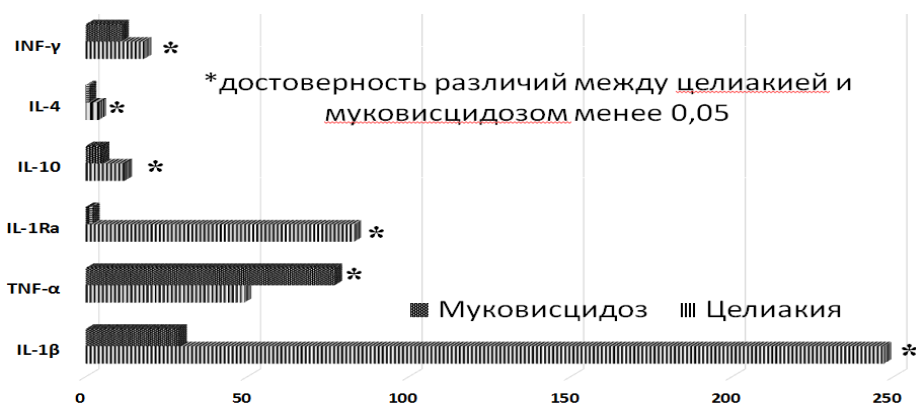


Рисунок. 8. Сравнительная характеристика цитокинового профиля при целиакии и муковисцидозе

Поиск ассоциаций заболевания с аллелями изученных полиморфизмов генов у больных МВ и Ц показал, что с развитием МВ связаны аллель А2 полиморфизма VNTR гена *IL1RN*, аллель С полиморфизма rs2069705 гена *IFN-G*; с развитием ЦА связан генотип VV полиморфизма rs1805010) гена *IL4RA*. Методом TDT выявлена ассоциация полиморфизма rs1143634 гена *IL1B* (TDT=5,823;  $p=0,01$ ) и полиморфизм rs2243291 гена *IL4* (TDT=12,00;  $p=0,001$ , (таблица 5) с Ц.

Ассоциация заболевания с аллелями изученных полиморфизмов генов у больных муковисцидозом и целиакией

Муковисцидоз	P	OR
VNTR полиморфизм гена <i>IL1RN</i> *		
Аллель A2	0,03	1,73 (1,05-2,86)
Полиморфизм rs2069705 гена <i>IFN-G</i>		
Аллель C	0,025	1,77 (1,12-6,33)
Целиакия	P	OR
Полиморфизм rs1805010 гена <i>IL4RA</i>		
VV против остальных генотипов (II+IV) при атипичной Ц	p=0,006	7,42 (1,58- 39,37)
TDT–тест		
Полиморфизм rs1143634 гена <i>IL1B</i>	TDT=5,823	p=0,01
Полиморфизм rs2243291 гена <i>IL4</i>	TDT=12,000	p=0,001

Полученные ассоциации подтвердили, что, несмотря на общие закономерности цитокинового воспаления, вклад генетического контроля воспаления при данных заболеваниях отличается, как и активность противовоспалительного ответа. Полученные результаты могут использоваться для разработки новых подходов к терапии изучаемых заболеваний.

**Классификация целиакии и критерии компенсации.** Анализ клинического материала, представленного выше, позволил предложить классификацию данного заболевания. Общепринятой классификации Ц не существует. На XI Конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2004) была принята рабочая классификация, выделяющая три формы заболевания и два периода: формы - типичная, атипичная (малосимптомная), скрытая (латентная); периоды - активный (период клинической манифестации), ремиссия. Классификация обсуждалась на XVI–XVII Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (2009, 2010), на 12-ом международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2010» и в журнале «Вопросы детской диетологии», 2008 (таблица 6).

Предложено выделять формы целиакии: типичную, атипичную. Типичная характеризуется развитием болезни в раннем возрасте и наличием кишечной симптоматики. Для типичной формы заболевания характерно: манифестация заболевания после 6 месяцев (после введения глютенсодержащих прикормов), характерные клинические проявления заболевания (энтеральный синдром, нутритивная недостаточность, дефицитные состояния), положительный ответ на



безглютеновую диету ( $p < 0,05$  для всех признаков). Статистический анализ различий указанных форм был представлен в работе.

Таблица 6

Проект рабочей классификации целиакии у детей

<b>Целиакия</b>			
<b>Форма</b>			
Типичная		Атипичная	
<b>Степень тяжести</b>			
Легкая	Средняя		Тяжелая
<b>Периоды</b>			
Латентный	Клинической манифестации	Компенсации (ремиссии) -Клинической компенсации (ремиссии), -Клинико–иммунологической компенсации (неполной), -Клинико-иммунологической и гистологической компенсации (полной)	Декомпенсации
<b>Генотип</b>			
<b>Течение</b>			
Осложненное		Неосложненное	
<b>Осложнения целиакии</b>			
гипотрофия, анемия, остеопороз, задержка роста, задержка полового развития, кровотечения, нейропатия			
<b>Группы риска по целиакии</b>			
Группа генетического риска (HLA–DQ2 и DQ8) Группа иммунологического риска ЗВУР Дефицитные состояния			
<b>Ассоциированные с целиакией заболевания</b>			
Герпетиформный дерматит Сахарный диабет 1 типа Аутоиммунный тиреоидит Аутоиммунный гепатит Первичный билиарный цирроз печени Хроническая надпочечниковая недостаточность		Системная красная волчанка Склеродермия Ревматоидный артрит Миастении Алопеция Атаксия Кардиомиопатии Витилиго	

О типичном течении целиакии врачи информированы больше, сложности возникают в постановке диагноза, когда заболевание протекает в виде атипичной формы. Это подтверждают и данные регистров больных Томской области и Краснодарского края, где преобладали пациенты с ЦТ. Сохраняется необходимость выделять степень тяжести заболевания: легкая, средняя, тяжелая.

