ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНИЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

04200910269

Лошкова Елена Владимировна

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

14.00.09 – педиатрия

03.00.15 - генетика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Кондратьева Елена Ивановна

академик РАМН,

доктор медицинских наук, профессор

Пузырев Валерий Павлович

Томск – 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЦЕЛИАКИИ 12

1.1. Распространенность и современные аспекты патогенеза 12

1.2. Клинические формы заболевания 16

1.3. Группы риска по развитию целиакии 19

1.4. Диагностика целиакии 20

1.4.1. Серологический этап диагностики 21

1.4.2. Морфологический этап диагностики 22

1.5. Роль генов HLA-системы в развитии целиакии 24

1.6.Ассоциации генетических маркеров с подверженностью и резистентностью к целиакии (концепция генов-кандидатов) 27

1.6.1. Гены цитокинов 30

1.7. Основные дефиниции рефрактерной целиакии 39

1.7. Принципы терапии детей с целиакией 40

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 43

2.1. Общая структура и стратегия исследования 43

2.2. Методы исследования 47

2.2.1. Клиническое обследование больных целиакией 48

2.2.2. Основные методы исследования гуморального иммунитета, тканеспецифического антителоностительства 50

2.2.3. Молекулярно-генетические методы исследования 51

2.2.4. Методы изучения микроэлементного состава крови 54

2.2.5. Методы статистического анализа данных 55

2.3. Характеристика материала 56

2.4. Клинико-лабораторная характеристика контрольных групп 57

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ 60

3.1. Анализ анамнеза заболевания 60

3.2 Состояние здоровья детей с задержкой внутриутробного развития 64

3.3. Характеристика клинических проявлений целиакии у детей Томской области 70

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЦЕЛИАКИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ 94

4.1. Цитокиновый статус у больных целиакией 94

4.2. Влияние возраста больных целиакией на цитокиновый статус 100

4.3. Влияние дефицитных состояний на цитокиновый статус 106

4.4. Цитокиновый статус при рефрактерной целиакии 110

4.5. Анализ тканеспецифического антителоносительства у больных 114

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЗНАЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ЦЕЛИАКИИ 116
5.1. Состояние здоровья членов семьи больных целиакией 116
5.2. Влияние наследственности на течение целиакии 124
5.3. Характеристика генов-модификаторов иммунного ответа у больных целиакией 128
5.4. Семейный анализ взаимосвязи целиакии и ее клинических проявлений 132
5.5. Анализ цитокинов у больных целиакией в зависимости от изучаемых генов-модификаторов иммунного ответа 137
5.6. Внутрисемейный корреляционный анализ и оценка наследуемости количественных показателей иммунного статуса 140
5.7. Генетические аспекты рефрактерного течения целиакии 143
ГЛАВА 6. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ 146
6.1. Реабилитация детей с целиакией 146
6.2. Результаты работы «Школы управления целиакией» 147
6.3. Коррекция нутритивного статуса у пациентов с целиакией 151
6.4. Коррекция дисбаланса нутриентов смесью «Нутризон» у больных целиакией 152
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 160
ВЫВОДЫ 191
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 193
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 196
ПРИЛОЖЕНИЕ 215

Список сокращений

АГА – антиглиадиновые антитела

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АЭА – антиэндомизиальные антитела

БГД – безглютеновая диета

ГАГ – гликозаминогликаны

ЖДА – железодефицитная анемия

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИЛ – интерлейкин

ИНФ – интерферон

ИЭЛ – интраэпителиальные лимфоциты

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МФЗ – многофакторные заболевания

МЭЛ – межъэпителиальные лимфоциты

РЦ – рефрактерная целиакия

РХВ – равновесие Харди-Вайнберга

СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа

СМА – синдром мальабсорбции

СНВ – синдром нарушенного всасывания

СОТК – слизистая оболочка тонкого кишечника

ФНО – фактор некроза опухоли

ЗФР – задержка физического развития

Ц – целиакия

ЦТ – целиакия типичная

ЦА – целиакия атипичная

HLA – главный комплекс гистосовместимости

Ig – иммуноглобулин

ОРВИ – острые респираторные заболевания

CD (cluster of differentiation) – CD – клетки иммунной системы

SDS (standart deviation score) – коэффициент стандартного отклонения

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

tTT – тканевая транглютаминаза

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

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия (Ц) является одной из актуальных медико-социальных проблем современной гастроэнтерологии. Целиакия (coeliakia; греч.: koilikos – кишечный, страдающий расстройством кишечника; синонимы: глютеновая болезнь, глютеновая энтеропатия, нетропическая спру, болезнь Ги–Гертера–Гейбнера, англ.: - coeliac disease; шифр по МКБ X – К 90.0) – хроническое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью глютена (злаковый белок) с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции. Прошло 120 лет с тех пор, как S.J. Gee в 1888 г. описал типичные симптомы целиакии: хроническую диарею, истощение, отставание в физическом развитии и анемию [Парфенов А.И., 2007]. Немногим более 50 лет назад G. VcIver и J. French, воспользовавшись предположением W. Dicke о возможной связи Ц с употреблением в пищу хлеба, исключили из пищевого рациона детей хлебные злаки и убедились в терапевтическом эффекте такой диеты· [Парфенов А.И., 2007]. Однако, и в настоящее время, Ц остается наименее изученным аутоиммунным заболеванием, основным проявлением которого является синдром мальабсорбции, что приводит к формированию нарушений во всех видах обмена, клиническому полиморфизму, затрудняет диагностику, ведет к развитию множества дефицитных состояний, сопровождается сложностями адаптации ребенка в обществе, ведет к инвалидности [Ревнова М.О., 2004; Бельмер С.В. и соавт., 2004; Maiuru L. et al., 2005; Hoffenberg E.J. et al., 2007]. Несмотря на то, что заболевание впервые было описано в 1888 году (Gee S.J.), на сегодняшний день отношение диагностированных к не диагностированным случаям целиакии в Европе находится на уровне от 1:5 до 1:13 [Bai J. et al., 2005]. Клиническая картина заболевания настолько полиморфна, что лишь 20–30% пациентов имеют классические симптомы болезни, в то время, как почти 70–80% случаев Ц остаются не диагностированными [Hill I. et.al., 2006]. Одним из подходов изучения генетических факторов риска при мультифакториальных заболеваниях, к которым относится и Ц, является концепция молекулярной генетики об

ассоциации полиморфных генетических маркеров с предрасположенностью или устойчивостью к развитию патологии [Эммануэль В.Л. и соавт., 2000; Sollid L.M. et.al., 2007]. Эти специфичные для конкретной патологии маркеры могут быть выявлены задолго до ее клинической манифестации, что позволит определить группы риска, организовать их мониторинг, а в случае необходимости, назначить превентивную терапию [Sturges R.P. et al., 2001; Srinivasan U. et al., 2008]. Особый интерес представляет изучение генов-кандидатов, если продукт их экспрессии (фермент, гормон, рецептор) прямо или косвенно участвует в развитии патологического процесса [Kim C.Y. et al., 2004]. Следует отметить, что исследования подобного типа мало представлены семейным материалом, что значительно снижает их научную значимость.

В связи с этим, изучение вклада кандидатных генов в развитие заболевания, его клинические проявления и в изменчивость количественных признаков иммунитета, в т.ч. тканеспецифического антителоносительства, участвующих в формировании проявлений заболевания и его осложнений, является перспективным. Кроме того, исследование количественных патогенетически значимых параметров иммунного ответа на популяционном и семейном уровнях могут способствовать поиску критериев риска Ц и ее осложнений, а так же служить основой для разработки индивидуальных программ профилактики и реабилитации. В последние годы активно изучается роль цитокинов в развитии Ц и ее осложнений [Mention J.J. et al., 2003; Anderson R.P. et al., 2005]. В литературе идет накопление информации, посвященной изучению цитокинового профиля при осложнениях Ц [Maiuri L. et al., 2000; Murray J.A. et al., 2005; Di Sabatino A. et al., 2006].

Цель:

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

Задачи:

1. Оценить выявляемость целиакии, соотношение различных форм заболевания, распространенность дефицитных состояний и ассоциированных с целиакией заболеваний в реальных условиях работы педиатрической службы Томской области.

2. Дать характеристику тканеспецифического антителоносительства, цитокинового статуса и гуморального иммунитета у детей с целиакией в зависимости от формы заболевания, состояния морфологической картины слизистой оболочки кишечника, а так же у их родственников.

3. Изучить связь *HLA*-системы (*DQB1* – 12 специфичностей, *DQA1* – 8 специфичностей) и полиморфных вариантов генов интерлейкинов *(IL1B, IL1RN, IL4, IL4RA),* гена рецептора к витамину D (*VDR*) с патологическим фенотипом целиакии.

4. Исследовать вовлеченость аллельных вариантов генов цитокинов на клиническое течение целиакии, варьирование патогенетически значимых признаков (тканеспецифические антитела, цитокины, показатели гуморального иммунитета) и на эффективность терапии заболевания.

5. Разработать новые технологии реабилитации детей с целиакией и членов их семей.

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

Впервые для большого числа патогенетически значимых количественных признаков (иммунологических), определен вклад наследственной компоненты в их фенотипическую изменчивость, а также представлено описание

наследственной компоненты в терминах конкретных генов подверженности Ц и развитию дефицитных состояний.

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

Впервые у больных целиакией Томской области изучены локусы HLA–системы *DQB1, DQA1* и показано, что патологические HLA–маркеры выявлены у всех пациентов. Описана взаимосвязь локусов HLA–системы с формами заболевания, развитием осложнений и характером ответа на патогенетическую терапию. Продемонстрирована высокая частота встречаемости HLA–маркеров Ц (92%) среди сибсов. Приоритетными являются результаты, показавшие ассоциацию полиморфизмов генов *IL4, IL4RA,* а также генов локуса *IL1* и *IL1RN* с Ц, ее клиническими формами, развитием дефицитных состояний и ассоциированных заболеваний, а также ответом на патогенетическое лечение.

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

Результаты исследования позволили выделить особенности манифестации и течения целиакии у детей и подростков Томской области и разработать концепцию индивидуальных профилактических и реабилитационных

мероприятий для больного и его родственников. Показано, что дети с задержкой внутриутробного развития являются группой риска по развитию Ц.

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

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

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

Апробация материалов диссертации. Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на VI, VII, VIII Конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2005, 2006, 2007); V, VII Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее» (Томск, 2005, 2009); VII и VIII научных конференциях «Генетика человека и патология» (Томск 2004, 2007);

межлабораторном научном семинаре ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск, 2007); Всероссийской 14-й, 15-й, 16-й научно-практической конференции «Достижения современной гастроэнтерологии» (Томск 2006, 2007, 2008); XV Международном конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2007). Работа выполнялась в рамках областной программы «Дети Томской области» (№ 191-06, 2004-2006 годы), подпрограммы «Внедрение новых технологий ранней диагностики и реабилитации детей с синдромом мальабсорбции» и при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 09-04-00732-а «Генетические и иммунологические механизмы воспалительного процесса при целиакии. Роль HLA и не HLA-зависимых генетических маркеров».

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

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, 6 глав, отражающих результаты собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Указатель литературы содержит 258 источников, в том числе, 72 отечественных и 186 иностранных. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 107 таблицами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клиническая картина целиакии у детей Томской области характеризуется выраженным полиморфизмом, высокой частотой развития дефицитных состояний и ассоциированных заболеваний – задержки физического развития (63%), анемии (67%), задержки полового развития (28%), снижения минеральной плотности костной ткани (25%), тиреопатии (17%), рефрактерным ответом на патогенетическое лечение в 40% случаев. Дети, рожденные с задержкой внутриутробного развития, имеют высокий риск реализации типичной формы

целиакии и составляют группу риска для проведения скрининговых исследований.

2. В семьях пробандов с целиакией у родственников 1 степени родства имеют место однотипные с больным ребенком изменения гуморального звена иммунитета, повышение активности провоспалительных цитокинов, высокий уровень тканеспецифического антителоносительства (72% сибсов), реализованные у пробанда в патологический фенотип – целиакия и определяющие форму заболевания, его осложнения и характер ответа на терапию.
3. Патологические HLA-маркеры являются важной компонентой в структуре наследственной подверженности к целиакии среди пробандов и 92% сибсов. Изученные HLA-зависимые и HLA-независимые генетические маркеры определяют форму заболевания, его течение, характер изменчивости патогенетически значимых количественных показателей метаболизма и иммунитета, а также развитие осложнений и дефицитных состояний при глютеновой энтеропатии.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА ЦЕЛИАКИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

1.1. Распространенность и современные аспекты патогенеза

Целиакия занимает центральное место среди болезней нарушенного всасывания. По мере ее изучения становится очевидным, что болезнь распространена гораздо чаще, чем считалось прежде. Увеличение распространенности объясняется улучшением диагностики бессимптомных и малосимптомных форм, которые проявляются селективными нарушениями всасывания железа, кальция, витаминов, а также развитием аутоиммунных заболеваний [Парфенов А.И., 2003, 2007; Dahele A. et al., 2008]. Еще 25 лет назад Ц считалась редким заболеванием детей раннего возраста. Распространенность ее, по данным эпидемиологических исследований, варьировала от 1:6000 до 1:1000 детского населения [Fasano A. et al., 2003, 2005]. В конце XX века представления о Ц как о редком заболевании ушли в прошлое. В настоящее время ее относят к одной из распространенных аутоиммунных патологий с разнообразными системными проявлениями [Парфенов А.И., 2003, 2007; Somech R. et al., 2007].

Прогресс в иммунологической диагностике привел к увеличению частоты выявления данной патологии в 10-20 раз у пациентов с бессимптомным или атипичным течением, а в группах риска – в сотни раз чаще, чем в общей популяции [Brett P.M. et al., 2004; Hill I.D. et al., 2005]. Точную частоту этой патологии в популяции можно будет установить, по-видимому, только проведя масштабные скрининговые исследования. Как показал Maki с соавт., появление возможности выявления атипичных случаев может совершенно изменить характер наблюдаемой эпидемиологии в каждом регионе [Maki M. et al., 2005]. Активный поиск Ц в группах риска показал, что частота ее колеблется от 1:200 до 1:100, а среди ближайших родственников достигает 1:10 [Murray J.A. et al., 2003; Fasano A. et al., 2003, 2005; Парфенов А.И. и соавт., 2007]. Проведенные популяционные исследования во многих странах показали высокую частоту Ц, которая в настоящее время составляет в среднем по Европе 1:200–1:300 [Sturges R.P. et al., 2001; Kolho K.L., 2002; Hill I. et al., 2003; Hawkes N.D., 2003; Hovell C.J.,

2004; Tribole E. et al., 2005; Fasano A. et al., 2005]. Ц считается редким, практически не встречающимся заболеванием среди африканцев, японцев, китайцев [Feighery C. et al, 2000; Gomez J.C. et al, 2001].

В Центральном регионе России (г. Рязань) по данным сероэпидемиологического исследования, проведенного в 2006 г. в группах риска, распространенность Ц среди детей составила 1:85 (1,56%), среди взрослого населения 1:39 (2,6%) [Стройкова М.В., 2007]. Специальные исследования о распространенности целиакии в России не проводились. Истинная частота заболевания, очевидно, значительно выше средних значений, так как некоторые больные не имеют выраженных клинических симптомов со стороны желудочно–кишечного тракта, а лишь незначительные проявления в виде артралгий, миопатий, судорожного синдрома, анемии [Rossi T.M. et al., 2003; Nifosi G.F. et al., 2000; Dahele A., 2000; Бельмер С.В. и соавт., 2003; Pastore L. et al., 2005].

Распространенность скрытой формы Ц приближается к 1% от общей численности населения [Collin P. et al., 2000; Murray J.A. et al., 2001]. Ценность активного выявления скрытых форм целиакии объясняется тем, что под влиянием безглютеновой диеты (БГД) исчезают или существенно уменьшаются проявления аутоиммунных заболеваний и дефицитных состояний, связанных с Ц (остеопороз, бесплодие, задержка развития, анемия) [Depla A.C. et al., 2000; Catassi C. et al., 2005; Парфенов А.И. и соавт., 2007].

Целиакия – хроническое полисиндромное заболевание, характеризующееся неспецифическим повреждением слизистой оболочки тонкой кишки глютеном, в результате чего развивается нарушение всасывания в кишечнике [Sturges R.P. et al., 2002; Kasarda D.D. et al., 2003]. В этиологии Ц ведущую роль играет глиадин – спирторастворимая фракция глютена – белка, содержащегося в злаковых растениях (пшеница, рожь, ячмень, овес) [Sturges R.P. et al., 2002; Hogberg L. et al, 2004]. Несомненно, что заболевание без глютена не возникает, но однозначных мнений о его патогенезе до настоящего времени нет, поэтому существует ряд гипотез [Doganci T. et al., 2004; Dewar D.H. et al., 2005; Ревнова М.О.., 2007]. Для Ц характерно исчезновение повреждения слизистой оболочки при устранении из

пищи глиадина пшеницы и аналогичных ему фракций ржи, ячменя, овса [Janatuinen E.K. et al., 2000; Picarelli A. et al., 2001]. По мнению ряда авторов, заболевание можно объяснить сниженной активностью дипептидаз в щеточной кайме энтероцитов, не обеспечивающих в полной мере отщепление пролина от молекулы глиадина и оказывающих токсическое воздействие на слизистую оболочку тонкой кишки [Бельмер С.В. и соавт., 2004; Данилова Т.Г. и соавт., 2004]. Существует гипотеза о роли вирусов в патогенезе целиакии [Kagnoff M.F., 1984]. У некоторых больных целиакией в крови определяется повышение титров антител к аденовирусам типа 12, снижение которых отмечено при улучшении состояния больных на фоне аглиадиновой диеты [Mahon J., 1991]. Но, скорее всего, вирусы играют роль провоцирующего фактора в патогенезе целиакии, так как уровень антител к аденовирусам в крови снижается на фоне аглиадиновой диеты без какого–либо специфического противовирусного лечения [Kasarda D.D., 2003; Ревнова М.О., 2007].

Одной из гипотез развития целиакии является сенсибилизация глиадином, вследствие чего эпителий кишечника становится мишенью для развития иммунологического процесса [Sollid L.M. et al., 2000; Martin F. et al., 2005]. В результате развития гуморального иммунного ответа увеличивается число антиглиадиновых антител (АГА), которые являются вторичными маркерами процесса, не оказывающими повреждающего действия на эпителий тонкой кишки [Murray J.A., 2001; Bottaro G. et al., 2002]. При морфологическом исследовании, проведенном после нагрузки глютеном, в слизистой кишки обнаруживается увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) [Molberg O. et al., 2003]. На фоне строгой аглиадиновой диеты уровень ИЭЛ снижается и вновь возрастает при ее отмене [Медведева И., 2003]. Назначение глютена больным уже через два часа приводит к увеличению числа Т–лимфоцитов в слизистой оболочке. Параллельно с этим наблюдается снижение индекса миграции лейкоцитов и уменьшение количества Т–лимфоцитов в периферической венозной крови [Srinivasan U. et al., 2002; Парфенов А.И. и соавт., 2003]. Эти исследования свидетельствует о том, что в патогенезе данного заболевания участвуют и

механизмы клеточно–опосредованного иммунитета [Collin P. et al., 2000; Maki M. et al., 2000; Ferguson A. et al., 2003; Cavataio F. et al., 2006; Catassi C. et al., 2007; Kaukinen K. et al., 2007].

Согласно генетической теории развития заболевания, глютен связывается со специфическими рецепторами энтероцитов, экспрессия которых детерминирована генами HLA-системы, определяющими гиперчувствительность к глютену [Mazzarella G. et al., 2003]. В результате этого образуются специфические иммунные продукты, которые повреждают энтероциты ворсинок [Shan L., 2002; Lundin K.E.A., 2002] (рис.1).

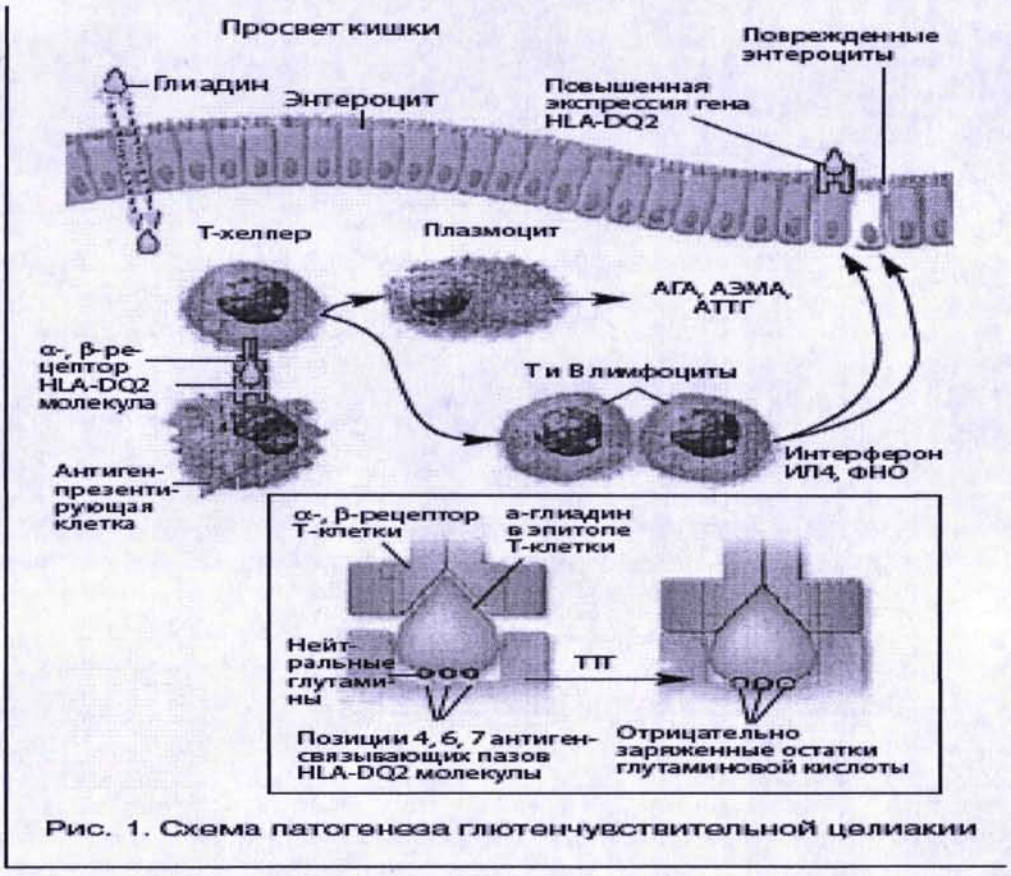


Рисунок 1. Схема активации иммунного ответа пептидом глиадина [Shan L., 2002].