Хроническое течение заболевания предполагает наличие фаз (периодов). Предложено выделять группы риска по развитию заболевания, где может иметь место латентный течение Ц и период клинической манифестации, период компенсации (ремиссии), период декомпенсации.

Следует подразделять период клинической компенсации (ремиссии) на клиничко–иммунологическую компенсацию (неполная), клиничко–иммунологическую и гистологическую компенсацию (полная). Клиничко–иммунологическую компенсацию можно констатировать не ранее, чем через 6 месяцев от момента назначения БГД, она характеризуется регрессом основных симптомов заболевания, нормальным уровнем АГА, антител к тканевой трансглутаминазе, при сохранении отдельных морфофункциональных нарушений в СОТК. О полной компенсации заболевания (клиничко–серологическая, морфологическая ремиссия) может идти речь не ранее, чем через год от начала строгой БГД, она характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания (клиническая компенсация); нормальным уровнем АГА, антиэндомизимальных антител, антител к tTG (клиничко–иммунологическая компенсация); восстановлением нормальной гистологической картины СОТК (полная компенсация заболевания).

В осложнения заболевания мы предлагаем относить: снижение минеральной плотности костной ткани в детском возрасте, задержку роста ниже 5 перцентиля (так как отставание в росте может быть и проявлением заболевания), БЭН, задержку полового развития, анемию, кровотечение, нейропатию. Особое внимание следует уделять ассоциированным с Ц заболеваниям аутоиммунной природы, онкологическим заболеваниям, алопеции и витилиго. Пациенты с перечисленными состояниями одновременно составляют группу риска по развитию Ц. Селективную недостаточность IgA следует, по-нашему мнению, рассматривать в ассоциированных заболеваниях, а не в клинических вариантах течения Ц, так как данные иммунологические нарушения могут протекать и изолированно [Kumar V., 2002]. Предлагается в диагнозе указывать дату установления заболевания, что облегчит определение стадии заболевания и тип носительства маркеров HLA (DQ2 и/или DQ и другие) для прогнозирования течения заболевания.

### **Реабилитация больных целиакией**

В рамках нашего исследования применены методы повышения уровня знаний больных о целиакии путем обучения в «Школе управления целиакией», психологической поддержки больного и членов его семьи, а также коррекции дефицита массы тела путем дополнительного энтерального питания смесью «Нутризон», коррекции нарушений минеральной плотности костной ткани у детей с целиакией, разработан алгоритм диагностики и терапии детей с БЭН.

Установлено, что для пациентов, посещавших занятия в «Школе управления целиакией», характерна положительная динамика по уровню снижения антител как АГА класса А ( $p=0,009$ ), так и АГА класса G ( $p=0,000$ ). Для детей, не посещавших «Школу управления целиакией», подобной динамики не было, что

свидетельствует о сохраняющемся иммуновоспалительном процессе в тонкой кишке (очевидно, связанное с недостаточно строгим соблюдением БГД). Через 6 месяцев для пациентов, не посещавших «Школу управления целиакией», были проведены дополнительные занятия. Через 1 год наблюдения пациентам с Ц проводилась ФГДС и выполнялась биопсия, после определения АГА, показатели которых находились в пределах референтных значений. Морфометрическое исследование показало восстановление СОТК в группе больных, посещавших занятия в «Школе управления целиакией», в группе пациентов, не прошедших данный этап реабилитации, сохранялись признаки гиперрегенераторной атрофии СОТК.

Таким образом, внедрение «Школы управления целиакией» в повседневную врачебную практику является эффективным методом реабилитации.

**Целиакия и состояние минеральной плотности костной ткани.** Пациентам с Ц и сниженной МПКТ разработаны реабилитационные мероприятия, которые включали коррекцию рациона питания с оптимальным соотношением минералов и витамина Д, устранение дефицита кальция с помощью фармакологических препаратов карбоната кальция с витамином Д<sub>3</sub> с учетом потребляемого пищевого кальция. Оценку эффективности приема карбоната кальция с витамином Д<sub>3</sub> (Кальций Д<sub>3</sub> Никомед, Норвегия) проводили через 6 месяцев. Полученные результаты исследования показали, что на фоне проведения реабилитационных мероприятий и приема препаратов кальция в группе детей с Ц потребление кальция с продуктами питания достоверно не возросло, статистически значимо повысился уровень КЩФ ( $260,95 \pm 32,11$  Е/л против  $370,23 \pm 72,80$  Е/л) ( $p < 0,05$ ) относительно значений в контрольной группе, после лечения повысилось содержание остеокальцина ( $84,43 \pm 15,67$  нг/мл против  $106,90 \pm 23,38$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ) и отмечено снижение уровня С-концевых телопептидов коллагена 1 типа ( $1,62 \pm 0,22$  нг/мл против  $1,52 \pm 0,25$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о стабилизации процессов костного метаболизма (снижение резорбции (снижение уровня С-концевых телопептидов) и повышение остеосинтеза (повышение КЩФ, остеокальцина)). Полученные данные указывают на необходимость обследования пациентов с Ц с целью выявления снижения МПКТ для последующей коррекции выявленных нарушений.

**Белково-энергетическая недостаточность при целиакии.** Диспансеризация детей с Ц на фоне белково-энергетического дефицита и задержки роста требует дифференцированного подхода к диагностическим (для исключения факторов, влияющих на эффективность БГД) и реабилитационным мероприятиям (рисунок 10). Назначение дополнительного энтерального питания (смесь «Нутризон») положительно влияет на нутритивный статус и рост больных целиакией. Использование смеси для дополнительного питания снижает содержание провоспалительных медиаторов и оптимизирует содержание гуморальных факторов защиты организма. На фоне терапии нутритивной недостаточности увеличивается уровень кальция, положительная динамика наблюдается в содержании хрома и кобальта. Только при отсутствии эффекта от лечебных и диагностических мероприятий (исключение хеликобактерной

инфекции и лямблиоза) рекомендуется проба на СТГ-недостаточность. В нашей выборке 2 детей (2%) имели соматотропную недостаточность.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результатом исследования явилось описание особенностей воспалительного процесса при целиакии, где органом-мишенью аутоиммунного процесса является слизистая оболочка тонкой кишки. Показан вклад HLA системы и генов-модификаторов иммунного ответа в развитие фенотипов заболевания. На рисунке 9 представлена рецепция основными клетками иммунного ответа (макрофаги, Т- и В-лимфоциты) биологически активных молекул (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, IL1-Ra, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), регулируемые генетическими системами (HLA и система генов-модуляторов иммунного ответа) и зависящих от наследуемости, что приводит к миграции интраэпителиальных лимфоцитов в собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки с развитием локального воспаления и повреждения эпителиального барьера кишечника [Schuppan D., 2009].

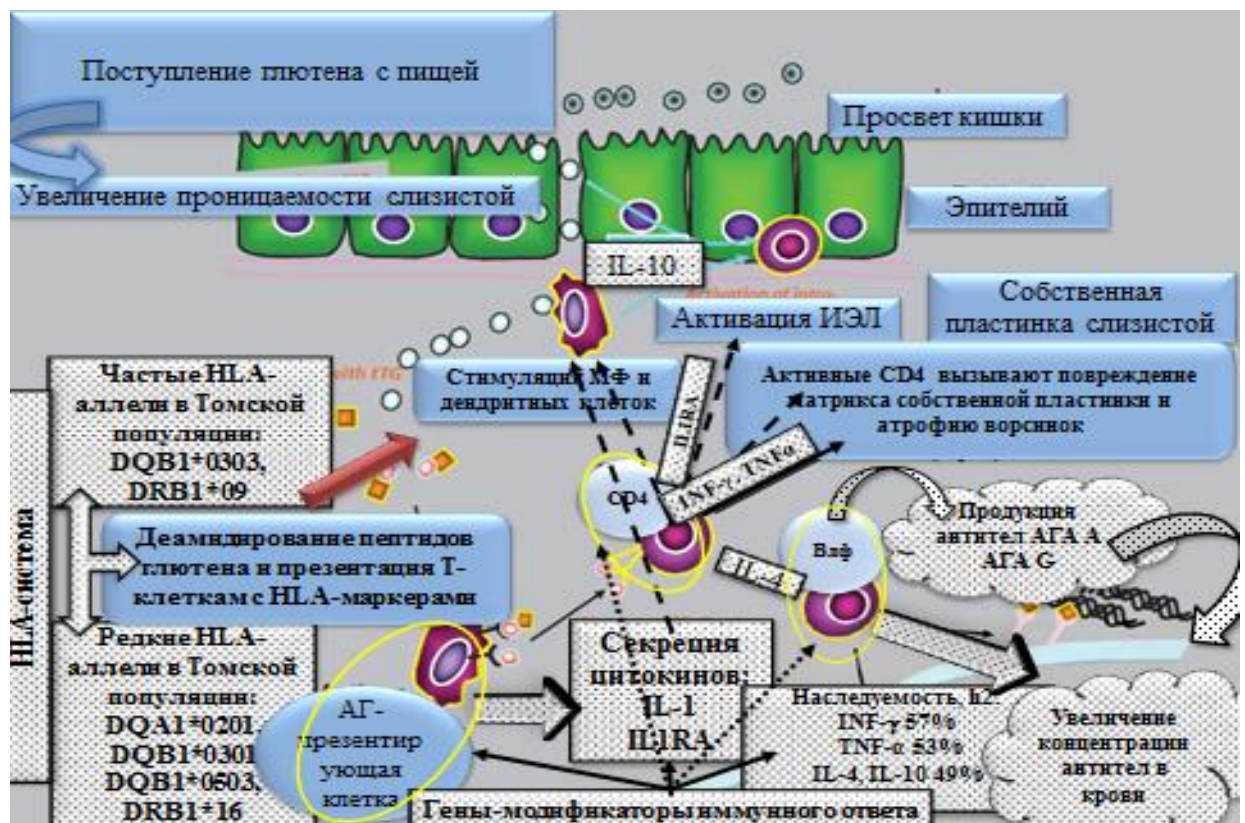


Рисунок 9. Механизмы развития целиакии по Schuppan D., 2009, дополненные собственными данными (выделены серым цветом)