Несмотря на значительное количество гипотез, патогенез поражения тонкой кишки при Ц остается до конца не ясным. Вероятнее всего, развитие глютеновой энтеропатии обусловлено сочетанием нескольких механизмов. Итак, наиболее целесообразно определить Ц, как иммунопатологическое заболевание, в развитии которого играют роль факторы внешней среды, генетические и

иммунологические факторы [Парфенов А.И. и соавт., 2005; Koning F., et al., 2005; Rueda B. et al., 2005].

1.2.Клинические формы заболевания.

Заболевание в его классической форме развивается на 1-2 году жизни после введения прикормов, содержащих глютен (манная, овсяная каши и пр.) [Duggan J.M. et al., 2004; Fasano A. et al., 2005]. Основными клиническими симптомами являются: обильный светлый зловонный стул более 2 раз в сутки, боли в животе, вздутие живота, определяемое по индексу Андронеску (процентное соотношение окружности живота и роста), рвота, сниженный аппетит, снижение весовых и ростовых показателей, проявления пищевой аллергии, симптомы нарушения кальциево-фосфорного обмена, проявляющиеся болями в костях, переломами, кариесом [Csizmadia C.G. et al. 1999; Meloni G., 1999; Farell R.J., 2002]. Большинство детей раздражительны, агрессивны [Rossi T.M. et al., 1993]. У многих пациентов имеются нарушения всасывания белка, микроэлементов и витаминов, что находит свое отражение в частых инфекциях респираторного тракта, утомляемости, снижении кратковременной памяти, запорах, мышечной слабости, мышечных судорогах, обмороках, частых кровотечениях из носа, нарушениях менструального цикла, нарушении сумеречного зрения, кожном зуде, выпадении волос, витилиго, длительных субфебрилитетах, рецидивирующих стоматитах, безбелковых отеках при тяжелой форме [Angirre J.M., 1997; Catassi C., 1997; Ревнова М.О., 2005; Green P.H. et al., 2005]. У всех детей отмечается дисбактериоз толстого кишечника, часто ассоциированный со снижением коли-бактерий, наличием Klebsiella pneumoniae, oxytocae, Staph. aureus, Proteus vulgaris, mirabilis. Полиорганность поражения нередко приводит к диагностическим ошибкам [Green P.H. et al., 2005; Fasano A. et al., 2005; Catassi C. et al., 2005].

Спектр симптомов и тяжесть состояния больного при Ц зависят от протяженности, степени поражения слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) и от развития аутоиммунных поражений [Ferguson A., 1993]. У больных с хронической диареей с синдромом нарушенного всасывания (СНВ) тяжелой

степени обычно поражена двенадцатиперстная и тощая кишки. У больных с менее значительной протяженностью атрофических изменений тонкой кишки клиническая картина может ограничиваться эпизодами диареи, пищевой аллергией и симптомами, обусловленными избирательным нарушением всасывания нутриентов, например железа или кальция [Schmitz U. et al., 1994; Angirre J.M. et al., 1997]. Правильный диагноз в этих случаях может быть установлен лишь тогда, когда у врача появится мысль о возможной связи внекишечных симптомов с целиакией [Lahdeaho M.L. et al., 2005].

Еще сложнее установить правильный диагноз у больных атипичной целиакией [Collin P. et al., 1990; Maki M. et al., 1990; Puri A.S. et al., 2004]. Клиническая картина у них проявляется симптомами аутоиммунных заболеваний [Holmes G.K.T. et al., 2002; Collin P. et al., 2002] и дефицитных состояний [Sanders D.S. et al., 2002]. Трудности диагностики усугубляются тем, что кишечные симптомы могут отступать на второй план перед внекишечными манифестациями или же вовсе отсутствовать [Hochwald O. et al., 2003; Hozyasz K. et al., 2004; Biagi F. et al., 2005;]. Этими обстоятельствами объясняется одна из важнейших особенностей диагностики Ц [Mulder C.J. et al., 2005]. Ее устанавливают только те врачи, которым известны особенности атипичного течения Ц [James W.J., 2001]. Важно обратить внимание на недостаточные знания врачами проблем, связанных с диагностикой Ц. В частности, редко используют иммунологические маркеры и дуоденобиопсию для диагностики целиакии у больных с хронической диареей [Kalinina E. et al., 2005]. Морфологическая оценка слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки часто осуществляется без должного учета качества ориентации биоптатов и стандарта оценки гистологических препаратов [Вохмянина Н.В. и соавт., 2002]. Атипичная форма целиакии наблюдается у большинства взрослых, преимущественно женщин [Dewar D.H., 2005]. Характерные симптомы: задержка роста, железодефицитная анемия, остеопороз [Lindh E. et al., 1992; Angirre J.M. et al., 1997; Cook H.B. et al., 2000; Farrell R.J et al., 2002; Patterson R.N. et al., 2003; Murray J.A. et al., 2005].

Менее характерные симптомы: бесплодие, аменорея, геморрагический синдром, нейропатии [Marsh M.N. et al., 1992].

Типичная Ц чаще развивается в возрасте от 6 месяцев до 2-х лет, когда детей переводят на смешанное питание, содержащее глютен. В настоящее время прослеживается тенденция к более позднему появлению симптомов у больных Ц – обычно в возрасте 5-7 лет появляются боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм и запор [Bingley P.J. et al., 2004]. Затем наблюдается отставание в росте, задержка полового развития, дефицит железа, дефекты зубной эмали, нарушения функции печени. Герпетиформный дерматит, являющийся вариантом Ц, в детском возрасте встречается редко [Hoffenberg E.J. et al., 2004].

В педиатрической практике общепринятой классификации Ц не существует. Выделяют следующие формы заболевания: типичная, атипичная (малосимптомная), скрытая (латентная); периоды: активный (период клинической манифестации), ремиссии. Обсуждается предложение выделить латентный период (от введения глютена в рацион до начала клинических проявлений заболевания), а также периоды начальной ремиссии (до 3 месяцев соблюдения безглютеновой диеты); неполной ремиссии (от 3 до 9-12 месяцев диеты), отдаленный период ремиссии (свыше 1 года БГД). Выделение первичной и вторичной Ц, а также "синдрома целиакии" нецелесообразно, т.к. сходные состояния, которые могли бы быть обозначены как "вторичная целиакия" или "синдром целиакии" Ц не являются. Ц – всегда первичное заболевание, на сегодняшний день не поддающееся радикальному излечению (хотя достижим высокий уровень качества жизни). Выше перечисленные термины путают врача и пациента, оставляя возможность излечения от целиакии и, как следствие, могут стать причиной отмены БГД [Бельмер С.В., 2004].

Многоликость Ц объясняется разной чувствительностью больных к глиадину, возможностью аутоиммунных манифестаций и выраженностью гистологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки. Существуют три степени гиперчувствительности к глиадину: выраженная, умеренная и слабая [Marsh M.N., 1990]. Выраженная степень гиперчувствительности к глиадину

проявляется типичной формой Ц. Для нее характерны а) выраженная иммуннологическая реакция кишки на глиадин: б) высокие титры антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе: в) значительная протяженность поражения тонкой кишки: г) СНВ III степени. Умеренная степень гиперчувствительности к глиадину проявляется атипичной Ц. Для нее характерны: а) слабая иммуннологическая реакция кишки на глиадин; б) повышенные титры антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе; в) отсутствие атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки; г) гиперплазия крипт; повышение количества МЭЛ; д) СНВ I–II степени. При слабой степени гиперчувствительности к глиадину развивается бессимптомная Ц. Для нее свойственны: а) невысокий титр антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе; б) отсутствие атрофии и гиперплазии крипт; в) увеличение числа МЭЛ в эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки начальных отделов тонкой кишки; г) отсутствие симптомов мальабсорбции.

1.3. Группы риска по развитию целиакии.

Успехи диагностики объясняются активным выявлением атипичных форм заболевания, протекающих без кишечных симптомов и нарушений всасывания. Особенно часто Ц встречается в группах риска. К ним относятся: 1) ближайшие родственники больных целиакией; 2) больные с клиническими симптомами, позволяющими подозревать нарушение всасывания в кишечнике: дети, отстающие в физическом развитии, анемия, остеопения, задержка полового созревания, аменорея, бесплодие, причину которых выяснить не удалось; 3) больные, страдающие герпетиформным дерматитом Дюринга и заболеваниями, которые могут быть связаны с целиакией: сахарный диабет 1 типа и другие аутоиммунные заболевания, рецидивирующим конъюнктивитом, язвенным стоматитом, дефектами зубной эмали, периферической полинейропатии селективным дефицитом иммуноглобулина А (IgA). Частота целиакии в группах риска в среднем составляет 5–10% [Rosenberg N.R. et al., 2005; Viljamaa M. et al., 2005; McDermott J.H. et al., 2005]. Известно, что среди родственников риск

развития заболевания в 10 раз выше, чем в популяции [Vargas Perez M.L. et al., 2005].

Важным медико-социальным аспектом в изучении целиакии является высокая ассоциация с ней аутоиммунных заболеваний (эндокринопатии – сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа), аутоиммунный тиреоидит (АИТ), коллагенозы), которые ведут к снижению качества жизни больных, а порой к ранней инвалидизации [Spielman R.S. et al., 1993; Savilahti E., 1999]. Ранняя диагностика целиакии и адекватное патогенетическое лечение предотвращает развитие онкологических заболеваний (карцинома и лимфома), в том числе, и в группах высокого риска, а также способствует компенсации таких тяжелых ассоциированных с ней заболеваний, как СД 1 типа, АИТ [Martin C. et al., 2005]. В настоящее время активно проводится диагностика заболевания в представленных группах риска [Garrote J.A. et al., 2005].

Исходя из вышеизложенного, становится ясно, что активный поиск целиакии среди общей популяции населения, и в особенности в группах риска, может быть отнесен к способу профилактики болезней, ассоциированных с целиакией [Mearin M.L. et al., 2005].

1.4. Диагностика целиакии

Методы диагностики Ц включают проведение 3-х последовательных этапов [Murdock A.M. et al., 2005; Aziz K.A. et al., 2005]. На первом этапе осуществляется серологическое тестирование пациентов с энтеральным синдромом или из групп риска, второй этап включает проведение эндоскопического исследования двенадцатиперстной и тощей кишки со взятием биопсии слизистой оболочки тонкого кишечника (СОТК) и последующим гистологическим исследованием биоптата. Гистологическая картина СОТК оценивается в соответствии с общепринятой классификацией [Marsh M.N., 1992]. По мнению ведущих специалистов, данный этап является обязательным («золотым» стандартом) в диагностике заболевания [Fasano A. et al., 2002; Maki M. et al., 2003; Ревнова М.О., 2005; Парфенов А.И., 2007]. На третьем этапе проводится HLA-типирование для уточнения диагноза при отрицательных результатах первого этапа или нарушении

последовательности диагностики и лечения (проведении гистологического исследования на фоне БГД) [Ting J.P., et al., 2002; Dvorak M. et al., 2005; Dewar D.H. et al., 2005; Rueda B. et al., 2005; Fernandez M.L. et al., 2005]. Соблюдение этапности диагностики необходимо, так как ни одно исследование не является абсолютно надежным, окончательный диагноз устанавливается только на основании комплексного обследования [Ревнова М.О., 2005]. Таким образом, верификация Ц построена на строгом соблюдении этапности (клинический, серологический, морфологический, генетический этапы диагностики) [Murdock A.M., 2005; Schuppan D. et al., 2005].

1.4.1. Серологический этап диагностики

Иммунологические методы диагностики базируются на определении уровня антител к компонентам собственной пластинки СОТК [Rostom A. et al., 2005]. Возможно определение в крови антиглиадиновых (АГА), антиэндомизиальных (АЭА) антител, а также антител к тканевой трансглутаминазе (tTG) [Rossi T.M., 1993; Hoffenberg E.J., 2000; Picarelli A., 2005; Agardh D. et al., 2005]. В настоящее время наиболее информативным считается определение антител к tTG, в то время как наиболее доступным является определение АГА (табл. 1). Серологические методы диагностики Ц информативны только в активный период заболевания. Серологическая верификация диагноза в случае соблюдения пациентом строгой БГД более месяца затруднена. Для повышения эффективности определения АГА должно проводиться одномоментное определение IgA и IgG в связи со стойкой ассоциацией Ц с селективным IgA-дефицитом [Kumar V., 2002].

Таблица 1

Чувствительность и специфичность определения антител к глютену

Автор	Целиакия, (n)	Контроль, (n)	Группы	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
A. Canoccio и соавт. (1996)	36	72	Дети	89	72
L. Sacchetti и соавт. (1996)	32	42	Дети	94	79
U. Chartrand и соавт. (1997)	30	146	Дети	83	79
C. Feighery и соавт. (1998)	97	344	Взрослые	69	71
C. Sategna-Guidetti и соавт. (1995)	100	109	Взрослые	78	82
H. Vogelsang и соавт. (1995)	49	53	Взрослые	73	74
Всего	344	766	-	-	-

1.4.2. Морфологический этап диагностики

Диагноз Ц требует пожизненного соблюдения БГД, поэтому его можно считать правомочным только на основании гистологического исследования СОТК. Биопсия должна быть выполнена всем больным, у которых предполагается Ц или требуется исключить эту болезнь. Биопсия должна быть проведена всем лицам с положительными серологическими маркерами, железодефицитной анемией (ЖДА), снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), необъяснимой потерей массы тела. Отрицательные показатели серологического скрининга не являются основанием для отказа от биопсии у больных с теми или иными признаками Ц [Tomei E. et al., 2005].

Макроскопические изменения при Ц характеризуются бледностью слизистой оболочки, снижением высоты складок, которые становятся редкими. Во время дуоденоскопии можно видеть признаки атрофии слизистой оболочки тонкой кишки: истончение и повышенную ее травмируемость, редкие керкринговы складки, имеющие зазубринки на вершинах (фестончатые складки) [Marsh M.N. et al., 1992]. Характерные для Ц морфологические изменения возникают в месте первого контакта слизистой оболочки кишечника с глютеном: в двенадцатиперстной и тощей кишках. Следовательно, для морфологической

диагностики вполне достаточно использовать биоптаты, полученные обычным дуоденоскопом из дистального отдела двенадцатиперстной кишки [Аруин Л.И. и соавт., 1998]. В целях унифицирования гистологического описания и заключений о наличии или отсутствии Ц в 1992 г. Marsh M.N. предложил патоморфологическую классификацию Ц. В классификации описаны стадии изменений морфологической картины СОТК при Ц. Позже, в 1999 г. Marsh M.N. подробно систематизировал стадии болезни, и классификация стала применяться в клинической практике [Аруин Л.И. и соавт., 1998].

Восстановление слизистой является длительным процессом и у некоторых больных может продолжаться до полутора лет. Следовательно, даже одного года недостаточно, чтобы оценить качество соблюдения БГД. Если уровни антител не уменьшаются в течение 12 месяцев, следует убедиться в тщательности соблюдения БГД, в частности, надо исключить возможность неосознанного ее нарушения за счет употребления продуктов, которые могут содержать глютен. В этом случае надо убедить больного в необходимости повторной биопсии спустя несколько месяцев после коррекции БГД.

Увеличение числа МЭЛ и атрофия ворсинок не являются патогномоничными только для Ц [Collin P. et al., 2005; Jabri B. et al., 2005]. Сходные морфологические изменения могут также вызывать острые кишечные инфекции, повреждающие слизистую оболочку тонкой кишки [Chang F. et al., 2005]. Некоторые люди могут иметь генетически детерминированную повышенную чувствительность не к глютену, а к другим белкам, например, к сое, мясу индейки или тунца [Forsberg G. et al., 2002]. Дифференциальный диагноз Ц необходимо проводить со всеми заболеваниями тонкой кишки, проявляющимися хронической диареей и синдромом мальабсорбции (СМА). В основу дифференциально–диагностических критериев Ц должен быть положен анализ биоптатов СОТК. Особенно трудные диагностические заключения касаются ранних морфологических критериев – I и II стадий по Marsh M.N. Критерии Marsh M.N. особенно ценны при интерпретации биопсии у больных, когда результаты серологических тестов не

совпадают с клиническими наблюдениями [Abrams J.A., 2004; Парфенов А.И., 2007].

1.5. Роль генов HLA-системы в развитии целиакии

Доказано, что HLA–ассоциированные заболевания являются мультифакториальными и внешнесредовые воздействия имеют важное пусковое значение в их развитии, вместе с тем, HLA-аллели, как генетические маркеры, непосредственно вовлечены в патогенез патологических процессов [Kim C.Y., 2004]. Активно изучается роль генов HLA–системы при аутоиммунных заболеваниях (СД 1 типа, АИТ, болезнь Аддисона, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена) с целью формирования групп риска по их развитию [Collin P., 2002, Носиков В.В., 2002]. Существуют попытки использовать HLA-типирование генов предрасположенности к СД 1 типа при организации неонатального скрининга в финской популяции, где зарегистрирована самая высокая распространенность диабета в мире [Delepine M., 1997; Bao F., 1999]. Активно изучается роль данной системы в развитии таких заболеваний, как язвенная болезнь, муковисцидоз [Arentz-Hansen H. et al., 2000; Wee A., 2002; Azuma T., 2005; Paparo F. et al., 2005; Kilmartin C. et al., 2006].

При Ц выявляются множественные ассоциации в различных HLA–локусах (*A1, B8* и *DR3*). Носительство определенных аллелей может привести к недостаточному (вплоть до отсутствия) или, наоборот, к избыточному Т–клеточному ответу на данный патогенный агент (глютен) [Баранов А.А., 2003]. Гены Ц тесно связаны с *DQ*-локусом HLA-системы и его гетеродимерами HLA–*DQ2* или HLA–*DQ8* [Kim C.Y. et al., 2004]. Гетеродимер *DQ2*, ответственный за восприимчивость к Ц, присутствует приблизительно у 90–95% больных Северной Европы [Margaritte-Jeannin P., 2004; Liu E., 2005]. Гетеродимер *DQ8*, связанный с Ц, присутствует у 5–10% больных [Mazzarella G., 2003]. У лиц, генетически предрасположенных к Ц, с *DQ2* или *DQ8* связываются «белки глютена», содержащие глутамин и пролин, которые образуются в процессе гидролитического расщепления глиадина в просвете кишки [Mazzarella G., 2003, Kim C.Y. et al., 2004]. Комплекс «*DQ*–пептид глиадина» эффективно активизирует

Т–клетки в собственной пластинке слизистой оболочки кишки [Arentz-Hansen H., 2002; Kim C.Y., 2004; Парфенов А.И., 2007]. Существует, по крайней мере, два возможных варианта формирования специфических антител в экстрацеллюлярном матриксе собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки [Kagnoff M.F., 2004]. Первый путь осуществляется через макрофаги, которые захватывают глиадин и передают информацию Т– и В–лимфоцитам. Т–хелперы интенсивно экспрессируют антигены гистосовместимости HLA-*DR*, которые активируют рецепторы на В-лимфоцитах и вызывают пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток, продуцирующих антитела к глиадину [Leon F. et al., 2005]. Другой путь иммунного ответа на глиадин связан с образованием комплекса глиадина с tТГ, ферментом, дезаминирующим его [Dieterich W., 1997]. Комплекс обладает сродством к HLA-*DQ2* или HLA-*DQ8* на В–лимфоцитах и активизирует пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток, которые синтезируют специфические антитела [Hansson T. et al., 2002]. Вновь образованный комплекс глиадина с tТГ приводит к образованию АГА, антител к tТГ и АЭА [Fleckenstein B., 2004]. Дезаминированный глиадин активирует синтез провоспалительных цитокинов Т–лимфоцитами. Интерферон–γ (ИНФ-γ), интерлейкин-4 (ИЛ–4) и фактор некроза опухоли-α (ФНО–α) повреждают энтероциты [Парфенов А.И., 2007]. Увеличение числа МЭЛ – неспецифический ответ на повреждение эпителиоцитов – является самым ранним морфологическим проявлением Ц [Marsh M.N. et al., 1992].

Наследственную предрасположенность к целиакии определяют молекулы HLA второго класса *DQ2* (*DQB1*0201,DQA1*0501*) и *DQ8* (*DQB1*0302,DQA1*0301*) [Louka A.S., 2002]. HLA–типирование, проведенное в финской популяции, показало, что только 0,7% среди больных Ц, не имеют перечисленных выше гаплотипов [Polvi G. et al., 1998]. Однако, в различных регионах мира распространенность маркеров предрасположенности к Ц имеет свои особенности и изменяется от 50% до 97% (табл. 2) [Polvi G. et al.1998; Salvati V.M., 2002; Исабекова Т.К., 2007; Камилова А.Т., 2007]. У больных Ц также регистрируются гаплотипы *DR3, DR7, DQW2* [Bai J. et al., 2005].

Таблица 2

Распространенность HLA гаплотипов в различных популяциях

Популяция	Гаплотипы	Частота встречаемости
Англия	*HLA-A1-B8-DR3*	80%
Италия (Salvati V.M., 2002)	*HLA-B4-DR7*	50%
Скандинавские страны	*DQ2*	90% - 95 %
Скандинавские страны	*DQ8*	5% - 10%
Финляндия (Polvi et al.1998)	*DQ2* и/или *DQ8*	97%
Израиль (Thorsby E., 1994)	*DQA1*0501, DQB1*0201*	80%
Северная Европа (Margaritte-Jeannin P., 2004)	*DQA1*0501, DQB1*0201*	98,9%
Казахстан (Исабекова Т.К., 2007)	*DQA1*0501, DQB1*0201*	62%
Узбекистан (Камилова А.Т., 2007)	*DQA1*0501, DQB1*0201*	69,2%

В России подобные исследования были проведены лишь в Санкт – Петербурге и показали, что встречаемость молекул *DQ2* оказалась в два раза выше, чем молекул *DQ8*, детальный анализ показал, что пациенты, имеющие гаплотип *DQA1*0301; DQB1*0302* имели более мягкое течение Ц [Эмануэль В.Л. и соавт., 2004]. Среди обследованных пациентов, встречались такие, которые, помимо вышеперечисленных гаплотипов, имели дополнительные патологические аллели, например, *DQA1*0501, DQB*0201, DQB1*0302.* Количество патологических аллелей коррелировало с тяжестью Ц и серьезностью ее осложнений, что соответствует данным других авторов [Эммануэль В.Л. и соавт., 2004; Kim C.Y. et al. 2004; Камилова А.Т., 2007]. Специалисты Всемирной организации гастроэнтерологов, считают, что «отсутствие аллелей, кодирующих *DQ2* и *DQ8*, делает Ц маловероятной» [Bai J. et al., 2005]. В нашей стране (за исключением Санкт-Петербурга) данные об ассоциации HLA-системы с заболеванием не изучены [Эмануэль В.Л. и соавт., 2004]. Суммарная роль HLA–гаплотипов в определении клинических результатов Ц остается до сих пор не исследованной (не установлена взаимосвязь с формами заболевания - типичной и атипичной, развитием осложнений, ответом на патогенетическую терапию, эволюцией рефрактерной формы целиакии.

Таким образом, в настоящее время установлена роль генов HLA-системы в развитии Ц, однако встречаемость аллельных вариантов (генетических маркеров

риска заболевания) в различных популяциях продолжает изучаться. На сегодняшний день в России имеются лишь единичные эпидемиологические исследования о вкладе HLA-системы в иммунопатогенез заболевания. Роль третьего этапа диагностики Ц (типирование генов HLA-системы) остается дискутабельной и требует дальнейшего изучения. Четко не определено место данного исследования в организации профилактики (выделение групп генетического риска), а также ранней диагностики целиакии.

1.6. Ассоциации генетических маркеров с подверженностью и резистентностью к целиакии (концепция генов-кандидатов)

Целиакия является генетически сложным заболеванием и характеризуется неполной пенетрантностью [Greco L. et al. 1998]. Очевидно, что в патогенез вовлекаются как HLA–аллели, так и другие локусы, а также факторы внешней среды, что обусловливает генетическую гетерогенность, поэтому заболевание является мультифакториальным и полигенным [Баранов А.А. и соавт., 2003]. Высказывается предположение об участии в патогенезе Ц генов других регионов HLA–системы, а также генов, несвязанных с HLA–системой [Greco L. et al. 2001; Ting J.P. et al., 2002; Louka A.S. et al., 2003]. В частности, усиленную продукцию цитокина ФНО-α при Ц напрямую связывают с геном фактора некроза опухоли третьего региона HLA-системы [Westerholm-Ormio M. et al., 2002]. Концепция молекулярной генетики об ассоциации полиморфных генетических маркеров с предрасположенностью или устойчивостью к развитию патологии, как один из подходов изучения генетических факторов риска при мультифакториальных заболеваниях, является перспективым при изучении целиакии [Фогель Ф. и соавт., 1990; Trevisan R et. al.,1997; Пузырев В.П., 2001; Кондратьева Е.И. и соавт., 2005]. Особый интерес представляет изучение генов–кандидатов, если продукт их экспрессии (фермент, гормон, рецептор) прямо или косвенно участвует в развитии патологического процесса [Кондратьев Я.Ю., 1998; Дедов И.И., 1998].

В настоящее время известна роль цитокинов в развитии аутоиммунного процесса при Ц [Westerholm-Ormio M., 2002; Moreno M.L. et. al., 2005; Woolley N. et. al., 2005; Leon A.J. et. al., 2005, Gianfrani C., 2006]. Ц опосредуется

взаимодействием пептида с *DQ2*, приводящего к активации специфических Т-клеток, в результате происходит активация антигенспецифической помощи, которая включает продукцию ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-10 а также ИНФ-γ [Davis M.M. et al., 1998; Mulder C.J. et. al., 2001; Salvati V.M. et. al., 2005]. Эти цитокины кроме повышения активности и числа иммунокомпетентных клеток в СОТК, регулируют активность эпителиальных факторов роста и металлопротеиназ, которые принимают участие в повреждении эпителиальных структур, что в конечном итоге приводит к развитию СМА [Beckett C.G., 1996, Leon A.J. et al., 2005]. Таким образом, поражение СОТК у больных Ц – процесс многоступенчатый.

Описанные процессы генетически детерминированы, и, несмотря на то, что большой интерес при Ц представляют гены HLA-комплекса, в последнее время интерес исследователей все чаще обращен к генам, не относящимся к этой системе [А.С. Прилуцкий 2002; Bai J. et al., 2005; Van Belzen M.J. et al., 2005]. Среди них наибольший интерес представляют гены – модификаторы иммунного ответа (гены цитокинов), ген рецептора к витамину D (*VDR*) (табл. 3) [Greco L., 2001].

Таблица 3

Формальные данные о генах модификаторах иммунного ответа

Ген	MIM	Хромосомная локализация	Локализация в гене	Полиморфизм	Название белка	Фермент рестрикции	Роль в иммунном ответе	Литература
IL1B	147720	2q14	Экзон 5	(+3953)A 1/A2	Интерлейкин -1	Taq I	Провоспалительный ответ, стимуляция клеточного звена иммунитета	Wilkinson et all, 1999
IL1RN	147679	2q14.2	Интрон 2	VNTR	Антагонист рецептора к интерлейкину 1	Taq I	Взаимодействие с рецептором к ИЛ-1 и ингибирование провоспалительного ответа	Tarlowetal, 1993
VDR	601769	12q12-q14	5' 3'	F\f B\b	Рецептор к витамину D	Fok I Bsm I (Pct I)	Стимуляция клеточного иммунитета, усиление синтеза иммуноглобулинов и цитокинов	Wilkinson et all, 2000
IL4	147780	5q31.1	3'-UTR	*3'-UTR G/C*	Интерлейкин-4	Taq I	Провоспалительный ответ, стимуляция клеточного звена иммунитета	Mitsuyasu H. et al., 1998
IL4RA	147781	16p12.1-p11.2	Экзон 3	*I50V*	Рецептор интерлейкина-4	Taq I	Взаимодействие с рецептором к ИЛ-4 и ингибирование провоспалительного ответа	Mitsuyasu H. et al., 1998

1.6.1.Гены цитокинов

При изучении дифференцировки иммунокомпетентных клеток и механизмов межклеточного взаимодействия, формирующих клеточный и гуморальный иммунный ответ, была открыта большая группа факторов белковой природы, названных впоследствии цитокинами [Галактионов, 1998]. Из них выделяют следующие группы: интерлейкины (ИЛ-1 – ИЛ-25); интерфероны (ИНФ) α, β и γ; факторы некроза опухолей (ФНО) α и β; колониестимулирующие факторы; факторы роста; хемокины [Ярилин А.А., 2001]. Цитокины обладают множеством свойств: участвуют в межклеточном взаимодействии тканей различного уровня дифференцировки, выступают в роли медиаторов локального взаимодействия, а также оказывают аутокринные, пара– и эндокринные эффекты, не депонируются в клетках, а синтезируются «по требованию», выработка одного цитокина запускает выработку других цитокинов, названную цитокиновым каскадом [Ярилин А.А., 2001]. Наибольший интерес исследователей в настоящее время направлен на изучение цитокинового каскада 1 типа при аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при Ц [Lähteenoja H., 2000; Salvati V.M., 2002; Mention J.J., 2003; Buri C., 2005]. В качестве медиаторов доиммунного воспаления, которые иначе называются провоспалительными цитокинами, продуцируемых тканевыми макрофагами, в ответ на повреждающее воздействие антигена выступают ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α, ИНФ-α, ИНФ-β [Потапнев М.П., 2004]. Регуляторы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, т.н. противовоспалительные цитокины (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10), координируют активность клеток на всех этапах цитокинового каскада [Данилов Л.Н. и соавт., 2003]. Ответ клеток иммунной системы на действие цитокинов возможен лишь при условии экспрессии на поверхности этих клеток соответствующих рецепторов, которых в состоянии покоя на мембране клеток небольшое число. Полиморфизм промоторных участков генов рецепторов цитокинов также способен оказывать влияние на продукцию соответствующего белка [Bidwell J. et al., 1999; Steck A. K. et al.,

2005]. За последние два десятилетия секвенированы гены большинства цитокинов, в связи с чем, представляет научный и практический интерес изучение взаимосвязи заболевания и его клинических проявлений с генами–кандидатами иммунного ответа *(IL1B, IL1RN, IL4, IL4RA, VDR)*.

Ген рецептора к витамину D (*VDR*). Около двадцати лет назад появились сообщения о том, что биологически активная форма витамина D, известная как регулятор фосфорно-кальциевого метаболизма и отвечающая за минерализацию костной ткани, влияет и на клетки иммунной системы [Griffin et al., 2003]. Эффект 1,25 – дигидроксикальциферола D_3 проявляется в активации моноцитов, стимуляции клеточного звена иммунитета, супрессии пролиферации лимфоцитов, продукции иммуноглобулинов и синтеза цитокинов [Bellamy et al., 1999]. Все эффекты проявляются через рецепторы к витамину D (*VDR*), которые представлены на иммунных клетках тимуса и лейкоцитов периферической крови [Griffin et al., 2003]. Ген *VDR* расположен у человека на хромосоме 12q12-q14. Наиболее часто исследуются три полиморфизма этого гена: F/f, T/t, B/b. Название полиморфизмов произошло от первой буквы рестриктаз, используемых для их детекции в ПДРФ - анализе (Fok1, Taq1, Bsm1) [Audi H., Carrascosa M.R., 1999; Wilkinson et al., 2000]. Генотип t/t (или сцепленный с ним генотип BB) ассоциирован с пониженной МПКТ [Roy et al., 1999].

Выявлены ассоциации данного полиморфизма с нарушениями минерального обмена кости, с инфекционными заболеваниями, в частности туберкулезом [Corazza G.R., 2005]. Исследования последних лет показали связь гена VDR не только с МПКТ, но также с первичным и вторичным гиперпаратиреозом, карциномой легких и простаты, СД 1 типа и остеоартрозом [Taranta A., 2004]. В исследовании проведенном в Англии определялись четыре полиморфизма гена *VDR* с помощью (Fok1, Taq1, Bsm1, Apa1) рестриктаз. Было выявлено, что индивиды с генотипом «ff» имеют повышенный риск развития Ц [p=0,01; OR=3,45 (1,12–10,79)], зарегистрирована высокая частота гаплотипа «fBAt» в группе пациентов с

СД 1 типа [p=0,02; OR=4,4 (1,5–15,3)] [Taranta A., 2004]. Следовательно, ген *VDR* может служить маркером аутоиммунной патологии, что требует дальнейшего изучения. Существует предположение, что одним из генетических факторов, способных определять Т-клеточную поляризацию иммунного ответа, является генотип *VDR*, что, определяет характер клинического течения исследуемой патологии [Corazza G.R., 2005].

Гены семейства интерлейкина–1. Ключевую роль в развитии воспалительного ответа играют гены семейства интерлейкина–1 (ИЛ-1), ответственные за выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1α и ИЛ-1β и противовоспалительного цитокина - антагониста рецепора ИЛ-1 (ИЛ1Ra) [Симбирцев А.С. и соавт., 2005]. ИЛ-1 – классический провоспалительный цитокин. Локальные эффекты – активация Т-лимфоцитов и макрофагов, системные – лихорадка и другие симптомы septического шока. ИЛ-1 вызывает выраженные системные реакции в виде гипертермии, медленноволнового сна, депрессии, анорексии, индуцирует выработку белков острой фазы воспаления, прямо или опосредованно стимулирует гемопоэз, способствует развитию нейтрофильного лейкоцитоза, тромбоцитоза [Ешану В.С. и соавт., 2004]. В случае энтерального проникновения патогена в роли основного продуцента ИЛ-1 выступают активированные макрофаги СОТК [Л.Н. Данилов и др., 2003]. Значение ИЛ-1 в развитии аутоиммунного воспаления в тонком кишечнике при Ц, как главного медиатора воспаления известно [Парфенов А.И. и соавт., 2005]. Поддержание структуры ворсинок на нормальном уровне является сложным процессом, включающим состояние базальной мембраны, обеспечивающей прилипание эпителиоцитов посредством протеогликанов (состоят из белка и гликозаминогликанов (ГАГ)), фибронектина, а также адекватное кровоснабжение и иннервацию [Klein N.J., 1992]. Известно, что ИЛ-1 и ФНО-α ингибируют синтез ГАГ в культуре эндотелиальных клеток, изменения ГАГ при Ц могут потенциально индуцировать нарушение структуры

ворсинок, усиливать кишечную проницаемость и секрецию альбумина в просвет кишки [McDevllt J. et al., 1993].

Ген интерлейкина-1β (*IL1B)* расположен на 2 хромосоме (2q14), наиболее исследованными являются следующие полиморфизмы в положении –511, +3953, -3737, -1469, -999. Аллель А1 полиморфизма +3953А1/А2 гена *IL1B* ассоциирован с нарастанием продукции ИЛ-1β в ответ на воздействие липополисахарида [Громова А.Ю. и соавт., 2005]. Для гена *IL1B* выявлена связь с туберкулезом, СД 1 типа, диабетической нефропатией, миастенией, периодонтитом, колитами [Bidwell J. et al., 1999; Kristiansen O.P. et al., 2000; Рудко А.А., 2004; Concannon P. et al., 2005]. В тоже время, изученный полиморфный вариант гена *IL1B* изменяет экспрессию кодируемого продукта, так аллель А1 полиморфизма +3953А1/А2 повышает экспрессию ИЛ-1 [Кондратьева Е.И. и соавт., 2007]. Показано, что обладатели HLA-*DQ2* совместно с провоспалительными генотипами +3953А1/А2 гена *IL1B* и 308А *TNFA* имеют более высокий риск развития Ц [Cherñavsky A.C., 2008]. Таким образом, сочетанное влияние полиморфизма генов локуса *IL1B* может приводить к изменениям функции клеточного иммунитета, что, в свою очередь, может сказываться на клинической картине аутоиммунных заболеваний, в частности Ц. Проведенные единичные исследования роли гена *IL1B* в развитии Ц и ее осложнений не позволяют оценить их вклад в иммунопатогенез Ц вследствии малочисленности выборки и одностороннего подхода, т.к. исследуются лишь гены цитокинов вне связи с продуктами экспрессии и клинической симптоматикой Ц [Moreno M.L. et al., 2005].

ИЛ1Ra ингибирует пути связывания ИЛ-1α и ИЛ-1β с соответствующими клеточными рецепторами. Существуют два структурных варианта ИЛ1Ra: 1) растворимая форма ИЛ1Ra – секреторная молекула, продуцируемая моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, фибробластами и другими клетками; 2) внутриклеточная форма ИЛ1Ra, продуцируемая макрофагами, фибробластами, кератиноцитами и другими эпителиальными клетками [Громова А.Ю., Симбирцев А.С., 2005].

Ген *IL1RN* локализован на 2 хромосоме (2q14.2), изучен тандемный повтор, состоящий из 86 базовых точек (VNTR), находящийся во втором интроне. Функцией рецепторного антагониста к ИЛ-1, кодируемого геном *IL1RN* является взаимодействие с рецептором цитокина и его блокировка, что проявляется в ослаблении клеточного иммунитета.[Maier L. M. et al, 2005, Громова А.Ю., Симбирцев А.С., 2005]. Для *IL1RN* найдена связь с туберкулезом, лейкемией, алкогольным фиброзом печени, СД 1 типа, СД 2 типа, шизофренией, АИТ [Bidwell J. et al., 1999; Громова А.Ю. и соавт., 2005; Maier L. M. et al, 2005]. Известно, что аллель А2+ VNTR полиморфизма гена *IL1RN* даже в гетерозиготном состоянии многократно усиливает секрецию кодируемого продукта, что приводит к противовоспалительному эффекту [Leon F, Sanchez L, Camarero C, Roy G., 2005].

Ген фактора некроза опухоли (*TNFA*). ФНО-α человека имеет молекулярную массу 17,4 кДа и два рецептора. Для ФНО-α характерен широкий спектр биологического действия. ФНО-α является продуктом моноцитов, макрофагов, эндотелиальных, тучных, миелоидных клеток, клеток нейроглии, в особых случаях – активированных Т-лимфоцитов. По спектру клеток-мишеней и биологических эффектов ФНО-α близок к ИЛ-1 [Потапнев М. П., 1995; Woolley N. et al., 2005]. Помимо участия в остром воспалении, ФНО-α играет роль в хронизации процесса, как за счет повышения адгезии макрофагов, которые, как известно, являются основными клетками-эффекторами хронического воспаления [Фрейдлин И. С. с соавт., 1999]. ФНО-α является одним из наиболее ранних цитокинов, продуцируемых при Ц [Przemioslo R.T., 1994; O'Keeffe J., 2001]. К настоящему времени накоплено немало подтверждений того, что ФНО-α участвует в патогенезе Ц, уровень данного цитокина коррелирует с клиническими проявлениями и исходом заболевания [O'Keeffe J., 2001].

Ген фактора некроза опухолей-α (*TNFA*) расположен на 6 хромосоме (6p21.3) в высоко полиморфном регионе III класса HLA между геном лимфотоксина α и лимфотоксина β. Он состоит из 4 экзонов,

протяженностью 2,68 Кб. В промоторе гена *TNFA* находятся несколько распространенных полиморфных вариантов, которые модулируют экспрессию ФНО-α [Hutchinson, 2001]. На сегодняшний день описано значительное количество полиморфных вариантов гена (SNP-полиморфизмы, микросателлиты), но только около двадцати из них влияют на экспрессию ФНО-α *in vitro* [Bidwell J. et al., 1999]. Наиболее изученными являются -238G/A, -863C/A и -308G/A полиморфизмы, локализованные в промоторной области гена *TNFA*. Однонуклеотидная замена гуанина на аденин в -308 положении G(-308)A промотора приводит к повышению его транскрипционной активности и увеличению уровня ФНО-α в сыворотке крови [Wilson et al., 1997; Skoog et al., 1999]. Аллель -308A ассоциирован с увеличением риска инфекционных заболеваний [Hutchinson, 2001], аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, СД, 1 типа и др.) [Cox et al., 1994; Aguillon et al., 2006], отторжения трансплантанта [Poli et al., 2000], преждевременных родов [Aidoo et al., 2001], невынашивания [Reid et al., 2001], бронхиальной астмы [Gao et al., 2006], ожирения и инсулинорезистентности [Fernandez-Real et al., 1997; Herrmann et al., 1998; Bidwell J. et al., 1999]. Исследование, проведенное у детей с синдромом Дауна и Ц показало связь полиморфизма G(-308)A гена *TNFA* с изучаемой патологией [Cataldo F. et al., 2005].

Гены, ответственные за содержание интерлейкина 4 (*IL4*). ИЛ-4 является ключевым цитокином Th2 иммунного ответа, индуцируя дифференцировку Т-лимфоцитов в Th2-хелперные клетки, он находится в противодействии с ИНФ–γ, ответственным за иммунный ответ по Th-1 пути, ИЛ-4 активирует синтез IgE В-лимфоцитами, его действие повышают ИЛ-5, ИЛ-6 и ингибируют ИНФ-α, ИНФ-γ [Балаболкин И.И., 2003; Казначеев В.А., 2004]. Роль ИЛ-4 в патогенезе Ц остается неизученной.

Ген интерлейкина 4 (*IL4*) картирован на 5 хромосоме (5q31.1) [Mitsuyasu H. et al., 1998], имеет протяженность 10кб и содержит 4 экзона. Его кодирующая последовательность высоко консервативна. В то же время,

выявлено несколько точечных полиморфизмов в промоторной области гена (C-590T, C-285T, A-81G) и один микросателлит в интроне [Maier L. M. et al., 2005]. ИЛ-4 функционирует через свой рецептор на клетках-мишенях, который посредством активации внутриклеточных посредников индуцирует экспрессию генов, чувствительных к сигналу ИЛ-4 [Зак К.П., Попова В.В., 2006]. Рецептор к ИЛ-4 состоит из двух субъединиц: α – специфической для лиганда и γ – общей для рецепторов других цитокинов [Зак К.П. и соавт., 2006]. Известно, что полиморфизм 3'-UTR G/C находится в тесном неравновесии по сцеплению ($p<0.0001$) с полиморфизмом C-590T (сцеплены аллели G и C) [Mitsuyasu H. et al., 1998]. Аллель 590T (3'-UTR C) ассоциирован с пониженным уровнем экспрессии ИЛ-4, тогда как аллель C-590 (или сцепленный с ним 3'-UTR G) ассоциирован с нормальным или повышенным уровнем экспрессии [Mitsuyasu H. et al., 1998]. Полиморфизм 3'-UTR G/C гена локализован вне кодирующей области, его исследование при Ц не проводилось, в то же время, его локализация, возможно, может влиять на изменение уровня экспрессии ИЛ-4.

Ген рецептора интерлейкина 4 (*IL4RA)* (кодирует субъединицу α) картирован на 16 хромосоме (16p11.2-12.1) [Mitsuyasu H. et al., 1998]. При изучении сферы компетенции генов, ответственных за продукцию ИЛ-4 и его рецептора была выявлена связь с атопией [Kawashima T. et al., 1998; Mitsuyasu H. et al., 1998], бронхиальной астмой [Howard T.D. et al., 1998], СД 1 типа [Mirel D.B.et al., 2002; Steck A. K. et al., 2005], инфекционными заболеваниями, такими как СПИД и синцитиальная инфекция [Bidwell J. et al., 1999]. Аллельный вариант I50V локализован в экстрацеллюлярном домене гена *IL4RA*. Известны ассоциации этого полиморфного варианта с бронхиальной астмой, повышенным уровнем IgE и другими иммунологическими нарушениями [Mitsuyasu H., 1998]. Аллель I50 повышает сродство рецептора к STAT6, усиливая, таким образом, эффект ИЛ-4 [Н.И. Шарова и др., 2002]. Однако для Ц не было выявлено ассоциации с геном *IL4RA*.