Таким образом, результатом работы стало определение распространенности верифицированного диагноза целиакии у детей Томской области, определение случаев заболевания в группах риска и вклада иммунологических и молекулярно-генетических маркеров заболевания в формирование фенотипов заболевания (типичная и атипичная), что послужило основой для разработки дифференциально-диагностических критериев фенотипов заболевания и подходов к реабилитации.

## ВЫВОДЫ

1. Распространенность верифицированного диагноза целиакии среди детей Томской области составила 49,98 на 100 000 детского населения (1:2000 детского населения), в Краснодарском крае - 7,4 на 100 000 детского населения (1:13513 детского населения). Частота целиакии среди sibсов составила 17%, среди родителей пробанда с целиакией больные не выявлены. Сочетание целиакии с сахарным диабетом 1 типа зарегистрировано в 0,7% случаев.

2. На основании разработанной программы для ЭВМ «Регистр целиакия» установлены клинические особенности заболевания у детей Томской области: преобладание типичной формы заболевания, высокая частота дефицитных состояний (белково-энергетическая недостаточность (64%), задержка роста (60%), снижение минеральной плотности костной ткани (37,4%)), сочетанное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (60,6%).

3. Хеликобактерная инфекция диагностируется у 1/2 больных целиакией и сопровождается симптомами моторных нарушений верхнего отдела пищеварительного тракта. Лямблиоз встречается у 1/3 детей с целиакией, преимущественно при типичной форме заболевания, для которой характерны снижение аппетита, головная боль, задержка физического развития, стеаторея смешанного типа, резистентность к безглютеновой диете.

4. Больные целиакией, рожденные с симптомокомплексом задержки внутриутробного развития, имеют особенности течения заболевания в виде ранней классической манифестации, высокой частоты формирования дефицитных состояний на фоне повышения уровня провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), противовоспалительных (IL-10) цитокинов и их рецепторов (IL1Ra), снижения сывороточного IgA.

5. Для детей с целиакией характерно повышение уровня провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) цитокинов и их рецепторов (IL1Ra), иммуноглобулинов G, которые определяют формирование типа целиакии, развитие осложнений, выраженность морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки и эффективность патогенетической терапии.

6. В томской популяции больных целиакией носителями предрасполагающих аллелей гена *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* являются 77,6% больных (в краснодарской популяции – 48,1%). Генотип DQ2 (DQA1\*0501, DQB1\*0201) и отдельные его аллели выявлены у 56,6%, генотип DQ8 – (DQA1\*0301, DQB1\*0302) и отдельные его аллели - 21,0% больных томской популяции, установлены новые предрасполагающие (HLA-DRB1\*09, HLA-DQB1\*0303) и протективные (HLA- DQA1\*0201 и HLA - DQB1\*0301) аллели.

7. Полиморфные варианты генов семейства *IL1* (TDT=5,823; p=0,016), *IL4* (TDT=12,000; p=0,001), *IL4RA* (OR=7,42, p=0,006) ассоциированы с целиакией. Установлена ассоциация аллеля G полиморфизма rs2243291 гена *IL4* (TDT=12,00; p=0,001) с типичной формой заболевания, задержкой физического развития

(TDT=8,491; p=0,004), снижением минеральной плотности костной ткани (TDT=12,023; p=0,001). Обнаружена связь гена *IL1RN* со снижением минеральной плотности костной ткани (TDT=4,225; p=0,040), а *IL1B* с задержкой физического развития (TDT=3,841; p=0,050).

8. Среди родственников пробандов с целиакией установлены однонаправленные изменения гуморального иммунитета (гипергаммаглобулинемия), цитокинового статуса, высокий коэффициент наследуемости пробандом количественных признаков: INF- $\gamma$  (57,17%), TNF- $\alpha$  (54,18%), IL-4 (49,65%), IL-10 (49,49%), среди sibсов в 72% случаев отмечалось повышение уровня антиглиадиновых антител класса Ig G.

9. Воспалительный процесс при целиакии и муковисцидозе характеризуется повышением провоспалительных цитокинов и различается направленностью вектора содержания противовоспалительных цитокинов в сторону его снижения при муковисцидозе и повышения при целиакии. Фенотипы заболеваний ассоциированы с разными полиморфными маркерами геномодификаторов иммунного ответа. С развитием муковисцидоза связаны аллель A2 полиморфизма VNTR гена *IL1RN*, аллель C полиморфизма rs2069705 гена *IFN-G*, а с целиакией ассоциирован аллель A1 полиморфизма rs1143634 гена *IL1B*, аллель G полиморфизма rs2243291 гена *IL4* и генотип VV полиморфизма rs1805010 гена *IL4RA*.

10. Обучение в «Школе управления целиакией» приводит к увеличению информированности пациентов, снижению уровня антиглиадиновых антител и компенсации заболевания в более короткие сроки. Назначение дополнительного энтерального питания улучшает нутритивный статус пациентов, нивелирует дисбаланс микроэлементов. Применение препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> благоприятно влияет на минеральную плотность костной ткани.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### Диагностика

1. Разработан алгоритм диагностики целиакии у пациентов с наличием симптомов заболевания (энтерального синдрома) и в группах высокого риска.

Генетический этап диагностики у лиц с энтеральным синдромом показан в случаях: а) необоснованного назначения БГД до проведения морфологического исследования; б) затруднении интерпретации данных морфологического исследования.

Последовательность этапов диагностики целиакии:

1 этап. Серологическое исследование (АГА (АГА А, АГА G), антитела к tTG и др.).

2 этап. Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки с проведением морфометрии.

3 этап. Генетическое исследование HLA-специфичностей.

**Группу генетического риска** составляют лица с HLA маркерами целиакии. Эта группа формируется из родственников больного, в первую очередь sibсов. В

группе генетического риска следует разрабатывать мероприятия первичной профилактики. К ним можно отнести длительное грудное вскармливание, введение безглютеновых прикормов, профилактику вирусных заболеваний и контроль за уровнем антител к tTG и АГА.

**Последовательность этапов диагностики целиакии в группе генетического риска:**

1 этап. Генетическое исследование HLA-специфичностей.

2 этап. Серологическое исследование (АГА (АГА А, АГА G), антитела к tTG и др.).

3 этап. Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки с проведением морфометрии.

**Группу иммунологического риска** составляют родственники 1 степени родства пробанда с целиакией, а также пациенты с аутоиммунными и ассоциированными с целиакией заболеваниями. У лиц этой группы отмечается повышение уровня АГА или АТ к tTG на фоне отсутствия атрофических изменений в тонкой кишке. Повышение антител может быть ассоциировано с наличием генетических маркеров заболевания. **Лицам из группы иммунологического риска** может быть предложена вторичная профилактика, включающая те же мероприятия, что и у лиц генетического риска, им также представляется перспективным назначения безглютеновую диету сроком на 3-6 месяцев, с последующим повторным определением уровня антител, при необходимости - проведением морфологического исследования.

**Последовательность этапов диагностики целиакии в группе иммунологического риска:**

1 этап. Серологическое исследование (АГА (АГА А, АГА G), антитела к tTG и др.).

2 этап. Генетическое исследование HLA-специфичностей.

3 этап. Морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки с проведением морфометрии.

2. Рассчитаны показатели специфичности и чувствительности различных клинико-лабораторных показателей для дифференциальной диагностики типичной и атипичной форм целиакии.

### **Реабилитация**

1. Разработана и внедрена «Школа управления целиакией», показана ее клиническая эффективность

2. Предложен алгоритм обследования и терапии детей с целиакией и дефицитом массы тела ростом, рисунок 10.

Детям с целиакией, имеющих дефицит массы тела, показано дополнительное питание смесью «Нутризон». Коррекция нутритивной недостаточности смесью «Нутризон» назначается в ситуации: а) рост и масса тела ниже 5 перцентиля; б) наличие белково-энергетической недостаточности; в) отсутствие прибавок массы тела в течение последних 6 месяцев. Детям в возрасте от 2 до 5 лет по 100,0 мл в сутки, пациентам старше 5 лет 200,0 мл в сутки,

продолжительность курса 1 месяц. Перспективным является пролонгированное применение нутритивной поддержки.

3. В составе комплексной терапии для пациентов с целиакией, осложненной задержкой физического развития, целесообразно использование коротких курсов ретаболила. Назначение ретаболила показано в случае: а) рост и масса тела ниже 5 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 лет; г) нормальные значения общего белка в сыворотке крови. Схема терапии - 0,1 мл на год жизни, 1 инъекция в месяц, № 3.

4. Все пациенты с целиакией должны получать препараты кальция и витамина D<sub>3</sub> в физиологических дозах для профилактики снижения минеральной плотности костной ткани и при ее снижении.

5. Пациентам с целиакией следует исключать хеликобактерную инфекцию, лямблиоз при недостаточной эффективности БГД.



Рисунок. 10. Алгоритм обследования и терапии детей с целиакией с дефицитом массы тела и ростом

Примечание: БГД - безглютеновая диета; СТГ - соматотропный гормон

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Янкина, Г.Н. Антиглиадиновые антитела в диагностике целиакии / Г.Н. Янкина, О.Б. Луканина, Л.И. Диденко // Материалы 3-ей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск, 2003. – С. 220–221.