Ген интерлейкина 10 (*IL10*): Интерлейкин-10 (ИЛ-10), относящийся к противовоспалительным цитокинам, был описан еще в 1989 г. как ингибитор активности Th-1 клеток. Он вырабатывается Th-2 клетками, а также моноцитами и цитотоксическими Т-клетками [Ярилин А.А., 1999]. ИЛ-10 путем подавления пролиферации Th1-клеток ингибирует синтез ИЛ-2 и ИНФ-γ, является фактором активации В-лимфоцитов.

Представляет интерес проведенный анализ ассоциации серологических маркеров целиакии с полиморфизмом -1087 гена *IL10* и полиморфизмом G(-308)A гена *TNFA* [Cataldo F., 2005; Salvati V.M., 2005]. В дальнейшем была выявлена ассоциация уровня тканеспецифических антител с экспрессией гена *IL10* [Hahn-Zoric M. et al., 2003]. Гомозиготы AA и GG имели более низкие значения тканеспецифических антител по сравнению с гетерозиготами AG. Получена обратная зависимость между уровнем ИЛ-10 и тканеспецифическими антителами, это предполагает его возможную причастность к развитию заболевания [Hahn-Zorik M. et al., 2003].

Исследование, проведенное в Италии, продемонстрировало связь полиморфизмов G(-308)A гена *TNFA* и +874T гена *IFN γ* с Ц [Lio D., 2005]. Показано влияние ИЛ-10 на соотношение клеток в собственной пластинке СОТК, экспрессию эпителиоцитами Fas–лиганда, интраэпителиальную инфильтрацию лимфоцитами и синтез цитокинов (ИНФ–γ и ИЛ-2). Было показано, что ИЛ–10 способствует снижению активности Т–клеточного иммунного ответа, подавляет секрецию ИНФ–γ , не влияя на экспрессию Fas–лиганда [Forsberg G., 2001; Barisani D., 2006]. В результате проведенного исследования было высказано мнение о перспективности новой терапевтической стратегии, основанной на регуляции иммунного ответа с помощью ИЛ–10 [Anderson R.P., 2000; Salvati V.M. et al., 2005].

Поскольку Ц является мультифакториальным заболеванием (МФЗ), нельзя ожидать, что один единственный ген или даже несколько доминантных генов были бы ответственны за значительную часть фенотипических вариаций. Так как многие гены участвуют в формировании

изучаемого фенотипа, то эффект любого из изучаемых аллелей может зависеть от влияния других локусов, которые обычно не учитываются. Кроме того, вполне очевидно влияние средовых факторов, слабо поддающихся контролю. Несмотря, на полигенность Ц, все же имеет смысл идентифицировать гены, влияющие на риск ее развития, однако это влияние должно быть настолько существенным, чтобы его можно было распознать на фоне индивидуальных или семейных различий по другим генетическим факторам или воздействиям среды. Таким образом, идентификация генов предрасположенности к Ц находится в стадии изучения. Противоречивые данные о вкладе генов-кандидатов в развитие заболевания и его осложнений требуют дальнейшего изучения. Все большее значение приобретает подход, основанный на полных геномных поисках с использованием однонуклеотидных полиморфных маркеров и комплексный подход, основанный на методах транскриптомики и протеомики. Во всем мире исследователи стремятся к увеличению семейного материала, что значительно повышает достоверность полученных результатов. Комплексный подход при анализе объединенных экспериментальных данных, полученных в разных лабораториях и на различных популяциях, позволит увеличить количество доказанных локусов сцепления с Ц. Важным является проведение исследований коллекций семей из ранее не изученных популяций. Идентификация генов-кандидатов Ц позволит прогнозировать риск развития заболевания с большей степенью достоверности. Основополагающей задачей является понимание генетических механизмов, приводящих к развитию Ц, для этого необходимо выяснение функций выявленных генов предрасположенности и их роли в развитии патогенетического процесса (табл. 4).

Таблица 4

Гены предрасположенности к целиакии.

Автор	Ген/Полиморфизм	OR/ TDT/p	Дизайн исследования
J.A. Garrote et al., 2005	*TNFA* G(-308)A	p=0,008	Случай – контроль, популяционный
Rueda B, Zhernakova A et al., 2005	*IL10 G (-1082)A*	TDT нет ассоциации	Случай (105) – контроль, семейный.
N. Woolley et al., 2005	*IL10 G (-1082)A* *TNFA* G(-308)A *IFNγ (+874T-->A)*	Нет ассоциации	Случай – контроль, популяционный
Cataldo F, Scola L et al., 2005	*TNFA* G(-308)A *IFNγ (+874T-->A)* *IL10 G (-1082)A*	p=0,043	Случай (10 и 40) – контроль, популяционный (220)
Hahn-Zoric M, Hytonen AM et al., 2003	*IL10 G (-1082)A* G(-308)A *TNFA*	AA, GG -1087 IL10 p<0,05; AG p<0,0005	Случай – контроль, популяционный
Lio D, Scola L et al., 2005	*IL10 G (-1082)A* *TNFA* G(-308)A	308A p<0,033; OR=1.72; -1082G/A p=0,0045; OR=3,02	Случай (110) – контроль (220), популяционный
Pedro JI, Bilbao JR et al., 2003	*F/f, B/b, T/t*	ff-p=0,01; OR=3,45	Случай (37 и 64) – контроль (88), популяционный
Cherñavsky A.C. et al., 2008	*IL10 G (-1082)A* *TNFA* G(-308)A *IL-1B-511C, +3953T*	OR=15,389 OR=9,402	Случай (228) – контроль (244), популяционный

1.7. Основные дефиниции рефрактерной целиакии

Рефрактерная целиакия (РЦ) – это форма заболевания, сопровождающаяся атрофией ворсинок, в сочетании с гиперплазией крипт и инфильтрацией интраэпителиальными лимфоцитами спустя 12 и более месяцев соблюдения БГД [Farstad I.N., 2002; Daum S., 2005; Bernardo D., 2007]. Клинические формы РЦ соответствуют, как правило, СМА тяжелой степени. После назначения БГД и комплексной медикаментозной терапии у некоторых больных наступает клиническое улучшение: прекращается диарея; исчезают гипопротеинемические отеки, увеличивается масса тела. Однако СОТК не восстанавливается [Daum S., 2007]. У большинства больных клиническая ремиссия устанавливается только после назначения глюкокортикоидной терапии. Обычно, спустя некоторое время развивается

рецидив, несмотря на полное исключение из диеты глютена [Goerres M.S., 2003]. По клиническим данным РЦ устанавливают на основании отсутствия стойкого клинического и морфологического эффекта от БГД [Wright D.H., 1995; Cellier C., 2000; Holmes G.K., 2002; Verkarre V., 2003; Brousse N., 2005]. Известно, что профиль секретируемых цитокинов различен у пациентов, соблюдающих и не соблюдающих БГД [Nilsen E.M., 1998; Forsberg G., 2003; Muller L. et al., 2004]. Изучена роль сывороточных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-10, ИНФ–γ) в осуществлении мониторинга за качеством диеты [Nilsen E.M., 1995; Monteleone I., 2004; Di Sabatino A., 2007]. Результатом проведенного исследования стало предложение авторов использовать определение концентрации цитокинов и эндомизиальных антител с целью контроля качества БГД [Muller L. et al., 2004].

Таким образом, РЦ – практически неизученная форма аутоиммунной патологии тонкого кишечника среди детей. Своевременная диагностика РЦ, а также разработка дифференцированного подхода к терапии данной категории больных позволит предотвратить развитие аутоиммунных осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

1.8. Принципы терапии детей с целиакией

Принципы терапии Ц основаны на соблюдении пожизненной БГД (патогенетическая терапия), обучении родителей и пациента контролю за заболеванием, психологической поддержке и реабилитации, коррекции дефицитных состояний. В настоящее время единственным методом лечения целиакии является строгая пожизненная БГД [Мухина Ю.Г., 1996; Ладодо К.С., 2000; Т.Е. Лаврова, 2004; Ревнова М.О., 2004; Янкина Г.Н., 2005]. Это значит, что при Ц необходимо исключить из рациона питания все глютенсодержащие продукты и смеси, имеющие в составе пшеничную, ржаную, овсяную и ячменную муку, рекомендовать продукты для коррекции нутритивной недостаточности. В этой ситуации семья делает акцент на использование в питании натуральных продуктов, а не «субпродуктов». В настоящее время известен вклад образовательных программ в реабилитацию

и улучшение качества жизни у больных с хронической патологией [Ревякина В.А. и соавт., 2002]. На данном этапе становится очевидным, что достижения современной медицины не могут быть реализованы на практике, в случаях отсутствия партнерских отношений и истинного сотрудничества между врачом и пациентом. Только партнерский союз врача и пациента даст позитивный результат и обеспечит приверженность пациентов к лечению, что приведет к улучшению прогноза заболевания и продлению трудоспособной жизни пациентов. Одним из путей формирования партнерства *«врач — пациент»* является обучение пациентов. Разработка программ «Школы управления целиакией» с учетом индивидуальных особенностей больного является перспективным направлением в социально – психологической реабилитации детей и членов их семей. При ряде заболеваний органов пищеварения у детей, в том числе при Ц, нарушаются процессы всасывания питательных веществ, что существенно ухудшает состояние ребенка, снижает качество жизни [Frolova B., 2004]. Стабильность химического состава организма является одним из важнейших и обязательных условий его нормального функционирования [Скальный А. В. и соавт., 2001]. Помимо соблюдения БГД, у детей с нарушением нутритивного статуса необходимо назначать симптоматическую терапию, направленную на коррекцию многочисленных дефицитных состояний (анемия, остеопения, рахит, задержка физического развития). Патология человека, обусловленная дефицитом жизненно необходимых (эссенциальных) элементов, избыточным количеством как эссенциальных, так и токсичных элементов, а также дисбалансом микроэлементов, получила название микроэлементозов [Авцын А. П. и соавт., 1991]. В связи с этим актуальна проблема изучения дефицита эссенциальных и условно-эссенциальных химических элементов в организме ребенка при Ц и их коррекция.

Таким образом, комплексный подход к лечению Ц (патогенетическая терапия, коррекция дефицитных состояний и осложнений), разработка образовательных программ, в конечном итоге, будут способствовать улучшению качества жизни пациентов с Ц.

Резюме

Резюмируя данные литературы, можно констатировать, что изучение механизмов формирования Ц и ее осложнениеи должно быть многоплановым (популяционный, семейный, индивидуальный уровни) и комплексным, включающим анализ генетической предрасположенности, состояния иммунитета, нутритивного статуса больного, морфологической картины слизистой облочки тонкого кишечника. Оценка имеющихся по изучаемой проблеме исследований свидетельствует об актуальности поиска генов-кандидатов развития заболевания и его осложнений и увеличении количества материала по известным маркерам. С позиций современных знаний о Ц, как аутоиммунном процессе, концепции развития аутоиммунного воспаления в тонком кишечнике, а также причин развития рефрактерной формы заболевания не сформировано. Не изучен вклад наследственности в особенности функционирования иммунной системы больных Ц. Не определен вклад генов–модификаторов иммунного ответа в развитие специфических и неспецифических осложнений заболевания, характер ответа на патогенетическую терапию, а также особенности цитокинового каскада.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая структура и стратегия исследования

Стратегия исследования предполагала комплексное изучение состояния тканеспецифического, гуморального иммунитета и цитокинового статуса в системе: больной целиакией (синоним - пробанд) – родственники 1 степени родства и влияния генетических факторов (выявление семейных случаев заболеваний, оценка наследуемости количественных признаков и связь с аллельными вариантами генов–кандидатов иммунного ответа) на клинические особенности течения заболевания (типичная, атипичная форма Ц, наличие дефицитных состояний и ассоциированных заболеваний), особенности ответа на этиопатогенетическое лечение (безглютеновая диета, БГД) в виде чувствительной и рефрактерной форм заболевания с целью выявления факторов риска развития заболевания и его осложнений (рис. 2).

Рис. 2. Стратегия исследования.

Для решения поставленных задач исследования в работе были использованы клинические, иммунологические, молекулярно–генетические

методы исследования, которые были объединены в основные блоки (рис. 3, 4, 5). Общий объем исследования приведен в таблицах (5, 8, 9, 10). В соответствии с поставленной целью нами было обследовано 88 детей больных целиакией (56 пациентов с типичной формой заболевания, 32 – с атипичной формой целиакии), средний возраст 8,45±0,55 лет (мальчиков - 44, девочек - 44), получавших лечение в гастроэнтерологическом отделении МЛПУ ДБ№1 г. Томска (главный врач – Карташов В.А.), обратившихся для консультации в генетическую клинику У РАМН НИИ медицинской генетики СО РАМН (директор – академик РАМН, д-р мед. наук, проф., В.П. Пузырев) и находившихся на реабилитации в детском отделении НИИ курортологии и физиотерапии (директор - заслуженный деятель науки, д-р мед. наук, проф. Левицкий Е.Ф.) в 2003-2008 годах. Кратность наблюдения в среднем составила 8–10 раз, период наблюдения - до 5-ти лет. В генетической клинике НИИ Медицинской генетики СО РАМН проведено клинико–генеалогическое обследование пациентов с Ц и личное собеседование с родственниками из 86 семей. Под наблюдением находилось 50 ядерных семей и 36 семей, состоящих из пары мать-ребенок. В городе проживало 64 семьи, в области – 22 семьи. Общий объем исследования, проведенного указанным методом, представлен в таблице 5. Общее количество родственников составило 680 человек, из них родственники 1 поколения составили 222 человек, 2–го поколения 300 человек (табл. 5). Дополнительные статистические исследования включали анализ 225 историй болезни пациентов с Ц, получавших лечение в гастроэнтерологическом отделении МЛПУ ДБ№1 за указанный период. Истории болезни также послужили основой для составления всероссийского регистра больных Ц (г. Томск, 2007) и составили эпидемиологический блок, позволивший оценить особенности клинического течения Ц у детей Томской области.

Таблица 5

Общий объем исследования по данным родословных семей пробандов с целиакией (n)

Поколение	Член семьи		Количество, n
III	Пробанд	Мальчики	44
		Девочки	44
	Всего		88
	Другие родственники (сибсы)		20
	ИТОГО		108
II	Родители	Мужчины	86
		Женщины	86
	Всего		172
	Другие родственники		50
	ИТОГО		222
I	Прародители	Мужчины	150
		Женщины	150
	Всего		300
	Другие родственники		50
	ИТОГО		350
ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО РОДСТВЕННИКОВ			680

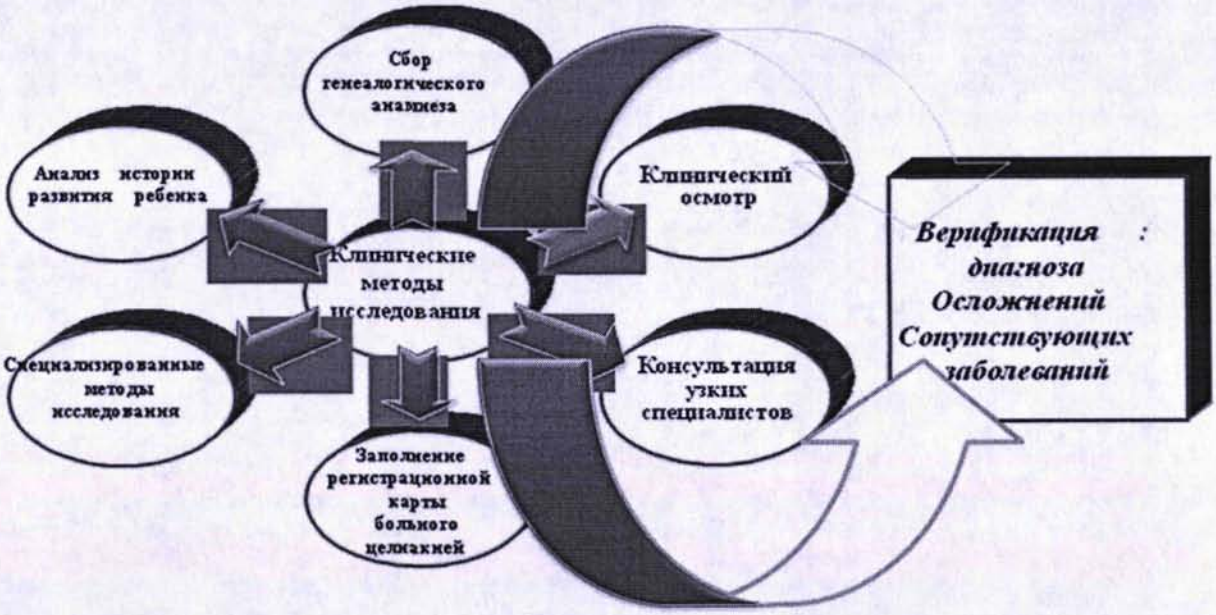


Рис. 3. Клинический блок исследования

Рис. 4. Иммунологический блок исследования

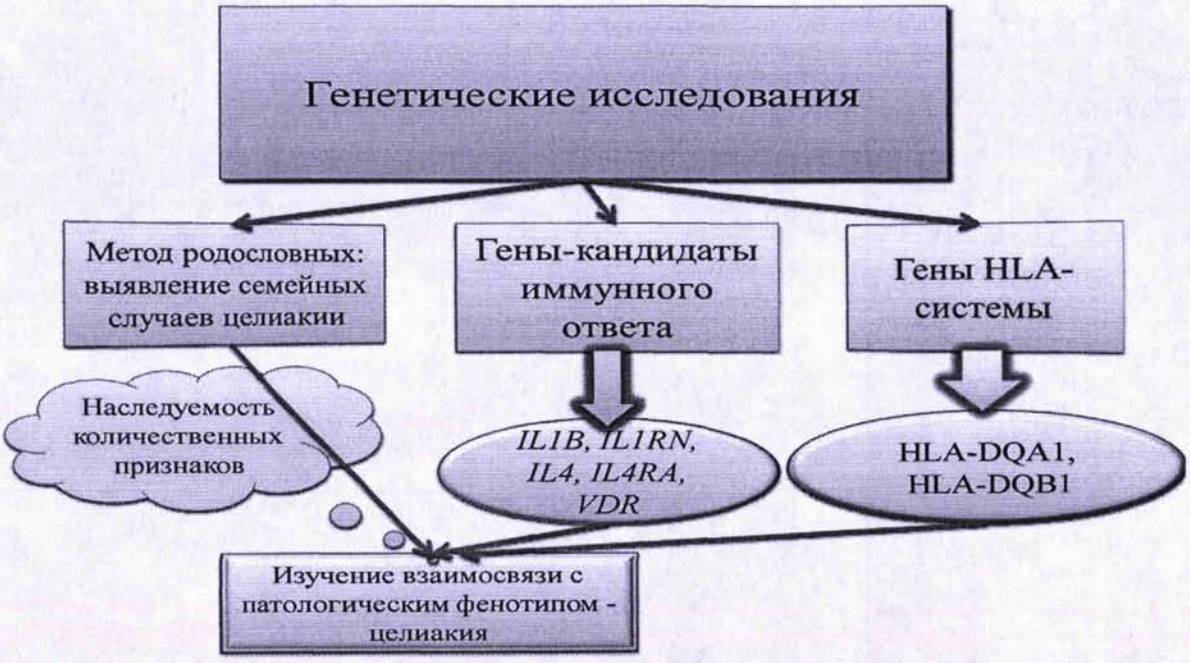


Рис. 5. Генетический блок исследования

На основе данных о состоянии здоровья детей и подростков с целиакией и степени компенсации заболевания была предложена расширенная программа реабилитации детей и подростков с целиакией на 3

этапе реабилитации. На базе детского отделения НИИ курортологии и физиотерапии г. Томска проведена реабилитация 45 детей с целиакией: в 2006 – 2007 гг. лечение получили 30 человек, в 2008 - 15 детей.

2.2. Методы исследования

Использованные в работе методы исследования были объединены в соответствующие блоки и представлены выше (рис. 3, 4, 5). Клинический блок включал обследование пробанда с Ц и родственников 1 степени родства с использованием скрининговых методов исследования (рис. 5). Иммунологический блок состоял из методов определения гуморального иммунитета (концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM), а также тканеспецифического иммунитета (антитела к глютену), показателей цитокинового профиля (ИЛ-1, ИЛ1Ра, ИЛ-10, ИЛ-4, ИНФ-γ, ФНО-α) (рис. 6). Биохимический блок включал определение содержания макроэлементов: калий (K), натрий (Na), кальций (Ca), кобальт (Co), хром (Cr), железо (Fe), цинк (Zn), селен (Se) и использовался для оценки эффективности реабилитационных мероприятий. Морфологические методы исследования включали выполнение фиброгастродуоденоскопии для получения фрагментов СОТК с последующим проведением морфометрии. Исследование проводилось на кафедре патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ (зав. каф. д-р мед. наук, проф. Перельмутер В.М.). Результаты морфологических исследований оценивались в соответствии с патоморфологической классификацией Marsh M.N., предложенной в 1992: Марш I (воспалительная) – структура СОТК нормальная, но с повышенным проникновением лимфоцитов в эпителиальный слой ворсинок. В норме число МЭЛ должно быть не более 30–40 на 100 поверхностных энтероцитов. Марш II (лимфоцитарный энтерит). Помимо увеличения числа лимфоцитов, появляется гиперплазия крипт с удлинением и увеличением митотической деятельности. Соотношение глубины крипт и высоты ворсинок часто становится уменьшенным – ниже нормального значения 1:3–5. Марш III (деструкция) – атрофия ворсинок. Марш IIIA (парциальная атрофия

ворсинок) обозначает частичную атрофию ворсинок, которая характеризуется соотношением глубины крипт/высоты ворсинок меньше, чем 1. Марш IIIB (субтотальная атрофия ворсинок) обозначает атрофию ворсинок, когда отдельные из них еще распознаваемы. Марш IIIC (тотальная атрофия ворсинок) обозначает полную атрофию ворсинок без пальцевидных возвышений, напоминает слизистую оболочку толстой кишки. Марш IV (гипопластическая атрофия) представляет собой резкое истончение слизистой оболочки тонкого кишечника и характеризуется необратимыми атрофическими изменениями, вызванными хроническим воспалением. Эта редкая форма атрофии связана с РЦ и развитием энтеропатии, связанной с Т–клеточной лимфомой.