2. Иммунологические методы диагностики целиакии / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Л.П. Назаренко, Е.В. Лошкова // Сборник научных трудов «Генетика человека и патология». – Томск, 2004. – Вып. 7. – С. 291–294.
3. К вопросу диагностики целиакии в группах риска / Е.И. Кондратьева, Л.П. Назаренко, Е.В. Лошкова, Г.Н. Янкина // Материалы Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 147–148.
4. Клинико-генеалогическая и иммунологическая характеристика у детей г. Томска / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, Л.П. Назаренко // 25 лет факультету повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. – Томск, 2004. – С. 103–106.
5. Роль антиглиадиновых антител в диагностике целиакии / Г.Н. Янкина, Л.П. Назаренко, Е.В. Лошкова, Е.И. Кондратьева // Сборник научных статей, посвященный 60-летию педиатрического факультета СибГМУ. – Томск, 2004. – С. 187–190.
6. Состояние здоровья детей с целиакией и их родственников / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Л.П. Назаренко, Е.В. Лошкова // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2004. – № 18. – С. 99–100.
7. Эффективность безглютеновой диеты у больных целиакией / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // Материалы Всероссийского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 144–146.
8. Янкина, Г.Н. Сочетание целиакии с болезнью Крона и соматотропной недостаточностью / Г.Н. Янкина, Е.И. Кондратьева, В.М. Перельмутер // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 4. – Прил. 2. – С. 65–69.
9. Клинико-генеалогическая и иммунологическая характеристика целиакии у детей г. Томска / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Л.П. Назаренко, Т.В. Косянкова, Е.В. Лошкова, О.Б. Луканина, Т.В. Перевозчикова // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – №4. – Прил. 2. – С. 17–22.
10. Янкина, Г.Н. Питание детей при целиакии / Г.Н. Янкина // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 4. – Прил. 2. – С. 50–56.
11. Кондратьева, Е.И. Распространенность целиакии в группах риска / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Л.П. Назаренко // Материалы IX Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2005. – С. 321.
12. Кондратьева, Е.И. Клинико-генетическая и иммунологическая характеристика целиакии у детей г. Томска / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // Вопросы современной педиатрии. – М., 2006. – № 5 (Сборник материалов X конгресса педиатров «Актуальные проблемы педиатрии»). – С. 807.
13. Влияние полиморфизма генов IL1B, IL1RN, IL4, ILRA на развитие синтропных аутоиммунных заболеваний у детей: сахарного диабета 1 типа, аутоиммунного тиреоидита, целиакии / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, В.П. Пузырев, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 226–227.
14. Генетические и иммунологические параллели при сахарном диабете 1-ого типа, аутоиммунном тиреоидите и целиакии / Е.И. Кондратьева, Янкина Г.Н., В.П. Пузырев, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова // **Вопросы современной педиатрии**. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 732–733.
15. Поиск ассоциации полиморфных вариантов генов-модификаторов иммунного ответа с целиакией у детей и подростков Томской области / Е.И. Кондратьева, Янкина Г.Н., В.П. Пузырев, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2006. – № 20. – С. 68–72.
16. Распространенность HLA-аллелей у больных целиакией г. Томска / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, В.П. Пузырев, Л.П. Назаренко, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2006. – № 20. – С. 72–73.
17. Кондратьева, Е.И. Клинические и иммунологические особенности целиакии у детей Томска / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // Вопросы детской диетологии. – 2007. – Т. 5, № 1 (Материалы 14 конгресса детских гастроэнтерологов России (Москва, 13-15 марта 2007)). – С. 66.

18. Кондратьева, Е.И. Целиакия у детей как медико-социальная проблема / Е.И. Кондратьева, Е.И. Янкина // Гастро News Лайн. – 2007. – № 3. – С. 31–34.
19. Клинико-генетические параллели при целиакии у детей Томска / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, Л.П. Назаренко, А.А. Рудко, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // **Педиатрическая фармакология**. – 2007. – Т. 4, № 5. – С. 25–32.
20. Генетические и иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, А.А. Рудко, Е.В. Яровенко // 8-й национальный конгресс «Муковисцидоз у детей»: сборник статей и тезисов. – Ярославль, 2007. – С. 93–97.
21. Влияние Дорназы Альфа (Пульмозима) на состояние местных факторов защиты респираторного тракта / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Яровенко, М.В. Ерофеева // 8-й национальный конгресс «Муковисцидоз у детей»: сборник статей и тезисов. – Ярославль, 2007. – С. 99–101.
22. Влияние аллельных вариантов генов-модификаторов иммунного ответа на течение целиакии у детей Томска / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, Л.П. Назаренко, А.А. Рудко, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // **Вопросы детской диетологии**. – 2007. – № 5. – С. 11–16.
23. Полиморфизм генов-модификаторов иммунного ответа при синтропных аутоиммунных заболеваниях / А.А. Рудко, Н.В. Тарасенко, Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // Генетика человека и патология: сборник научных трудов. – Томск, 2007. – С. 106–110.
24. Association of Polymorphisms of Immune Response Modifier Genes with Celiac Disease and Its Clinical Forms in the Tomsk Population / A.A. Rudko, E.I. Kondratieva, G.N. Yankina, E.V. Loshkova, V.P. Puzyrev // **Molecular Biology**. – 2008. – Vol. 2, N 1. – P. 42–49.
25. Association between polymorphisms of immune defence modifier genes and autoimmune diseases in Tomsk population / A.A. Rudko, E.I. Kondratieva, G.N. Yankina, E.V. Loshkova, V.P. Puzyrev // *European Journal of Human Genetics*. – 2008. – Vol. 16, suppl. 2. – P. 296.
26. Генетические и иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, А.А. Рудко, Е.В. Яровенко, Т.В. Перевозчикова, М.А. Скачкова, В.Н. Сероклинов // *Лечащий врач*. – 2008. – № 1. – С. 78–80.
27. К вопросу о рефрактерном течении целиакии у детей г. Томска / Е.И. Кондратьева, А.А. Рудко, Н.В. Тарасенко, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии*. – 2008. – № 22 – С. 55–58.
28. Иммунологические маркеры воспалительного процесса при муковисцидозе у детей / Е.В. Яровенко, Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Т.В. Перевозчикова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2008. – № 2. – С. 55–59.
29. Кондратьева, Е.И. К вопросу о классификации целиакии у детей / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // **Вопросы детской диетологии**. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 81–82.
30. Кондратьева, Е.И. Частота *Helicobacter pylori*-инфекции у детей с целиакией по результатам хелик-теста / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Ф.В. Михайлова // *Материалы 15 Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ*. – М., 2008. – С. 210–211.
31. Кондратьева, Е.И. К вопросу о классификации целиакии у детей / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // *Материалы 15 Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ*. – М., 2008. – С. 288–291.
32. Клинический пример сочетанного течения целиакии и алопеции / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, С.А. Сиротина // *Материалы 16 конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. – М., 2009. – С. 326–328.
33. Кондратьева, Е.И. Особенности течения целиакии у больных с задержкой внутриутробного развития / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // *Материалы 16 конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. – М., 2009. – С. 336–338.

34. Кондратьева, Е.И. Лечение и реабилитация детей, больных целиакией / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // Медработник. – 2009. – № 2. – С. 53–63.
35. Частота тканеспецифического антителоносительства к глютену у детей г. Томска / Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, Н.В. Мухина, Л.М. Исакова // Сборник научных трудов по итогам VII межрегиональной научно-практической конференции студентов, интернов, ординаторов и молодых ученых педиатров «Здоровье детей - наше будущее». – Томск, 2009. – С. 74–76.
36. Кондратьева, Е.И. Возможности коррекции нутритивного статуса при целиакии в детском возрасте / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2009. – № 26. – С. 89–93.
37. Случай сочетанного течения целиакии и алопеции / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, С.А. Сиротина // **Вопросы детской диетологии.** – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 73–75.
38. Взаимосвязь полиморфизмов генов модификаторов иммунного ответа и клинического течения целиакии [Электронный ресурс] / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, А.А. Рудко // Сборник материалов XVI Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2009. – 1SD-ROM.
39. Янкина, Г.Н. Коррекция нутритивного статуса у детей с целиакией / Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // Материалы XIII конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». – Томск, 2009. – С. 182.
40. Микроэлементный состав крови у больных целиакией с нутритивной недостаточностью / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, С.В. Приставка // Материалы XIII конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». – Томск, 2009. – С. 69.
41. Влияние полиморфизмов генов модификаторов иммунного ответа на течение целиакии / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, А.А. Рудко // 1 конгресс федерации педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания. – Киев, 19-21 мая 2009. – С. 81.
42. Особенности клинического течения муковисцидоза, выявленного у детей раннего возраста в ходе неонатального скрининга [Электронный ресурс] / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Яровенко, Л.П. Назаренко // Сборник материалов XVI Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – М., 2009. - 1SD – ROM.
43. Кондратьева, Е.И. Особенности течения целиакии у больных с задержкой внутриутробного развития / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // Материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 2009. – С. 336-338.
44. Янкина, Г.Н. Особенности цитокинопосредованного воспалительного процесса у детей с целиакией / Г.Н. Янкина // **Астраханский медицинский журнал.** – 2010. – № 4. – С. 115–118.
45. Янкина, Г.Н. Нутритивная поддержка при целиакии в детском возрасте / Г.Н. Янкина // **Вопросы детской диетологии.** – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 27–30.
46. Янкина, Г.Н. Нутритивная поддержка при целиакии в детском возрасте // Материалы 17 конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 2010. – С. 164–167.
47. Кондратьева, Е.И. Целиакия у детей. Спорные вопросы диагностики и лечения / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // **Вопросы детской диетологии.** – 2010. – № 2. – С. 37–42.
48. Кондратьева, Е.И. Клинико-иммунологическая и генетическая характеристика рефрактерной целиакии у детей / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2010. – № 24. – С. 76–78.
49. Кондратьева, Е.И. Клинические и иммунологические особенности течения целиакии ассоциированной с хеликобактерной инфекцией и лямблиозом / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // **Вопросы детской диетологии.** – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 36–41.