В настоящее время клиническими наблюдениями установлено, что степень повреждения слизистой оболочки тонкой кишки является отражением спектра тяжести болезни. Традиционно диагноз целиакии устанавливали при обнаружении патологических изменений, эквивалентных повреждениям типа Марш III. Теперь ясно, что много людей имеют глютенчувствительное воспаление без атрофии ворсинок [Collin P. et al., 2005]. В связи с этим в работе использованы морфометрические критерии Marsh M.N. в модификации Ю.А. Лысикова [Лысиков Ю.А., 2003].

Генетический блок исследования был основан на использовании метода родословных; изучение наследуемости количественных признаков на основе внутрисемейного корреляционного анализа; выделении ДНК и амплификации участков генов–модификаторов иммунного ответа *IL1B, IL1RN, IL4, IL4RA, VDR* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Регистр больных Ц состоял из базы данных 88 детей, обследованных в результате выполнения исследования и проживающих в Томской области в 2007 году.

2.2.1. Клиническое обследование больных целиакией

Диагноз целиакии устанавливали после детального клинико-инструментального обследования в условиях специализированного

стационара на основании этапной диагностики (Заключение группы экспертов США, 2004; Бельмер С.В., «Проект стандартов диагностики и лечения целиакии у детей», 2004). Диагноз аутоиммунного тиреоидита ставили на основании требований, утвержденных Консенсусом «Аутоиммунный тиреоидит: клинические рекомендации по диагностике и лечению», 2002. Для верификации заболеваний желудочно-кишечного тракта использовали классификацию А.В.Мазурина, А.М.Запруднова (1984) с учетом Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Половое развитие детей оценивали согласно классификации J. Tanner (1969), физическое развитие по центильным таблицам, коэффициент стандартного отклонения (SDS) роста и SDS-скорости роста [Дедов И.И. и соавт., 1998]. Психомоторное развитие детей, как постоянно меняющийся процесс, оценивалось в динамике развития ребенка с рождения до 7-ми летнего возраста (М.Н. Аксарина, К.Л. Печора, 1978).

Стандартные методы исследования включали: определение уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита; определение уровня маркеров синдрома цитолиза (аспартатаминотарнсфераза, аланинаминотарсфераза), синдрома холестаза (щелочная фосфатаза, билирубин – прямая и непрямая фракции), гепатопривного синдрома (общий белок, белковые фракции), общевоспалительного синдрома (тимоловая проба), синдрома гиперферментемии (альфа-амилаза), минерального обмена (кальций, фосфор, сывороточное железо); ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, почки, щитовидной железы, половых органов проводили на УЗ-сканере «Toshiba Sal» 38AS линейным и секторным датчиками; электрокардиографическое исследование; копроовоскопическое и бактериологическое исследование фекалий; эндоскопическое исследования желудочно-кишечного тракта с прицельной биопсией с помощью фиброскопа «Olimpus Ciit» модель PQ-20; рентгенография кистей с лучезапястными суставами. Скрининговые методы исследования включали определение антител к глютену и проведение

ультразвуковой денситометрии. Исследование гуморального и цитокинового статуса было основано на определении уровня сывороточных иммуноглобулинов: IgA, Ig G, IgM; определении уровня цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ1РА, ИЛ-10, ИЛ-4, ИНФ-γ, ФНО-α.

Разработаны критерии включения (подтвержденный диагноз целиакии, возраст от 6 месяцев (после введения глютенсодержащего прикорма) до 18 лет, наличие добровольного информированного согласия) и исключения (отсутствие целиакии, возраст до 6 месяцев и старше 18 лет, тяжелые сопутствующие заболевания в фазе декомпенсации, пищевая аллергия к глютену (повышение общего и специфических IgE, отсутствие добровольного информированного согласия) из исследования.

2.2.2. Основные методы исследования иммунитета, канеспецифического антителоносительства. Определение антител к глютену.

Определение антител к глютену (IgA, IgG) проводили с помощью иммуноферментного метода согласно рекомендациям производителей реактивами фирмы ООО «Хема-Медика», Москва на базе генетической клиники У РАМН НИИ медицинской генетики СО РАМН. В тест–системе используется принцип двухсайтового (сэндвич) иммуноферментного анализа. В лунки микропланшета, на поверхности которых адсорбирован антиген, вносят исследуемый образец, антитела из образца связываются с антигеном на поверхности лунки. Несвязавшийся материал удаляется отмывкой. В лунки вносят вторые антитела к IgA человека, меченые пероксидазой. После повторной отмывки активность фермента, связанного с поверхностью лунки микропланшета, проявляется и измеряется добавлением хромоген-субстратной смеси, стоп-раствора и фотометрии при 450 нм. Интенсивность цветной реакции прямо пропорциональна количеству специфических антител в образце. Концентрацию тканеспецифических антител в сыворотке крови выражали в ед/мл.

Определение показателей гуморального иммунитета

Определение иммуноглобулинов классов A, M, G в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле по методу G. Manchini (1965) на базе иммунологического отдела ЦНИЛа СибГМУ (зав. лабораторией – д.м.н. Ф.В. Петровский). Концентрацию иммуноглобулинов выражали в г/л.

Определение цитокинов сыворотки крови

Уровень интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона-γ (ИНФ-γ), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода согласно рекомендациям производителей реактивами фирмы ООО «Протеиновый контур», С-Петербург, содержание рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ1РА) – реактивами фирмы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, на базе биохимической лаборатории ЦНИЛа (зав. лабораторией – д.м.н. Ф.В. Петровский). Методика постановки следующая: один тип антител иммобилизован на внутренних поверхностях ячеек планшетов для микротитрования. Другой тип моноклональных антител к эпитопу молекулы цитокина находился в наборе в виде коньюгата с биотином. Индикаторным компонентом являлся коньюгат пероксидазы хрена со стрептавидином, имеющим высокое сродство с биотином. После инкубаций и промывок в ячейки вносили коньюгат пероксидазы со стрептавидином, вновь инкубировали, промывали, вносили субстрат и измеряли активность связанной пероксидазы с использованием автоматического фотометра. Концентрации цитокинов в пробах рассчитывали по калибровочным кривым и выражали в пг/мл.

2.2.3. Молекулярно-генетические методы исследования

Выделение тотальной ДНК проводили с помощью неэнзиматического метода [Маниатис Т., Фрич Э., 1984] с некоторыми модификациями [Lahiri D. K., 1992]. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) представляет собой многократно повторяющиеся циклы синтеза (амплификация) специфической области ДНК-мишени в присутствии термостабильной ДНК-

полимеразы, дезоксирибозид-трифосфатов, соответствующего солевого буфера и олигонуклеотидных затравок - праймеров, определяющих границы амплифицируемого участка репликации. Каждый цикл амплификации состоит из трех стадий с различными температурными режимами. На первой стадии при 94^0С происходит денатурация цепей ДНК, затем при $54\text{-}58^0$С - присоединение (отжиг) праймеров к гомологичным последовательностям на ДНК-мишени, и при температуре 72^0С протекает синтез новых цепей ДНК путем удлинения праймера в направлении 5'-3'. В каждом цикле происходит удвоение числа копий амплифицируемого участка, что позволяет за 25-40 циклов наработать ДНК, соответствующей размеру этого участка, в количестве, достаточном для ее детекции с помощью электрофореза.

Исследовали следующие полиморфные варианты генов:

- интерлейкина 1–бета *IL1B* – (+3953A1/A2),
- антагониста рецептора интерлейкина 1 - *IL1RN* – (VNTR),
- интерлейкина 4 - *IL4* (G717C),
- α-субъединицы рецептора интерлейкина 4 – *IL4RA* (A148G),
- полиморфизмы F/f и B/b гена *VDR*

Характеристика исследованных полиморфизмов представлена в таблице 6. ДНК выделена по стандартной неэнзиматической методике из лимфоцитов периферической крови, взятой из кубитальной вены [Маниатис Т. с соавт., 1984]. Выделенную ДНК замораживали и хранили при -20°С до проведения генотипирования. Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в геномной базе данных (GDB) и литературе (табл. 6). Смесь для ПЦР содержала 0,5–1,5 мкл специфической пары праймеров концентрацией 1 о.е./мл, 1–1,5 мкл 10х буфера для амплификации с концентрацией $MgCl_2$ 0.5-2.0 mM; 0,5-2,0 е.а. Taq ДНК-полимеразы («Сибэнзим», «Медиген», Новосибирск) и 100-200 мкл

геномной ДНК. Смесь помещали в 0,5 мл пробирки типа «Эппендорф», накрывали сверху минеральным маслом для предотвращения испарения и амплифицировали в автоматических миницикле рах «MJ Research» (США) и «БИС 108» (Россия-Новосибирск). Программа амплификации включала предварительную денатурацию при 94°С в течение 5 минут, с последующими 30-35 циклами, состоящими из отжига при специфической для каждой пары праймеров температуре (1 мин), элонгации цепи ДНК при 72°С (45 с) и ее денатурации при 94°С (45 с). Программу завершала финальная элонгация при 72°С в течение 3 минут. Продукты амплификации обрабатывали соответствующими рестриктазами (табл. 6) при оптимальной для фермента температуре в течение 16-24 часов. Рестрикционная смесь включала 5-10 мкл амплификата, 1,0-1,4 мкл х10 буфера для рестрикции («Сибэнзим», Новосибирск) и 1-8 единиц активности фермента (в зависимости от эффективности его работы). Продукты рестрикции фракционировали в 3% агарозном геле при напряжении 90-120 В в течение 35-70 минут или при напряжении 90-120 В в течение 35-100 минут в 8-10% полиакриламидном геле. Фрагменты ДНК визуализировали в УФ-свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе “Biorad” (США).

Таблица 6

Характеристика исследованных полиморфизмов генов

Ген	Хромосомный локус / OMIM	Полиморфизм	Локализация в гене	Фермент рестрикции	Литературный источник
IL1RN	2q14.2 / 147679	VNTR	Интрон 2	-	[Tarlow J.K. et al., 1993]
IL1B	2q14 / 147720	(+3953)A1/A2	Экзон 5	*TaqI*	[Wilkinson R.J. et al., 1999]
IL4	5q31.1 / 147780	3'-UTR G/C	3’-UTR	*Vne I*	[Пузырев В.П. и соавт., 2002]
IL4RA	16p12.1-11.2 / 147781	I50V (A148G)	Экзон 3	*Rsa I*	[Mitsuyasu H. et al., 1998]
VDR	12q12-q14 / 601769	F/f	2 экзон	*Fok*I	[Wilkinson R.J. et al., 2000]
		B/b	8 интрон	*Bsm*I (*Pct*I)	

Генотипирование специфичностей HLA-системы (локусы HLA-DQA1, HLA-DQB1) проводили с применением коммерческих наборов для HLA-типирования фирмы «ДНК-технология», г. Москва (табл. 7).

Таблица 7

Характеристика исследованных полиморфизмов генов HLA-системы

Ген	Локализация гена на хромосоме / OMIM	Полиморфизм	Локализация в гене	Метод детекции (диагностический набор, фермент рестрикции)
Гены HLA-системы				
HLA-DQA1	6p21.3 / 146880	DQA1*0101 DQA1*0102 DQA1*0103 DQA1*0201 DQA1*0301 DQA1*0401 DQA1*0501 DQA1*0601	Структурная часть гена	Комплект реагентов для генотипирования HLA, научно-производственная фирма "ДНК-диагностика", г. Москва.
HLA-DQB1	6p21.3 / 604305	DQB1*0201 DQB1*0301 DQB1*0302 DQB1*0303 DQB1*0304 DQB1*0305 DQB1*0401/2 DQB1*0501 DQB1*0502/4 DQB1*0503 DQB1*0601 DQB1*0602-8	Структурная часть гена	

2.2.4. Методы изучения микроэлементного состава крови

Все образцы крови подвергались пробоподготовке (выпаривание жидкости при температуре 50-60° до сухого остатка и упаковывание в фольгу по 100 мг) и анализу согласно методическим указаниям МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03 (Иванов С. И. и соавт., 2003). Аналитические исследования выполнены методами атомной эмиссионной спектрометрии с индукционно связанной аргоновой плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (МС-ИСП) на приборах Optima 2000 DV и Elan 9000 (метод нейтронно-активационного анализа с облучением тепловыми нейтронами на базе атомного реактора НИИ ЯФ

Томского Политехнического университета при помощи сотрудников кафедры геоэкологии и геохимии Томского политехнического университета (зав. кафедрой проф., д.г.-м.н. Рихванов Л.П.). В образцах крови определяли содержание макроэлементов: калий (K), натрий (Na), кальций (Ca), кобальт (Co), хром (Cr), железо (Fe), цинк (Zn), селен (Se). Показатели по микроэлементному составу крови были сопоставлены с нормами, предложенными А.В.Скальным (2004) и МАГАТЭ 1989 г. Данные использовались для оценки дефицита нутриентов и их коррекции при разработке реабилитационных мероприятий.

2.2.5. Методы статистического анализа данных

После идентификации полученные результаты вносились в компьютерную базу данных, где проводилась их последующая статистическая обработка с применением специальных программ. Статистические методы были разделены на методы для описания количественных признаков и специальные методы для проведения генетического анализа. Фенотипическое описание изменчивости изучаемых признаков и анализ их взаимосвязи проводили с помощью стандартных методик, включая оценку параметров распределения количественных показателей (среднее значение дисперсии, стандартные ошибки средних), различные методы группировки данных. Для парных сравнений использовали Т-критерий Стьюдента. Использовали следующие методы статистического анализа: дисперсионный анализ, линейный регрессионный. Проводился корреляционный анализ с определением ранговой корреляции, сравнение групп по критерию Стьюдента [Тюрин Ю.Н., Макаров А.А., 1998].

Специальные методы включали следующие методики статистической обработки генетического материала: показатель наследуемости (h^2) получали, как удвоенное значение коэффициента корреляции в парах родитель-ребенок [Гиндилис В.М. и соавт, 1978]. Достоверность полученных данных оценивали по Т-критерию Стьюдента. Тестирование распределения изучаемых генотипов на равновесие Харди-Вайнберга проводили с помощью

точного теста Фишера [Флейс Д., 1989]. Сравнение распределения генотипов и частот аллелей проводили с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность [Флейс Д., 1989]. 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% [Pearce, 1993]. Для поиска ассоциации патологии с генетическими маркерами был использован критерий, оценивающий отклонения передачи исследуемого аллеля от гетерозиготных родителей потомкам (Transmission / Diseqilibrium Test, TDT) [Allison D.P., 1997]: $TDT=(b-c)^2/(b+c)$, где b и c наследуемые аллели от гетерозиготных родителей. Все расчеты проводили с помощью программ «STATISTICA for Windows 6.0», «Microsoft Excel 7.0».

2.3. Характеристика материала

Общий объём проведенных исследований указан в таблицах (табл. 8, 9, 10).

Таблица 8

Общий объем генетических исследований
(гены – модификаторы иммунного ответа), n

Ген/ полиморфизм	Контроль, n	Пробанды, n	Матери, n	Отцы, n	Сибсы, n	Всего, n
VDR/B/b	123	88	86	50	20	244
VDR/F/f	123	88	86	50	20	244
IL1-β/+3953	123	88	86	50	20	244
IL1RN/VNTR	123	88	86	50	20	244
IL4/3'-UTR	123	88	86	50	20	244
IL4R/I50V	123	88	86	50	20	244

Таблица 9

Общий объем генетических исследований, n

Ген/полиморфизм	Пробанд, n	Сибс, n
HLA DQA1	62	17
HLA DQB1	62	17
HLA DRB1	62	17
Итого, n	237	

Для генетического исследования было выбрано два дизайна. Дизайн первый: *случай* – 88 больных целиакией; *популяционный контроль* – 123 человека, принадлежащих к русскому населению Томской области и не имеющих по данным анамнеза Ц, признаков СМА и аутоиммунных заболеваний. Дизайн второй: *случай* – 88 больных целиакией; *контроль* - родственники первой степени родства – 150 человек родителей и сибсов без морфологических признаков заболевания. В исследование вошли 50 ядерных и 36 семей, состоящих из пары мать-ребенок.

Таблица 10

Общий объем исследований количественных признаков, n

Изучаемые направления	Пробанд, n	Мать, n	Отец, n	Сибс, n	Контроль, n	Всего, n
АГА IgA	88	21	15	20		144
АГА IgG	88	24	17	20		149
IgA	80	80	40	10	20	230
IgM	80	80	40	10	20	230
IgG	80	80	40	10	20	230
ИЛ-1β	78	78	50	19	20	245
ИЛ1РА	78	78	50	19	20	245
ИЛ-10	78	78	50	19	20	245
ИЛ-4	78	78	50	19	20	245
ИНФ-γ	78	78	50	19	20	245
ФНО-α	78	78	50	19	20	245
Биопсия СОТК+морфометрия	88	3		8		99
Общее количество	972	756	452	192		2552

2.4. Клинико-лабораторная характеристика контрольных групп

Контрольную группу детей составили 20 практически здоровых индивидуумов в возрасте от 6-ти до 16-ти лет, которые не страдали хроническими заболеваниями, не имели родственников с целиакией, синдромом мальабсорбции и аутоиммунными заболеваниями. Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ) у них отмечались не чаще 2-х-3-х раз в год. На момент забора крови все дети были здоровы, от момента последнего эпизода ОРВИ прошло более двух месяцев. Детям этой группы было проведено иммунологическое обследование – определение показателей гуморального иммунитета и цитокинов. В качестве контрольной группы для родителей пробандов с целиакией были использованы данные 25 практически здоровых взрослых людей в возрасте 26-42 лет, не имевших хронических заболеваний, отягощенной наследственности по целиакией, синдромом мальабсорбции аутоиммунной патологии. В контрольные группы вошли результаты обследования детей и их родителей из 18 семей, добровольно согласившихся на обследование. Средние показатели иммунологического обследования (гуморальный иммунитет, цитокины) контрольных групп детей и взрослых представлены в таблицах 11, 12. Учитывая статистически недостоверные различия в основных показателях практически здоровых детей и взрослых в зависимости от пола, мы сочли возможным объединить их в одну группу.

Таблица 11

Характеристика показателей гуморального звена иммунитета детей и взрослых контрольной группы (X±m)

Показатель	Здоровые дети, n=20	Здоровые взрослые, n=25
Ig A, г/л	1,31±0,05*	2,15±0,18
Ig M, г/л	1,29±0,04	1,50±0,08
Ig G, г/л	10,09±0,12	13,20±0,60

Примечание: *- достоверность различий между группами (p<0,01)

Таблица 12

Характеристика показателей цитокинового статуса детей и взрослых контрольной группы, Me (Q1-Q3), (X±m)

Показатель	Здоровые дети, n=20	Здоровые взрослые, n=25
ИЛ-1 пг/мл	6,95 (1,24-15,92)	2,15±0,18
ИЛ-1РА пг/мл	12,72 (10,85-13,04)	0-50*
ИЛ-10 пг/мл	2,55 (0,00-11,41)	0-50*
ИЛ-4 пг/мл	0,3 (0,1-5,15)	1,50±0,08
ИНФ-γ пг/мл	50,87 (50,25-52,46)	0-50*
ФНО-α пг/мл	35,38 (22,93-50,85)	13,20±0,60

Примечание * - использовали референтные значения, рекомендованные производителем наборов для диагностики

В качестве популяционного контроля для оценки частот аллельных вариантов изучаемых генетических маркеров в Сибирской популяции использовали группу неродственных индивидов из банка ДНК У РАМН НИИ медицинской генетики СО РАМН. Общая численность контрольной выборки составила 123 человека русской национальности, проживающих в г. Томске и не имеющих по данным анамнеза целиакии, признаков синдрома мальабсорбции и аутоиммунных заболеваний. Средний возраст контрольной группы составил 44,3±0,7 лет. Таким образом, проведена комплексная клинико-лабораторная оценка состояния здоровья детей и взрослых, составивших контрольные группы в представленном исследовании.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

3.1. Анализ анамнеза заболевания

Группу больных с целиакией (Ц) составили 88 детей и подростков: мальчиков - 44 (50%), девочек - 44 (50%). Типичную форму Ц (ЦТ) имели 56 (64%) детей, атипичную (ЦА) – 32 (36%) пациента. Средний возраст больных на момент обследования составил 8,45±0,55 лет (табл. 13). Рефрактерная форма Ц была зарегистрирована у 40% пациентов и манифестировала раньше по сравнению с общей группой, хотя и без достоверного отличия (p=0,3571), в более раннем возрасте заболевание выявляли среди пациентов с атипичным симптомокомплексом Ц (p=0,0140), что вероятнее всего объясняется выраженными нарушениями нутритивного статуса и значительной задержкой физического развития у данной категории пациентов по сравнению с общей группой детей (табл. 13).

Проведенный анализ свидетельствует о поздней диагностике заболевания в общей группе больных целиакией (7,31±0,61 лет). В возрасте до 3-х лет и от 6 до 16 лет заболевание достоверно чаще диагностировалось у детей с типичным симптомокомплексом заболевания (p=0,0098; p=0,0151 соответственно) (табл. 14). Особое внимание обращает на себя запоздалая диагностика глютеновой энтеропатии у больных с атипичной формой (8,29±0,99 лет), диагноз Ц у детей с атипичным течением болезни установлен в среднем на 18 месяцев позже по сравнению с типичной Ц (6,74±0,77 лет), что еще раз подчеркивает как объективные трудности диагностики в связи с выраженным клиническим полиморфизмом болезни, так и недостаточную осведомленность врачей первичного звена здравоохранения, что также находит подтверждение в литературе [Maki M., 2003, Fasano A., 2003, Кондратьева Е.И, 2007] (табл. 14). Проведенный анализ времени постановки диагноза в зависимости от возрастной категории (до 3-х лет, с 3 до 6 лет, с 6 до 16 лет, с 16 до 18 лет) в группе обследованных пациентов не выявил зависимости от формы Ц (табл. 14).

Таблица 13

Характеристика больных целиакией в зависимости от возраста и формы заболевания

Группа наблюдения	Средний возраст больных на момент манифестации целиакии	Средний возраст больных на момент постановки диагноза	Средний возраст больных на момент обследования
Все пациенты, n=88, группа 1	1,37±0,22 лет	7,31±0,61 лет	8,45±0,55 лет p=0,4795
Мальчики, n=44, группа 2	1,54±0,30 лет p_{2-3}=0,4461	8,55±0,88 лет p_{2-3}=0,2733	10,40±0,85 лет **p_{2-3}=0,0270**
Девочки, n=44, группа 3	1,21±0,33 лет	6,23±0,83 лет	7,69±0,84 лет
Целиакия типичная, n=56, группа 4	1,19±0,22 лет p_{4-5}=0,3173	6,74±0,77 лет p_{4-5}=0,7150	8,56±0,75 лет p_{4-5}=0,7456
Целиакия атипичная, n=32, группа 5	1,69±0,47 лет	8,29±0,99 лет	9,86±1,02 лет
Рефрактерная целиакия, n=36, группа 6	1,16±0,17 лет p_{1-6}=0,4308	5,69±0,83 лет p=0,4142	7,79±0,83 лет p_{1-6}=0,3571 p_{1-4}=0,2628 p_{1-5}=0,0140

Примечание: p - достоверность различий между группами больных на момент обследования и на момент постановки диагноза; p_{2-3} – достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} - достоверность различий между больными с типичной и атипичной целиакией; p_{1-4} – достоверность различий между общей группой и целиакией типичной; p_{1-5} – достоверность различий между общей группой и атипичной целиакией; p_{1-6} – достоверность различий между пациентами с рефрактерной целиакией и общей группой детей.

Таблица 14

Характеристика больных с типичной и атипичной целиакией в зависимости от возраста постановки диагноза (n, %)

Возраст установления диагноза	Общая группа (n=88), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)	p
	1	2	3	
до 3-х лет, n	30 (34)	20 (67) (36)*	10 (33) (31)*	**p_{2-3}=0,0098**
с 3 до 6 лет, n	13 (15)	8 (62) (14)*	5 (38) (16)*	p_{2-3}=0,2393
С 6 до 11 лет, n	21 (23)	13 (63) (23)*	8 (37) (47)*	p_{2-3}=0,0151
С 11 до 16 лет	21 (23)	13 (63) (23)*	7 (37) (22)*	
С 16 до18 лет, n	4 (5)	2 (50) (4)*	2 (50) (6)*	p_{2-3}=1,0

Примечание: p - достоверность различий между группами больных с типичной и атипичной целиакией; (%) - % (процент) по отношению к общему количеству анализируемого признака; (%)* - % (процент) по отношению к количеству анализируемого признака внутри группы больных с типичной и атипичной целиакией.

Среди детей младшего возраста, а также старше 16 лет заболевание чаще выявлялось у девочек (p=0,0001), в возрастной категории от 6 до 16 лет Ц диагностировалась преимущественно среди мальчиков (p=0,0001) (табл. 15). Необходимо отметить, что у мальчиков выявление заболевания происходило с опозданием на 2 года (p=0,0270) по сравнению с девочками, возможно, это объясняется поздним вступлением их в пубертатный период, и как следствие, более поздней манифестацией осложнений заболевания в виде дефицитных состояний, прежде всего, задержки физического развития (ЗФР).

Пик выявляемости заболевания, как показано в табл. 15, приходится на детей в возрасте от 6 до 16 лет, причем поздняя диагностика в данном случае не зависит от формы заболевания, в возрастной категории от 11 до 16 лет заболевание в 2 раза чаще выявляется у мальчиков (p=0,0001), что, вероятнее всего, связано с особенностями вступления их в пубертатный период.

Таблица 15

Характеристика мальчиков и девочек больных целиакией в зависимости от возраста постановки диагноза (n, %)

Возраст установления диагноза	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, n=44, (%)	Девочки, n=44, (%)	p
Группа	1	2	3	
до 3-х лет, n	30 (34)	9 (30) (21)*	21 (70) (47)*	**p_{2-3}=0,0001**
с 3 до 6 лет, n	13 (17)	6 (46) (14)*	7 (54) (15)*	p_{2-3}=0,2579
С 6 до 11 лет, n	21 (23)	14 (68) (32)*	7 (32) (15)*	**p_{2-3}=0,0001**
С 11 до 16 лет	20 (23)	14 (70) (32)*	6 (30) (15)*	**p_{2-3}=0,0001**
С 16 до18 лет, n	4 (5)	1 (25) (2)*	3 (75) (8)*	**p_{2-3}=0,0001**

Примечание: p - достоверность различий между мальчиками и девочками; (%) - % (процент) по отношению к общему количеству анализируемого признака; (%)* - % (процент) по отношению к количеству анализируемого признака внутри группы больных.

В связи с поставленной целью исследования был проведен анализ особенностей манифестации целиакии у детей с обсуждением особенностей течения перинатального периода (табл. 16). Примечательным является тот факт, что у матерей, чьи дети страдают типичной Ц, беременность чаще протекала с осложнениями (хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), угроза прерывания беременности на всем протяжении, асфиксия в родах), аборты накануне настоящей беременности преобладали именно в этой группе пациентов. Достоверно чаще регистрировались такие

патологические состояния у матери, как гестоз и анемия, что в конечном итоге способствовало рождению детей с симптомокомплексом задержки внутриутробного развития (ЗВУР) (табл. 16).

Таблица 16

Характеристика перинатального периода у больных целиакией (n, %)

Показатели	Общая группа детей (n=88), (%)	Целиакия типичная (n=56), (%) (%)*	Целиакия атипичная (n=32), (%) (%)*
	1	2	3
Аборты у матери накануне настоящей беременности	20 (23) **p_{1-2}=0,0001** p_{1-3}=0,0665	17 (85) (30,4)* **p_{2-3}=0,0001**	3 (15) (9,4)* **p^*_{2-3}=0,0001**
Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН)	32 (36) **p_{1-2}=0,0001**	21 (66) (37,5)* **p_{2-3}=0,0001**	11 (34) (34,4)*
Угроза прерывания беременности в 1-ой половине	47 (53) p_{1-3}=0,0262	29 (62) (51,8)* **p_{2-3}=0,0007**	18 (38) (56,3)*
Угроза прерывания беременности в 2-ой половине	27 (31) **p_{1-2}=0,0001** p_{1-3}=0,0804	21 (78) (37,5)* **p_{2-3}=0,0001**	6 (22) (18,8)* **p^*_{2-3}=0,0004**
Ранний токсикоз	44 (50) p_{1-2}=0,0637 p_{1-3}=0,0328	28 (64) (50,0)* **p_{2-3}=0,0001**	16 (36) (50,0)*
Анемия	29 (33) **p_{1-2}=0,0001**	21 (72) (37,5)* **p_{2-3}=0,0001**	8 (28) (25,0)* p^*_{2-3}=0,0206
Гестоз	29 (33) **p_{1-2}=0,0001**	20 (70) (35,7)* **p_{2-3}=0,0001**	9 (30) (28,1)*
Пиелонефрит	8 (9)	5 (63) (8,9)* **p_{2-3}=0,0002**	3 (37) (9,4)*
Дискоординация родовой деятельности	20 (23) **p_{1-3}=0,0025** **p_{1-2}=0,0001**	12 (60) (21,4)* **p_{2-3}=0,0047**	8 (40) (25,0)*
Задержка внутриутробного развития (ЗВУР)	15 (17)	10 (67) (17,9)* **p_{2-3}=0,0001**	5 (33) (15,6)*
Асфиксия	9 (10)	6 (67) (10,7)*	3 (33) (9,4)*
ПЭП	57 (64,7)	32 (57,1)	24 (75,0)

Примечание: р - достоверность различий между группами больных с ЦТ и ЦА; (%) - % (процент) по отношению к общему количеству анализируемого признака; (%)* - % (процент) по отношению к количеству анализируемого признака внутри группы больных с ЦТ и ЦА.

Подавляющее большинство детей (64 человека - 74%), находилось на естественном вскармливании, причем чаще грудное молоко получали дети у которых впоследствии развился атипичный симптомокомплекс заболевания -

84% против 67% при типичной Ц, p=0,0504. Грудное вскармливание было более продолжительным именно в этой группе пациентов (7,30±0,87 мес. против 6,5±0,71 мес.). Однако, наряду с этим, обращает на себя внимание незначительная общая продолжительность грудного вскармливания (6,82±0,55месяцев). Возраст введения глютенсодержащих продуктов в качестве первого прикорма у детей с типичной и атипичной глютеновой энтеропатией практически не отличался (5,34±0,23 мес. и 5,82±0,54 мес. соответственно).

Таким образом, у детей, длительный период получающих грудное молоко, развивается атипичная симптоматика болезни, возможно, это связано с протективной ролью грудного вскармливания на местный иммунитет слизистой оболочки тонкого кишечника (СОТК).

3.2. Состояние здоровья детей с задержкой внутриутробного развития и целиакией

В дальнейшем, проанализировав особенности течения заболевания среди детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) (15 человек – 6 мальчиков и 9 девочек), было выяснено, что они в 2 раза чаще имели типичный симптомокомплекс заболевания. Продолжительность естественного вскармливания у детей со ЗВУР была достоверно меньше (p=0,037), возраст введения глютенсодержащего прикорма был одинаковым в обеих группах. Заболевание манифестировало в более ранние сроки у детей, имевших в анамнезе указания на ЗВУР (p=0,0039) (табл. 17). До постановки диагноза Ц пациенты наблюдались по поводу гипотрофии (70%) и субкомпенсированного дисбактериоза кишечника (30%). Диагноз у всех пациентов с ЗВУР установлен в младшем возрасте, т.е. значительно раньше, чем в общей группе детей (p=0,0330), что объясняется, прежде всего, более яркой манифестацией клинической картины с развитием в раннем возрасте многочисленных дефицитных состояний (ЗФР с низким ИМТ, анемия, рахит). Рост ниже 5 перцентиля чаще имели дети с атипичной формой заболевания (p=0,0168), ЗФР диагностирована преимущественно среди

мальчиков со ЗВУР (p=0,0197). Резистентность к терапии спустя 2 года с момента назначения БГД наблюдалось преимущественно среди мальчиков (p=0,0647) и при типичной Ц (p=0,0168) (табл. 17).

Таблица 17

Клинико-анамнестическая характеристика детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития (n, %).

Показатели	Дети без ЗВУР (n=73)	Дети с ЗВУР (n=15)	ЦТ+ЗВУР (n=10), (%) (%)*	ЦА+ ЗВУР (n=5), (%) (%)*	Мальчики с ЗВУР, (n=6), (%)	Девочки с ЗВУР, (n=9), (%)
	1	2	3	4	5	6
Естественное вскармливание (мес.)	6,4±0,5 **p_{1-2}= 0,0370**	4,27±1,16	3,8±1,47 **p_{3-4}=0,0450**	5,2±2,03	4,0±1,91	4,44±1,56
Возраст введения прикорма (мес.)	5,7±0,3	5,27±0,3	5,1±0,38	5,6±0,5	5,17±0,54	5,33±0,37
Возраст манифестации Ц (годы)	1,51±0,27 **p_{1-2}=0,0039**	0,7±0,05	0,72±0,04	0,68±0,16	0,77±0,06	0,66±0,08
Возраст установления диагноза (годы)	7,62±0,62 **p_{1-2}=0,0330**	3,32±0,62	3,48±0,9	3,00±0,63	3,73±1,52	3,04±0,39
ИМТ (кг/м^2)	15,77±0,27	14,15± 0,29	14,47± 0,33	13,52±0,48	14,28±0,55	14,07±0,34
Рост ниже 5 процентили (%)	30 (41,1) **p_{1-2}=0,0004**	10 (66,7)	6 (60,0)	4 (80,0) **p_{3-4}=0,0160**	4 (66,7)	6 (66,7)
ЗФР (%)	50 (68,5) **p_{1-2}=0,0270**	13 (86,7)	9 (90,0)	4 (80,0)	6 (100,0) **p_{5-6}=0,019**	7 (77,8)
Резистентность к терапии (%)	25 (33) **p_{1-2}=0,0001**	11 (73,3)	8 (80,0) **p_{3-4}=0,0168**	3 (60,0)	5 (83,3) p_{5-}=0,0647	6 (66,7)

Примечание: p_{1-2} - достоверность различий между общей группой пациентов без ЗВУР и пациентами, имеющими в анамнезе ЗВУР; p_{3-4} –достоверность различий между больными с целиакией типичной и атипичной; (%)-% (процент) по отношению к общему количеству анализируемого признака; (%)*-% (процент) по отношению к количеству анализируемого признака внутри группы больных с ЦТ и ЦА.

Проявления энтерального синдрома (снижение аппетита, метеоризм), лактазная недостаточность, пищевая аллергия, нарушение фосфорно–кальциевого обмена, анемия чаще диагностировались в группе больных со ЗВУР (p=0,0001) (табл. 18).

Гаплотипы HLA–системы (*DQA1*0501*0201*), отвечающие за предрасположенность к Ц выявлены у всех пациентов с ЗВУР (100%) (табл. 18).

Таблица 18

Характеристика детей с задержкой внутриутробного развития

Показатели, (%)	Дети без ЗВУР (n=73)	Дети со ЗВУР (n=15),	Целиакия типичная +ЗВУР (n=10), (%) (%)*	Целиакия атипичная +ЗВУР (n=5), (%) (%)*	Мальчики, (n=6), (%)	Девочки, (n=9), (%)
	1	2	3	4	5	6
Снижение аппетита	36 (49,3) **p_{1-2}=0,0021**	11 (73,3)	7 (70,0)	4 (80,0)	5 (83,3)	6 (66,7)
Лактазная недостаточность	16 (21,9) **p_{1-2}=0,0001**	14 (93,3)	9 (90,0)	5 (100,0)	6 (100,0)	8 (88,9)
Пищевая аллергия	18 (24,7) **p_{1-2}=0,0001**	12 (80,0)	8 (80,0)	4 (80,0)	4 (66,7)	8 (88,9)
Рахит	12 (16,4) **p_{1-2}=0,0001**	12 (80,0)	7 (70,0)	5 (100,0)	4 (66,7)	8 (88,9)
Метеоризм	26 (35,6) **p_{1-2}=0,0001**	10 (66,7)	8 (80,0)	2 (40,0)	4 (66,7)	6 (66,7)
Кратность стула	3,3±0,65	3,46±0,52	4,6±0,69	1,2±0,2	4,33±0,99	2,89±0,79
Анемия	23 (31,5) **p_{1-2}=0,0001**	10 (66,7)	5 (50,0)	5 (100,0)	4 (66,7)	6 (66,7)
Дисбактериоз	73 (100)	15 (100,0)				
HLA-гаплотипы, n=57*, n=11**, (%)	57* (100,0)	11** (100,0)	8 (100,0)	3 (100,0)	6 (100,0)	5 (100,0)

Примечание: p_{1-2} - достоверность различий между группой больных целиакией без ЗВУР и группой пациентов, имевших в анамнезе указания на ЗВУР; (%) - % (процент) по отношению к общему количеству анализируемого признака; (%)* - % (процент) по отношению к количеству анализируемого признака внутри группы больных с ЦТ и ЦА; n=57* - количество пробандов без ЗВУР, которым проведено HLA–типирование; n=11** - количество пробандов со ЗВУР, которым проведено HLA–типирование.

Содержание провоспалительного цитокина - ФНО-α и противовоспалительного цитокина - ИЛ-4 оказалось выше у детей с ЗВУР (p=0,0109 и p=0,0001), уровень ИЛ-1 был выше в группе детей без ЗВУР (p=0,0437), концентрация противовоспалительных цитокинов: антагониста рецептора к ИЛ-1, ИЛ-10, ИНФ-γ была выше у пациентов, имеющих в анамнезе ЗВУР (табл. 19). В динамике терапии значимо уменьшалась активность провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-4 хотя и не достигала нормальных значений по сравнению с контрольной группой

(p=0,0001). Снизилось содержание противовоспалительных цитокинов – антагониста рецептора к ИЛ-1 и ИНФ-γ (p=0,0063 и p=0,0062), однако значительно увеличился уровень ИЛ-10 (p=0,0720) (табл. 19). На фоне соблюдения пациентами БГД спустя 6 месяцев терапии у всех сохранялся высокий уровень антител к глютену (АГА IgG 74,80±21,67 ед/мл) (табл. 19).

Таблица 19

Характеристика цитокинового статуса и уровня специфического антителоносительства у детей с задержкой внутриутробного развития, (X±m)

Показатель	Группа детей без ЗВУР (n=56)	Пациенты с ЗВУР до лечения (n=13)	Пациенты с ЗВУР после лечения (n=13)	Группа контроля, (n=20)
	1	2	3	4
ИЛ-1 пг/мл	370,19±95,47* **p_{1-2}=0,0437**	242,06±76,98 **	82,51±47,44 p_{2-3}=0,0556	13,09±4,34 (1,24-15,91)
ФНО-α пг/мл	147,48±32,05* **p_{1-2}=0,0001**	305,30±108,45 **	126,90±38,26 **p_{2-3}=0,0350**	35,37±21,71 (22,93-50,85)
ИЛ-4 пг/мл	124,04±34,08* **p_{1-2}=0,0109**	154,04±58,39 **	28,48±10,47 **p_{2-3}=0,0402**	5,15±2,72 (0,11-5,97)
ИЛ-1РА пг/мл	177,97±31,35* **p_{1-2}=0,0443**	271,16±80,92 **	33,58±11,79 **p_{2-3}=0,0063**	12,72±1,72 (10,85-13,04)
ИЛ-10 пг/мл	135,62±33,64* p_{1-2}=0,0552	218,09±67,05 **	470,13±122,2 p_{2-3}=0,0720	10,05±3,51 (0,01-11,41)
ИНФ-γ пг/мл	43,23±14,06* **p_{1-2}=0,0039**	81,50±60,05 **	2,45±1,79 **p_{2-3}=0,0062**	50,87±0,39 (50,25-52,46)
АГА А (ед/мл), n=65	48,02±12,35	39,65±15,51	23,37±6,36 p_{2-3}=0,3383	0-40[1]
АГА G (ед/мл)	161,0±16,24 **p_{1-2}=0,013**	190,06±41,79	74,80±21,67 p_{2-3}=0,1332	0-40[1]

Примечание: p_{1-2} - достоверность различий между группой больных целиакией без ЗВУР и группой пациентов, имевших в анамнезе указания на ЗВУР; p_{2-3} – достоверность различий между пациентами с ЗВУР до и после лечения; * (p≤0,001) - достоверность различий между пациентами без ЗВУР и контрольной группой; ** (p≤0,001) - достоверность различий между пациентами с ЗВУР до лечения и контрольной группой; [1] – референтные значения уровня антител к глютену.

Снижение активности гуморального звена иммунитета было характерно для пациентов анализируемой группы: выявлена тенденция к снижению содержания сывороточного Ig A по сравнению с общей группой больных (1,04±0,13 г/л против 0,57±0,08 г/л) и низкая концентрация IgG (p=0,0012) (табл. 20).

Вероятно, определенный вклад в развитие супрессии гуморального иммунитета вносит отягощенный преморбидный фон пациента, в том числе неблагополучное течение перинатального периода, и, как следствие, замедленное становление мукозального иммунитета. В свою очередь, низкое содержание иммуноглобулинов негативно сказывается на течении Ц, усугубляя повреждение кишечного барьера.

Таблица 20

Особенности гуморального звена иммунитета среди детей с задержкой внутриутробного развития, (n, %)

Показатель	Дети без ЗВУР (n=65)	Общая группа детей (n=88)	Дети с ЗВУР (n=15)	Контрольная группа, (n=20)	p
	1	2	3	4	
Ig A, (г/л)	1,21±0,17	1,04±0,13	0,57±0,08	1,31±0,06	p_{3-1}=0,1368
Ig M, (г/л)	1,29±0,07	1,25±0,05	1,09±0,05	1,24±0,04	p_{3-1}=0,2075
Ig G, (г/л)	16,78±0,87	15,18±0,73	9,13±0,92	10,09±0,12	**p_{3-1}=0,0012**

Примечание: p_{3-1}- достоверность различий между общей группой детей и группой больных с ЗВУР в анамнезе.

Морфометрические показатели пациентов анализируемой группы не отличались от больных, не имевших ЗВУР в анамнезе, и отражали классическую картину гиперрегенераторной атрофии СОТК при Ц со слабовыраженной положительной динамикой на фоне соблюдения БГД в течение года: сокращалась интенсивность воспалительной инфильтрации (p=0,0339), хотя и не достигала нормальных значений при анализе контрольного биоптата, остальные параметры подтверждали персистенцию аутоиммунного воспалительного процесса на СОТК (табл. 21).

Таблица 21

Основные морфометрические показатели у детей с задержкой внутриутробного развития, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группа детей без ЗВУР до лечения (n=67)	Группа детей без ЗВУР после лечения (n=67)	Пациенты с ЗВУР до лечения (n=15)	Пациенты с ЗВУР после лечения (n=15)
	1	2	3	4
Толщина СОТК (мкм)	537,49 (494,0-580,0)	548,39 (521,0-590,0) p_{2-4}=0,4210	539,2 (500,0-578,0) p_{3-4}=0,1739	567,47 (520,0-589,0)
Высота ворсинок (мкм)	285,95 (180,0-405,0)	344,03 (250,0-480,0)	270,06 (167,0-380,0) p_{3-4}=0,1218	347,6 (210,0-470,0)
Глубина крипт (мкм)	248,5 (150,0-340,0)	207,2 (110,0-300,0) p_{2-4}=0,4110	267,13 (157,0-344,0) p_{3-4}=0,2199	219,87 (134,0-320,0)
Количество МЭЛ (%)	56,55 (45,0-65,0)	44,58 (33,0-60,0)	59,9 (49,0-74,0) **p_{3-4}=0,0339**	47,07 (32,0-66,0)
Соотношение ворсинка/крипта	1,69 (0,58-3,05)	2,46 (0,83-4,23)	1,52 (0,47-2,77) p_{3-4}=0,1855	2,51 (0,66-3,33)

Примечание: p_{2-4}- достоверность различий между группой детей без ЗВУР и группой больных с ЗВУР после лечения; p_{3-4}- достоверность различий в группе больных с ЗВУР до назначения БГД и на фоне соблюдения БГД в течение года.

Таким образом, дети, рожденные с ЗВУР, помимо типичных для данного симптомокомплекса осложнений раннего и позднего неонатального периода (полицитемия, гипокальциемия, гипербилирубинемия, склонность к развитию анемии, повторным инфекциям, дисбактериозу кишечника) характеризуются сниженными компенсаторными возможностями и, следовательно, более яркой манифестацией Ц, тяжелому ее течению, что в свою очередь может использоваться для выделения детей со ЗВУР в группу риска по развитию типичной Ц.