50. Кондратьева, Е.И. HLA-маркеры целиакии и их влияние на течение заболевания / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // **Вопросы детской диетологии.** – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 73–74.
51. Кондратьева, Е.И. Патология желудочно-кишечного тракта и сопряженных органов пищеварения у детей с целиакией / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // **Вопросы детской диетологии.** – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 80.
52. Кондратьева, Е.И. Особенности течения целиакии ассоциированной с лямблиозом // Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова // **Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.** – 2011. – № 25. – С. 87–91.
53. Роль цитокинов семейства интерлейкина 1 в формировании муковисцидоза и его осложнений / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Н.В. Тарасенко, Е.В. Лошкова // **Кубанский научный медицинский вестник.** – 2011. – № 6. – С. 77–82.
54. Особенности течения целиакии в зависимости от HLA-аллелей [Электронный ресурс] / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Н.В. Тарасенко, Е.В. Лошкова // **Сборник материалов XV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (14-17 февраля 2011, г. Москва).** – М., 2011. – С. 1007.
55. Кондратьева, Е.И. Влияние полиморфизма T-1488C гена ИФН-у на течение муковисцидоза у детей / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Д.Ф. Сергиенко // **Муковисцидоз у детей и взрослых: Материалы X национального конгресса по муковисцидозу.** – Ярославль, 2011. – С. 74–75.
56. Особенности цитокинопосредованного воспаления у детей с муковисцидозом при хронической колонизации бронхиального дерева *Pseudomonas aeruginosa* / Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина, Х.М. Галимзянов, М.С. Шашина, Г.Н. Янкина // **Астраханский медицинский журнал.** – 2011. – Т. 6. – С. 109–112.
57. Кондратьева, Е.И. Влияние полиморфизма генов иммунного ответа на варианты клинического течения муковисцидоза / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Д.Ф. Сергиенко // **Муковисцидоз у детей и взрослых: материалы X национального конгресса по муковисцидозу.** – Ярославль, 2011. – С. 46–47.
58. Кондратьева, Е.И. Алгоритм реабилитации больных с целиакией / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // **Вопросы детской диетологии.** – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 15–19.
59. Кондратьева, Е.И. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA-DQA1 и DQB1 у больных целиакией г. Томска и г. Краснодара / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, О.В. Долбнева // **Вопросы детской диетологии.** – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 11–13.
60. Кондратьева, Е.И. Реабилитация больных с белково-энергетическим дефицитом и задержкой роста / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // **Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.** – 2012. – № 26. – С. 88–91.
61. Янкина, Г.Н. Современные подходы в питании детей с целиакией / Г.Н. Янкина // **Мать и Дитя в Кузбассе «Актуальные вопросы питания детей раннего возраста».** – 2012. – Спецвыпуск № 3. – С. 67–71.
62. Кондратьева, Е.И. Диета и ферментная терапия при муковисцидозе у детей (ошибки практикующих врачей) / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // **Мать и Дитя в Кузбассе «Актуальные вопросы питания детей раннего возраста».** – 2012. – Спецвыпуск № 3. – С. 67–71.
63. Случай сочетанного течения сахарного диабета 1 типа и целиакии (клиническое наблюдение) / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, Е.В. Горбатенко // **Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.** – 2013. – № 27. – С. 13–15.

#### **Монографии:**

64. Целиакия у детей / под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2010. – 392 с. – Тираж 1000 экз. (глава «Генетические аспекты целиакии» / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова. – С. 34–58; глава «Клинический пример сочетанного течения целиакии и алопеции» / Е.И. Кондратьева, Е.В. Лошкова, Г.Н. Янкина. – С. 383–387).

65. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2014. – 672 с. – Тираж 1000 экз. (глава «Процессы воспаления бронхолегочной системы» / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Д.Ф. Сергиенко. – С. 149–165).

#### **Учебные пособия:**

66. Избранные лекции по педиатрии: учебное пособие: рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России / Е.И. Кондратьева, Л.А. Матвеева, Т.Е. Торопова, Т.А. Шемякина, Г.Н. Янкина, Е.Ю. Тютёва, Т.С. Кривоногова, Н.А. Рыжакова, А.А. Терентьева, Л.К. Гладких; под ред. Е.И. Кондратьевой, Л.А. Матвеевой. – Томск: Печатная мануфактура, 2004. – 251 с.

67. Избранные лекции по педиатрии «Нутрициология»: учебное пособие: рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России / под ред. Е.И. Кондратьевой, Г.Н. Янкиной. – Томск: Печатная мануфактура, 2006. – 148 с.

68. Кондратьева, Е.И. Школа управления целиакией: методические рекомендации для врачей / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова. – Томск: ООО «НИП», 2010. – 40 с.

69. Кондратьева, Е.И. Что нужно знать о целиакии? Информация о том как, несмотря на непереносимость злаковых, активно жить: пособие для родителей и детей / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова. – Томск: ООО «НИП», 2010. – 29 с.

#### **Результаты интеллектуальной деятельности**

70. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Регистр целиакия». – Сертификат № 2009615739.

71. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Регистр целиакия». – Сертификат № 2009620392.

#### **Список сокращений и условных обозначений**

АГА – антиглиадиновые антитела

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

БГД – безглютеновая диета

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ЗФР – задержка физического развития

МВ – муковисцидоз

МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

СМА – синдром мальабсорбции

Ц – целиакия

ЦТ – целиакия типичная

ЦА – целиакия атипичная

HLA – главный комплекс гистосовместимости

HP - *Helicobacter pylori*

IL – интерлейкин

TDT – критерий оценки отклонения передачи исследуемого аллеля от гетерозиготных родителей потомкам (Transmission/Disequilibrium Test)

tTG– тканевая трансглутаминаза

VNTR – полиморфизм по числу tandemных повторов (variable number of tandem repeats)