Резюме

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о поздней диагностике Ц (7,31±0,61 лет). Особое внимание обращает на себя запоздалая диагностика глютеновой энтеропатии у больных с атипичной формой (8,29±0,99 лет), когда ведущими в клинической картине становятся внекишечные симптомы заболевания, такие как задержка физического и

полового развития, анемия, рефрактерная к лечению, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, эндокринопатии – СД 1 типа. Дети с типичной Ц чаще имели отягощенный перинатальный анамнез (хроническая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности на всем ее протяжении), аборты накануне настоящей беременности преобладали именно в этой группе пациентов. Возможно, отягощенное течение перинатального периода, вмешиваясь в патогенез заболевания, усугубляя дисбаланс цитокинового каскада, замедляя становление мукозального иммунитета, пролонгируя специфическое антителоносительство, способствует более ранней и тяжелой манифестации Ц (а именно ее типичной формы). Поздняя диагностика заболевания, отсутствие целенаправленного поиска в группах риска влияет на течение Ц, развитие осложнений и эффективность проводимой терапии.

3.3. Характеристика клинических проявлений целиакии у детей Томской области

По данным регистра больных Ц выявляемость заболевания у детей города Томска на 01.01.2008 г составила 40,83 на 100 000 детского населения. В возрасте от 0 до 4 лет – 107,8 на 100 000 детей; от 5 до 9 лет – 42 на 100 000; от 10 до 14 лет – 65 на 100 000; от 15 до 18 лет – 19 на 100 000 детей. Таким образом, максимальная выявляемость Ц в городе Томске регистрируется в младшей возрастной группе, в настоящее время это объясняется внедрением 3-х этапной диагностики Ц и активным обследованием пациентов из групп риска (гипотрофия, анемия, ЗФР).

Физическое развитие

Оценка физического развития (ФР) 81 пациента с Ц выявила следующие особенности. Отставание в ФР отмечено у 63 % детей с Ц (у 50% мальчиков и 50% девочек), причем показатели ниже 3 центили имели 49% детей. Нормальные (25-75 центиль) показатели роста наблюдалась только у 32% детей, из них у 30% мальчиков и 46% девочек (p=0,0094) (табл. 22, 23).

Таблица 22

Характеристика физического развития детей с целиакией в зависимости от формы заболевания, n (%)

Рост, центили	Целиакия типичная, n=51 (%)	Целиакия атипичная, n=30 (%)	Всего, n =81(%)
Ниже 3	23 (45)	17 (57)	40 (49)
3-25	8 (16)	4 (13)	11 (14)
25-75	19 (37)	7 (23)	26 (32)
75-95	1 (2)	2 (7)	4 (4)
Более 95	0	0	0

Примечание: % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп.

Таблица 23

Характеристика физического развития детей с целиакией в зависимости от пола, n (%)

Рост, центили	Мальчики, n=40	Девочки, n=41	Всего, n =81
	1	2	3
Ниже 3	20 (50)	20 (49)	40 (49)
3-25	8 (20)	4 (7) **p_{1-2}=0,0004**	11 (14) **p_{2-3}=0,0004**
25-75	10 (25)	16 (39) **p_{1-2}=0,0133**	26 (32)
75-95	2 (5)	2 (5)	4 (5)
Более 95	0	0	0

Примечание: p_{1-2} - достоверность различий при сравнении между мальчиками и девочками; p_{2-3} -достоверность различий между девочками и общей группой больных; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп.

С длительностью течения патологического процесса при Ц количество детей, имеющих дефицит роста (ниже 3 процентили) уменьшалось вне зависимости от пола и формы заболевания (с 63% до 43% в общей группе детей), в тоже время, число пациентов, имеющих низкие и средние показатели ФР увеличивалось вместе с течением заболевания, что связано с соблюдением БГД (с возрастом у пациентов и их родителей благодаря обучению в «Школе управления Целиакией» повышался уровень знаний об особенностях БГД и, следовательно, усиливалась приверженность к терапии), дети с высоким ростом (более 95 процентили) не регистрировались (табл. 24).

Таблица 24

Характеристика ростовых показателей детей с целиакией в зависимости от длительности заболевания, n (%)

Пол	Продолжительность заболевания	Рост, центили				
		Ниже 3	3 -25	25-75	75-95	Более 95
Мальчики, n=44	До 3 лет, n=5	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	От 3 до 5 лет, n=6	3 (50,0)	2 (33,0)	1 (17,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Более 5 лет, n=33	14 (42,4)	13 (39,5)	4 (12,1)	2 (6,0)	0 (0,0)
Девочки, n=44	До 3 лет, n=11	3 (27,3)	4 (36,4)	3 (27,3)	1 (9,0)	0 (0,0)
	От 3 до 5 лет, n=13	9 (69,0)	2 (15,5)	2 (15,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Более 5 лет, n=20	9 (45,0)	6 (30,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
Целиакия типичная n=56	До 3 лет, n=10	3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	От 3 до 5 лет, n=14	8 (57,0)	4 (28,7)	2 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Более 5 лет, n=32	12 (37,5)	13 (40,6)	6 (18,8)	1 (3,1)	0 (0,0)
Целиакия атипичная n=32	До 3 лет, n=4	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	От 3 до 5 лет, n=7	6 (85,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Более 5 лет, n=21	11 (52,4)	6 (28,6)	2 (9,5)	2 (9,5)	0 (0,0)
Всего, n =88	До 3 лет, n=16	6 (37,5)	5 (31,2)	4 (25)	1 (6,3)	0 (0,0)
	От 3 до 5 лет, n=19	12 (63)	3 (16)	4 (21)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Более 5 лет, n=53	23 (43)	19 (36)	8 (15)	3 (6)	0 (0,0)

Примечание: % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп.

В группе пациентов с ЗФР колебания коэффициента стандартного отклонения (SDS) роста составляли от -1,19 до -2,6, кроме того отмечено низкое SDS-скорости роста (-1,81±1,05), причем исследованные параметры роста не зависели от формы Ц и пола пациента (табл. 25, приложение 1).

Кожа и слизистые

Со стороны кожи наблюдались следующие изменения: неспецифические проявления гиповитаминоза и трофических изменений в виде бледности и сухости кожных покровов у 45% и 18% пациентов соответственно, субиктеричность склер чаще наблюдалась среди мальчиков (p=0,0002) (табл. 25). Атопический дерматит (АД) встречался с одинаковой частотой в анализируемых группах. Проявления атопии были зарегистрированы у детей до 1 года на фоне сенсибилизации пищевыми аллергенами, в старшем возрасте проявлений атопии среди пациентов с Ц выявлено не было. Алопеция имела место у двоих детей (2%) с типичной формой Ц, что согласуется с данными литературы, согласно которым приблизительно у 2% больных Ц наблюдается гнездное облысение, а

соблюдение БГД может способствовать росту волос у некоторых из них [Fasano A., 2003]. Среди обследуемых пациентов у одного наблюдалось сочетание ихтиоза и типичной Ц (табл. 26).

Таблица 26

Состояние кожи, придатков кожи и слизистых оболочек у детей и подростков, страдающих целиакией (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), абс., (%)	Мальчики, (n=44), абс., (%)	Девочки, (n=44), абс., (%)	ЦТ, (n=56), абс., (%)	ЦА, (n=32), абс., (%)
	1	2	3	4	5
Бледность кожи	45 (51,0)	22 (50,0)	23 (52,0)	28 (50,0)	17 (53,0)
Сухость кожи	18 (20,0)	9 (20,0)	9 (20,0)	11 (20,0)	7 (22,0)
Субиктеричность склер	17 (19,3)	12 (27,3) **p_{2-3}=0,0002**	5 (11,4)	10 (17,9)	7 (21,9)
Аллопеция	2 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (3,6) **p_{4-5}=0,0001**	0 (0,0)
Витилиго	2 (2,3)	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (3,6) **p_{4-5}=0,0001**	0 (0,0)
Ихтиоз	1 (1,2)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)
Атопический дерматит	14 (15,9)	6 (13,6)	8 (18,2)	10 (17,9)	4 (12,5)
Крапивница	1 (1,2)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)

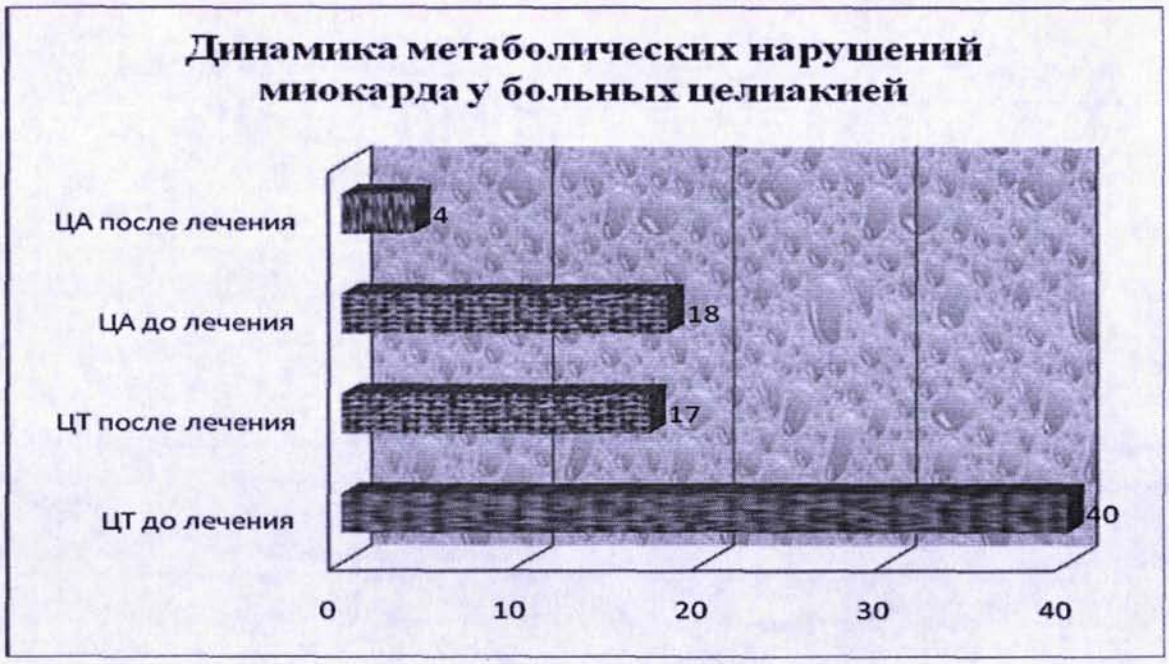
Примечание: ЦТ – целиакия типичная; ЦА – целиакия атипичная; p_{2-3}- достоверность различий при сравнении мальчиков и девочек; p_{4-5} - достоверность различий при сравнении больных стипичной и атипичной целиакией; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных по сравнению к общему количеству пациентов в этих группах.

Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с целиакией

При объективном осмотре у детей до назначения БГД отмечался систолический шум (в 69% случаев) и приглушенность тонов сердца (в 66% случаев), тахикардия отмечалась у половины больных. Обращает на себя внимание высокая частота метаболических нарушений в миокарде в виде нарушений фазы реполяризации и вегетативных расстройств (альтернация комплекса QRS) у 40 (72%) и 18 (57%) пациентов с типичной и атипичной формой Ц соответственно. На фоне соблюдения БГД частота метаболических и вегетативных нарушений сокращается в 2-3 раза до 30% и 13% (рис. 6).

Таким образом, у детей с Ц изменения со стороны сердечно-сосудистой системы носят, в основном, вегетативный и метаболический

характер, и проявляются в виде нарушения фазы реполяризации и альтернациии комплекса QRS.



Примечание: % - динамика метаболических нарушений до и после лечения.

Рис. 6. Динамика метаболических нарушений по данным ЭКГ у детей с целиакией.

Характеристика ассоциированных с целиакией заболеваний, осложнений и дефицитных состояний

Дефицитные состояния часто осложняют течение Ц (табл. 27). Снижение МПКТ – хорошо известное осложнение Ц (уровень доказательности А) [Liu E., 2005]. Клинически оно проявляется болями в костях, иногда мучительными, резистентными к терапии [Парфенов А.И., 2002]. Все больные с остеопорозом должны подвергаться серологическому скринингу на Ц, даже если у них нет признаков дефицита кальция и витамина Д [Meyer D., 2001]. У всех больных Ц следует исследовать состояние МПКТ, уровень кальция для уточнения остеопении или остеопороза. Среди наших пациентов проявления дисбаланса фосфорно-кальциевого обмена в виде рахита, гипокальциемии чаще встречались у лиц женского пола (p=0,0351 и p=0,001 соответственно) (табл. 27), оссалгии чаще регистрировались среди пациентов с ЦТ (p=0,001), в то время как снижение МПКТ, нарушение осанки, сколиоз чаще наблюдались среди больных с ЦА

(p=0,0499; p=0,0231; p=0,0455 соответственно), кариес диагностирован у половины детей с одинаковой частотой в исследуемых группах.

Таблица 27

Наличие дефицитных состояний у детей и подростков, страдающих целиакией, (n, %)

Показатели	Общая группа детей (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная (n=56), (%)	Целиакия атипичная (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Проявления рахита	64 (72,7)	28 (63,6)	36 (81,8) **p_{2-3}=0,0351**	40 (71,4)	24 (75)
Гипокальциемия	16 (18,2)	5 (11,4)	11 (25,0) **p_{2-3}=0,001**	11 (19,6)	5 (15,6)
Боли в костях	8 (9,0)	4 (9,0)	4 (9,0)	7 (12,5) **p_{4-5}=0,001**	1 (3,1)
Гипофосфатемия	22 (25,0)	9 (20,5)	13 (29,5)	15 (26,8)	7 (21,9)
Снижение МПКТ	22 (25,0)	13 (29,5)	9 (20,5)	12 (21,4)	10 (31,3) **p_{4-5}=0,0499**
Кариес	48 (54,5)	26 (59,0)	22 (50,0)	30 (53,6)	18 (56,3)
Нарушение осанки	35 (39,8)	20 (45,5)	15 (34,0)	10 (17,8)	25 (78,1) **p_{4-5}=0,0231**
Сколиоз	3 (3,4)	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (1,8)	2 (6,3) **p_{4-5}=0,0455**

Примечание: % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных по сравнению к общему количеству пациентов в этих группах; p_{1-2} – достоверность различий между общей группой детей и мальчиками; p_{2-3}– достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из наиболее частых проявлений Ц и нередко может быть единственным ее клиническим симптомом. Отличительным признаком ЖДА, ассоциированной с Ц, является ее резистентность к терапии препаратами железа. Это связано с тем, что причиной дефицита железа у больных являются плохое его всасывание в проксимальных отделах тонкой кишки. Поэтому в каждом случае анемии неустановленной этиологии следует исключить Ц. Частота развития ЖДА среди пациентов, находившихся под наблюдением, не зависела от пола и формы заболевания, анемия чаще развивалась у девочек первого года жизни (p=0,001), и наблюдалась преимущественно у пациентов с ЦА (p=0,0040), с возрастом, напротив, анемия регистрировалась в основном при ЦТ (p=0,0001)

и среди мальчиков (p=0,0001), анемия 2 степени в возрасте до 1 года регистрировалась при ЦТ, а старшем возрасте - у детей с ЦА (табл. 28).

Таблица 28

Характеристика манифестации анемического синдрома у больных целиакией, (n, %)

Показатели	Общая группа детей (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная (n=56), (%)	Целиакия атипичная (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Латентный дефицит железа	16 (18,2)	7 (15,9)	9 (20,5)	11 (19,6)	5 (15,6)
Анемия всего	59 (67)	30 (68,2)	29 (65,9)	38 (67,9)	20 (62,5)
1 степень	53 (89,8)	26 (86,7)	27 (93,1)	35 (92,1)	18 (90,0)
2 степень	5 (9,2)	3 (10,0)	2 (6,9)	3 (7,9)	1 (5,0)
3 степень	1 (1,0)	1 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)
Возраст манифестации анемического синдрома 1 степени					
До 1 года	38 (71,7)	16 (61,0)	22 (81,5) **p_{2-3}=0,001**	22 (62,9)	16 (88,0) **p_{4-5}=0,0040**
1-3 года	9 (16,9)	5 (19,5)	4 (14,9)	8 (22,9) **p_{4-5}=0,0001**	1 (6,0)
Старше 3-х лет	6 (11,4)	5 (19,5) **p_{2-3}=0,0001**	1 (3,6)	5 (14,2) **p_{4-5}=0,0114**	1 (6,0)
Возраст манифестации анемического синдрома 2 и 3 степени					
До 1 года	3 (50,0)	2 (50,0)	1 (50,0)	2 (66,3) **p_{4-5}=0,0001**	0 (0,0)
1-3 года	3 (50,0) **p_{1-4}=0,0001**	2 (50,0)	1 (50,0)	1 (33,7)	2 (100,0) **p_{4-5}=0,0001**
Старше 3-х лет	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание: % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных по сравнению к общему количеству пациентов в этих группах; p_{1-2} – достоверность различий между общей группой детей и мальчиками; p_{2-3}– достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

ЗФР осложняла течение заболевания вне зависимости от формы и пола ребенка, отставание костного возраста от паспортного выявлялось преимущественно у мальчиков (p=0,0001) и при ЦТ (p=0,0001). Дефицит массы тела в сочетании с ЗФР отмечался у мальчиков при ЦА (p=0,0001), сочетание задержки физического и полового развития наблюдалось при ЦТ (p=0,0001). Соматотропная недостаточность диагностирована у 2-х пациентов (мальчик и девочка с типичной и атипичной формами Ц

соответственно). В целом, нарушения нутритивного статуса чаще сопутствовали течению ЦТ (p=0,0495). Задержка полового развития доминировала у девочек с ЦТ (p=0,0001 и p=0,0468 соответственно) (табл. 29).

Таблица 29

Нарушения нутритивного статуса, физического и полового развития у больных целиакией (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
ЗФР	53 (69,7)	29 (70,7)	24 (68,5)	35 (62,5)	18 (75,0)
Отставание костного возраста **	23 (43,4)	16 (55,2)	7 (29,2) **p_{2-3}=0,0001**	16 (45,7)	7 (21,9) **p_{4-5}=0,0001**
Гипотрофия	14 (18,4)	7 (17,0)	7 (20,0)	11 (19,6)	3 (12,5)
ЗФР +гипотрофия	2 (2,7)	2 (4,9) **p_{2-3}=0,0001**	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (8,3) **p_{4-5}=0,0001**
ЗФР и полового развития	5 (6,5)	2 (4,9)	3 (8,6)	5 (9,6) **p_{4-5}=0,0001**	0 (0,0)
Гипогонадизм	19 (21,6) **p_{1-2}=0,001**	8 (9,1)	11 (25,0) **p_{2-3}=0,0001**	14 (25,0) **p_{4-5}=0,0468**	5 (15,6)
Соматотропная недостаточность	2 (2,7)	1 (2,5)	1 (2,9)	1 (1,9)	1 (4,2)

Примечание: % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных по сравнению к общему количеству пациентов в этих группах; *-% от общего количества больных целиакией; **-% среди детей с ЗФР; p_{1-2} – достоверность различий между общей группой детей и мальчиками; p_{2-3}– достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Развитие аутоиммунных заболеваний у больных Ц можно объяснить появлением аутоантител к компонентам собственных тканей организма (эндомизию, ретикулину, тканевой трансглютаминазе). К аутоиммунным нарушениям предрасполагает увеличение проницаемости СОТК у больных нелеченной Ц, в этом случае антигены легко проникают в собственную пластинку слизистой оболочки кишки. Частота развития тиреопатий АИТ и диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) не зависела от пола и формы заболевания, преобладала 1 степень гиперплазии щитовидной железы. АИТ имел место у 5 детей, ДНЗ – у 42 больных. Функция щитовидной железы

была не нарушена. Под нашим наблюдением находился мальчик с сочетанием ЦТ и сахарного диабета 1 типа (СД 1 типа) (табл. 30).

Таблица 30

Ассоциированные с целиакией заболевания, (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Тиреопатии	47 (53,0)	24 (55,0)	23 (53,0)	37 (66,0)	10 (31,0)
1 степень	41 (87,0)*	21 (88,0)*	20 (87,0)*	34 (92,0)*	7 (70,0)*
2 степень	6 (13,0)*	3 (12,0)*	3 (13,0)*	3 (8,0)*	3 (30,0)*
Сахарный диабет 1 типа	1 (1,2)	1 (2,3) **p_{2-3}=0,0455**	0 (0,0)	1 (1,9) **p_{4-5}=0,0455**	0 (0,0)

Примечание: p - достоверность различий при межгрупповом сравнении больных; % - по отношению к общему количеству детей; *- процент (%) к общему числу пациентов с тиреопатиями; p_{2-3} – достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Характеристика сопряженной патологии органов пищеварительного тракта у больных целиакией

Сопряженная с Ц патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде хронического гастродуоденита (ХГД) несколько чаще наблюдалась среди мальчиков с типичной формой заболевания (p=0,0402) (табл. 31).

Паразитарные инвазии – лямблиоз и описторхоз достоверно чаще регистрировались среди пациентов с типичным симптомокомплексом Ц (p=0,0001), что, вероятно, обусловлено, более глубокими нарушениями целостности кишечного барьера, активности мукозального иммунитета гепатобилиарного тракта, развивающимися при классическом течении Ц. Дисфункция билиарного тракта (ДБТ) также превалировала в этой группе детей (62,7% против 44,4%, p=0,0094).

Умеренная гепатомегалия и незначительные функциональные нарушения печени нередко наблюдаются при Ц [Christl S. U., Muller J. G., 1999]. Морфологическая картина в этих случаях чаще соответствует стеатозу [Cavarallo R., Limauri S., Labanca F. et al., 2000], реже – хроническому гепатиту или даже циррозу [Сабельникова Е.А., 2003]. Появились также сообщения о развитии у 15-21% больных Ц стеатогепатита [Парфенов А.И.,

Сабельникова Е.А., 2003]. Примечательно, что сочетание патологии кишечной трубки с аутоиммунным гепатитом встречалось у детей с атипичной формой Ц (p=0,0004), именно в этой группе по данным ультразвукового исследования (УЗИ) чаще была зарегистрирована гепатомегалия (14,8% против 3,9% при ЦТ, p=0,0001).

При объективном исследовании положительные пузырные симптомы (33,3% при ЦТ и 22,2% при ЦА, p=0,0359) и соответствующие им патологические изменения гепатобилиарного тракта – признаки дисхолии (43,1% среди пациентов с ЦТ против 29,6% при ЦА, p=0,0314), выявленные при инструментальном обследовании, имели место у детей с типичной симптоматикой болезни.

Признаки холецистита (ХЦ) (21,1% среди мальчиков и 7,5% среди девочек, p=0,0006), дисхолии (47,4% против 30%, p=0,0062) и реактивного состояния поджелудочной железы (36,8% по сравнению с 17,5%) по результатам УЗИ чаще выявлялись в группе мальчиков. Дисбактериоз кишечника регистрировался у большинства (88%) пациентов и не зависел от формы Ц и пола ребенка (табл. 31).

Пик регистрации дисбиотических нарушений в виде снижения нормофлоры и повышения содержания условно-патогенных микроорганизмов приходится на грудной возраст и встречается среди 63%-74% пациентов. С возрастом (дети младше 1 года по сравнению с пациентами старше 3-х лет) уменьшается частота выявления дисбиоза кишечника (с 74% до 11,2%, p=0,0001), что связано с соблюдением БГД и параллельно проводимой симптоматической терапией биопрепаратами.

Выявленная патология свидетельствует о полиорганности поражения органов пищеварительного тракта, которую необходимо учитывать в комплексной терапии Ц, наряду с назначением БГД.

Таблица 31

Характеристика поражения желудочно-кишечного тракта у больных целиакией (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Всего	78 (88,6)*	38 (86,4)*	40 (90,9)*	51 (91,1)*	27 (84,4)*
ХГД [1]	62 (79,5)	33 (86,8)	29 (72,5)	44 (86,3) **p_{4-5}=0,0402**	18 (66,7)
Лямблиоз	33 (42,3)	16 (42,1)	17 (42,5)	26 (50,9) **p_{4-5}=0,0001**	7 (25,9)
Описторхоз	7 (8,9)	3 (7,9)	4 (10,0)	7 (13,7) **p_{4-5}=0,0001**	0 (0,0)
ДБТ[2]	44 (56,4)	20 (52,6)	24 (60,0)	32 (62,7) **p_{4-5}=0,0094**	12 (44,4)
Гепатит аутоиммунный	6 (7,7)	3 (7,9)	3 (7,5)	2 (3,9)	4 (14,8) **p_{4-5}=0,0004**
Дисбактериоз кишечника	77 (87,5)	38 (86,3)	39 (88,6)	49 (87,5)	28 (87,5)

Примечание: [1] – хронический гастродуоденит; [2] – дискинезия билиарного тракта; p-достоверность различий при межгрупповом сравнении больных с типичной и атипичной целиакией; *-пациенты с диагнозом, подтвержденным лабораторно-инструментальными методами; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных типичной и атипичной целиакией; p_{2-3}– достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Анализируя особенности состояния ЖКТ среди пациентов с Ц удалось выяснить, что снижение аппетита имели 2/3, а повышение – 10%, лактазную недостаточность – треть пациентов. Жалобы на метеоризм и рвоту предъявляли пациенты с ЦТ (p=0,0001, p=0,0114) (табл. 32).

Таблица 32

Характеристика диспепсических жалоб у детей и подростков, страдающих целиакией (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Аппетит нормальный	18 (20)	9 (20)	9 (20)	11 (20)	7 (22)
Сниженный	63 (72)	32 (73)	31 (71)	41 (73)	22 (69)
Повышенный	7 (8)	3 (7)	4 (9)	4 (7)	3 (9)
Непереносимость молока	31 (35)	15 (34)	16 (36)	20 (36)	11 (34)
Метеоризм	59 (67,0)	30 (68,2)	29 (65,9)	44 (78,6) **p_{4-5}=0,0001**	15 (46,8)
Рвота	10 (11,4)	5 (11,4)	5 (11,4)	8 (14,3) **p_{4-5}=0,0114**	2 (6,3)

Примечание: р- достоверность различий при межгрупповом сравнении больных с типичной и атипичной целиакией; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных типичной и атипичной целиакией; * - частота анализируемого признака в подгруппе; p_{2-3} – достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Наиболее ранняя манифестация (на первом году жизни) абдоминального болевого синдрома зарегистрирована среди мальчиков с типичной формой Ц (р=0,0114; р=0,0001); в дошкольном возрасте абдоминальный дискомфорт встречался преимущественно среди девочек с ЦА (р=0,0291; р=0,0002) (табл. 33). Боль у детей локализовалась, в основном, в мезогастрии (82%); болевой синдром имел монотонный характер при ЦА (р=0,0001), приступообразный при ЦТ (р=0,0001), поздние боли доминировали при типичном симптомокомплексе Ц (р=0,0329). Боль, связанная с актом дефекации, чаще наблюдалась среди пациентов с ЦТ (р=0,0001) (табл. 33).

Нормальная кратность акта дефекации наблюдалась у детей с ЦА (р=0,0001), кратность стула до 10 раз регистрировалась у мальчиков с ЦТ (р=0,0017 и р=0,0001 соответственно), учащение дефекации более 10 раз отмечалось среди девочек (р=0,0001) с ЦТ (р=0,0001). Запоры характерны для девочек с атипичным симптомокомплексом Ц (р=0,0001 и р=0,0127). Патологические характеристики стула такие как зловонный запах, объемный, неустойчивый, «жирный» характер стула, серый цвет были свойственны ЦТ (табл. 34). На фоне соблюдения БГД патологический характер стула длительнее регистрировался среди девочек (р=0,0001) (табл. 34).

Таблица 33

Характеристика абдоминального болевого синдрома у детей с целиакией, (n, %).

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
Группа	1	2	3	4	5
Абдоминальная боль	44 (50,0)	25 (56,8) **p_{2-3}=0,047**	19 (43,2)	33 (58,9) **p_{4-5}=0,0002**	11 (34,4)
Возраст манифестации абдоминального болевого синдрома*					
до 1 года	18 (40,9)	12 (48,0) **p_{2-3}=0,011**	6 (31,5)	16 (48,5) **p_{4-5}=0,0001**	2 (18,2)
1 - 3 года	17 (38,6)	9 (36,0)	8 (42,1)	13 (39,4)	4 (36,4)
3 - 6 лет	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
старше 6 лет	9 (20,5)	4 (16,0)	5 (26,4) **p_{2-3}=0,029**	4 (12,1)	5 (45,4) **p_{4-5}=0,0002**
Локализация боли*					
Эпигастрий	4 (9,0)	3 (12,0)	2 (10,5)	3 (9,0)	2 (18,0)
Пр. подреберье	4 (9,0)	1 (4,0)	2 (10,5)	1 (3,0)	2 (18,0)
Мезогастрий	36 (82,0)	21 (84,0)	15 (79,0)	29 (88,0)	7 (64,0)
Характер болевого синдрома*					
Ноющая боль	24 (54,5)	13 (52,0)	11 (57,8)	15 (45,5)	9 (81,8) **p_{4-5}=0,0001**
Приступообразная боль	20 (45,5)	12 (48,0)	8 (42,2)	18 (54,5) **p_{4-5}=0,0001**	2 (18,2)
Связь болевого синдрома с приемом пищи*					
Голодные боли	1 (2,3)	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (3,0)	0 (0,0)
Ранние боли	7 (15,9)	6 (24,0)	4 (21,0)	5 (15,0)	5 (45,5)
Поздние боли	36 (81,8)	18 (72,0)	15 (79,0)	27 (72,0) p_{4-5}=0,0329	6 (54,5)
Связь боли с дефекацией	15 (34,0)	9 (36,0)	6 (31,6)	13 (39,3) p_{4-5}=0,0001	2 (18,2)

Примечание: p- достоверность различий при межгрупповом сравнении больных с типичной и атипичной целиакией; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных типичной и атипичной целиакией; * - частота анализируемого признака в подгруппе; p_{2-3} – достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Таблица 34

Характеристика стула и акта дефекации у больных целиакией, (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Кратность акта дефекации					
1-2 раза/сутки	51 (58,0)	23 (52,3)	28 (63,6)	23 (41,1)	28 (87,5) **p_{4-5}=0,0001**
3-5 раз/сутки	23 (26,1)	15 (34,1) **p_{2-3}=0,0017**	8 (18,2)	19 (33,9) **p_{4-5}=0,0001**	4 (12,5)
5-10 раз/сутки	11 (11,4)	6 (13,6)	5 (11,4)	11 (19,6) **p_{4-5}=0,0001**	0 (0,0)
Более 10 раз/сут	3 (3,5)	0 (0,0)	3 (6,8) **p_{2-3}=0,0001**	3 (5,4) **p_{4-5}=0,0001**	0 (0,0)
Хронические запоры	16 (18,2)	10 (2,3)	6 (13,6) **p_{2-3}=0,0001**	8 (14,3)	8 (25,0) p_{4-5}=0,0127
Объемный характер стула	55 (62,5)	32 (70,5) **p_{2-3}=0,0154**	23 (52,3)	47 (83,9) **p_{4-5}=0,0001**	8 (25,0)
Неустойчивый стул	45 (51,2)	23 (52,3)	22 (50,0)	41 (73,2) **p_{4-5}=0,0001**	4 (12,5)
Зловонный запах стула	63 (71,6)	32 (72,3)	31 (70,5)	54 (96,4) **p_{4-5}=0,0001**	9 (28,1)
«жирный» стул	63 (71,6)	32 (72,3)	31 (70,5)	53 (94,6) **p_{4-5}=0,0001**	10 (31,3)
Серый цвет стула	47 (53,4)	23 (52,3)	24 (54,5)	41 (73,2) **p_{4-5}=0,0001**	6 (18,6)
Динамика характера стула на фоне соблюдения БГД					
Нормальный	43 (48,9)	27 (61,4)	16 (36,4)	27 (48,2)	16 (50,0)
Патологический	45 (51,1)	17 (38,6)	28 (63,6) **p_{2-3}=0,0001**	29 (51,8)	16 (50,0)

Примечание: p - достоверность различий при межгрупповом сравнении больных; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных; * - частота анализируемого признака в подгруппе; p_{2-3} – достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Выраженность синдрома мальдигестии оценивали по данным копроскопии. Стеаторея 1 типа имела место у 2/3 пациентов, с преобладанием при ЦТ (p=0,0138), нарушение амило- и протеолитической активности зарегистрировано с одинаковой частотой в анализируемых группах (табл. 35).

Таблица 35

Характеристика синдрома мальдигестии по данным копроскопии у детей и подростков больных целиакией (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Стеаторея 1 типа	55 (62,5)	28 (63,6)	27 (61,4)	39 (69,4) **p_{4-5}=0,0138**	16 (50,0)
Стеаторея смешанного типа	30 (34)	14 (31,8)	16 (36,4)	17 (30,4)	13 (40,6) p_{4-5}=0,0649
Амилорея	54 (61,4)	28 (63,6)	26 (59,1)	35 (62,5)	19 (59,4)
Креаторея	8 (9,1)	3 (6,8)	5 (11,4)	4 (7,1)	4 (12,5)

Примечание: p - достоверность различий при межгрупповом сравнении больных; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Аутоиммунные процессы, развивающиеся при Ц, и нарушения пищеварительно-транспортной функции тонкой кишки оказывают влияние и на желудок. Всем пациентам с целью подтверждения диагноза была проведена фиброгастродуоденоскопия с биопсией и морфометрией.

В результате проведенного эндоскопического исследования установлено, что изолированное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) доминировало среди мальчиков (p=0,0020 и p=0,0001), картина субатрофического гастрита и дуоденита выявлена у девочек с ЦТ (p=0,0001), сочетанное поражение желудка и ДПК, а также картина гиперпластического гастрита чаще выявлялась среди мальчиков при ЦТ (p=0,0485; p=0,0001) (табл. 36).

Таблица 36

Характеристика патологических изменений ЖКТ, выявленных при проведении ФГДС у детей и подростков с целиакией (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипична я, (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Гастрит	37 (42,1)	23 (52,3) **p_{2-3}=0,0020**	14 (31,8)	23 (41,1)	14 (43,8)
экссудативно-эритематозный*	32 (86,5)	20 (86,9)	12 (85,8)	20 (86,9)	12 (85,7)
Субатрофический*	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (7,1) **p_{2-3}=0,0001**	1 (4,4) **p_{4-5}=0,0001**	0 (0,0)
Гиперпластический	4 (10,8)	3 (13,1)	1 (7,1)	2 (8,7)	2 (14,3)
Дуоденит	47 (53,4)	26 (59,1) **p_{2-3}=0,0001**	21 (23,9)	31 (35,2)	16 (50,0) **p_{4-5}=0,021**
экссудативно-эритематозный*	44 (93,5)	25 (96,2)	19 (90,5)	29 (93,6)	15 (93,8)
Субатрофический*	2 (4,4) **p_{1-2}=0,000**	0 (0,0)	2 (9,5) **p_{2-3}=0,0001**	1 (3,2)	1 (6,2)
Гиперпластический *	1 (2,1)	1 (3,8) **p_{2-3}=0,0001**	0 (0,0)	1 (3,2) **p_{4-5}=0,0001**	0 (0,0)
Гастродуоденит	33 (37,5)	19 (43,2) **p_{2-3}=0,0485**	14 (31,8)	19 (33,9)	14 (43,8)

Примечание: p - достоверность различий при межгрупповом сравнении больных; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных; *- процент (%) к общему числу пациентов с гастритом и дуоденитом; p_{2-3}– достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Анализ морфометрических критериев СОТК показал, что минимальные патологические изменения, соответствующие 0-I стадии по классификации Marsh M.N., характеризуют течение ЦА (p=0,0455, p=0,0001), собственно атрофические изменения в сочетании с гиперплазией криптального отдела (стадии II-IIIA-IIIB) зарегистрированы при ЦТ (p=0,0004, p=0,0001, p=0,0412) (табл. 37). Кроме того, 0 и I стадии были обусловлены тем, что части детей безглютеновая диета была назначена без проведения биопсии и морфометрии.

Таблица 37

Характеристика состояния слизистой оболочки тонкого кишечника по данным морфометрии у детей и подростков больных целиакией (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Марш 0	3 (3,4)	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (1,8)	2 (6,3) **p_{4-5}=0,0455**
Марш I	30 (34,1)	11 (25,0)	19 (43,2) **p_{2-3}=0,002**	12 (21,4)	18 (56,3) **p_{4-5}=0,001**
Марш II	8 (9,1)	5 (11,4)	3 (6,8)	7 (12,5) **p_{4-5}=0,004**	1 (3,0)
Марш IIIA	25 (28,4)	15 (34,1) **p_{2-3}=0,023**	10 (22,2)	20 (35,7) **p_{4-5}=0,001**	5 (15,6)
Марш IIIB	22 (25,0)	11 (25,0)	11 (25,0)	16 (28,6) **p_{4-5}=0,041**	6 (18,8)

Примечание: p - достоверность различий при межгрупповом сравнении больных; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных; p_{2-3}– достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Морфометрия, проведенная с целью постановки диагноза, а также в динамике на фоне патогенетической терапии, продемонстрировала, что наиболее активный иммунопатологический процесс разворачивается на СОТК у пациентов с типичным симптомокомплексом заболевания, о чем свидетельствуют минимальная толщина СОТК, высота ворсинок, максимальная глубина крипт по сравнению с другими группами (табл. 38), что согласуется с данными литературы. В свою очередь, у пациентов с ЦА на фоне соблюдения БГД быстрее нормализуется цитоархитектоника СОТК – через год после лечения среди детей с ЦА зарегистрировано достоверное увеличение высоты ворсинок (p=0,0001), уменьшение глубины крипт (p=0,0001), снижение интенсивности лимфоплазмоцитарной инфильтрации (p=0,0487) (табл. 38).

Таблица 38

Характеристика состояния слизистой оболочки тонкого кишечника по данным морфометрии у детей и подростков больных целиакией на фоне терапии (n, %), (X±m)

Показатели		Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
		1	2	3	4	5
Толщина СОТК (мкм)	1	538,11±62,091	533,7± 51,54	542,52±71,44	521,78± 64,4	566,69±46,22
	2	558,35±49,68	555,91± 48,48	562,79±51,02	545,31± 47,06	581,19±46,39
Высота ворсинок (мкм)	1	285,05±123,37 **p_{1-5}=0,0010**	271,45± 110,04	298,64±135,29	221,12± 85,71 **p_{4-5}=0,0010**	396,94±96,81
	2	351,42±118,14 **p_{1-5}=0,0010**	341,05± 111,54	361,79±124,79	304,81± 99,83 **p_{4-5}=0,0010**	433,0±103,39
Глубина крипт (мкм)	1	250,43±100,68	257,68± 98,62	243,18±103,32	296,52± 80,8 **p_{4-5}=0,0070**	169,78±79,37
	2	209,16±94,88 **p_{1-5}=0,0010**	215,05± 93,31	203,27±97,14	242,29± 89,4 **p_{4-5}=0,0010**	151,19±74,95
МЭЛ (%)	1	57,02±11,51	59,05± 13,15	55,0±9,32	60,54± 11,79	50,88±7,98
	2	45,02±16,94	47,75± 16,96	42,29±16,66	49,79± 16,57 **p_{4-5}=0,0480**	36,69±14,32
ворсинка/ крипта	1	1,67±0,15	1,52±0,2	1,83±0,23	0,94±0,11	2,24±0,17
	2	2,49±0,21	2,28±0,27	2,7±0,32	1,77±0,21	2,99±0,23

Примечание: 1 – показатели до лечения; 2 – показатели после лечения; p - достоверность различий до и после лечения; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных; P_{1-5} – достоверность различий между общей группой и атипичной целиакией; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Показано, что концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, p=0,008; ФНО-α, p=0,001) увеличивается по мере усугубления нарушений цитоархитектоники слизистой оболочки тонкого кишечника (СОТК), напротив, содержание противовоспалительных медиаторов снижается параллельно усилению атрофических изменений на СОТК (табл. 39). Таким образом, медиаторы цитокинового каскада вносят вклад в развитие патологических изменений на СОТК.

Таблица 39

Характеристика состояния слизистой оболочки тонкого кишечника у больных целиакией в зависимости от уровня цитокинов в сыворотке крови, Me (Q1-Q3)

Показатели	Марш 0, (n=1)	Марш I, (n=30)	Марш II, (n=8)	МаршIIIA, (n=25)	МаршIIIB, (n=22)	p
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1β	57,77 (57,77-57,77)	253,0 (87,19-391,0)	209,2 (124,7-294,0)	297,9 (143,5-311,0)	342,13 (155,8-539,0)	p_{1-5}=0,008
ИЛ-4	33,66 (33,66-33,66)	67,3 (1,83-88,6)	14,0 (0,26-524,8)	2,4 (0,57-79,0)	0,61 (0,16-47,0)	p_{1-5}=0,031
ИЛ-10	732,0 (732,0-732,0)	311,0 (88,67-654,8)	177,0 (14,07-318,51)	118,0 (17,0-595,0)	13,07 (2,62-77,0)	p_{1-5}=0,017
ФНО-α	2,32 (2,32-2,32)	29,4 (15,2-322,9)	49,82 (17,4-146,0)	62,0 (32,0-162,0)	87,02 (26,05-217,5)	p_{1-5}=0,034
ИНФ-γ	67,1 (67,1-67,1)	45,87 (4,15-50,29)	36,21 (0,20-55,03)	13,8 (1,38-118,0)	5,76 (0,34-47,7)	p_{1-5}=0,029
ИЛ-1РА	664,0 (664,0-664,0)	173,0 (24,0-444,09)	121,0 (61,09-269,0)	45,0 (33,99-121,0)	37,2 (31,2-97,0)	p_{1-5}=0,001

Примечание: p_{1-5}- достоверность различий при межгрупповом сравнении больных с Марш 0 и Марш IIIB гистологической картиной.

Характеристика сопутствующей патологии у больных целиакией.

Проанализировав данные анамнеза, было выявлено, что симптомы перинатальной энцефалопатии чаще встречались при ЦА (78,1% против 57,1% при ЦТ, p=0,0106) (табл. 40). Среди пациентов с Ц к часто болеющим можно отнести 22,7% детей (количество эпизодов респираторной инфекции более 6-7 в течение последнего года). Распространенность транзиторного вторичного иммунодефицитного состояния не зависела от пола ребенка и формы заболевания, колебалась от 20,5% и 25% (мальчики и девочки) и 19,6% при ЦТ против 28,1% у детей с ЦА (p=0,1025).

Изменения психо-эмоционального статуса в виде агрессивности наблюдалось у детей с ЦТ (p=0,001), жалобы на головную боль чаще предъявляли дети с ЦА (p=0,0545), цефалгия, агрессивность и раздражительность были характерны для девочек (p=0,0455, p=0,0003, p=0,0049) (табл. 40).

Таблица 40

Психо-эмоциональный и вегетативный статус детей и подростков с целиакией (n, %)

Показатели	Общая группа (n=88), (%)	Мальчики, (n=44), (%)	Девочки, (n=44), (%)	Целиакия типичная, (n=56), (%)	Целиакия атипичная, (n=32), (%)
	1	2	3	4	5
Агрессивность	7 (15,5)	3 (12,0)	4 (20,0) **p_{2-3}=0,0455**	7 (20,0) **p_{4-5}=0,001**	0 (0,0)
Головная боль	22 (48,9)	7 (35,0)	15 (60,0) **p_{2-3}=0,0003**	16 (45,7)	6 (60,0) p_{4-5}=0,0545
Раздражитель-ность	16 (35,6)	7 (28,0)	9 (45,0) **p_{2-3}=0,0049**	12 (34,3)	4 (40,0)
Всего	45 (51,2)	25 (56,8)	20 (45,5)	35 (62,5) **p_{4-5}=0,001**	10 (31,3)

Примечание: p - достоверность различий при межгрупповом сравнении больных; % - по отношению к количеству анализируемого признака внутри групп больных; p_{2-3} – достоверность различий между мальчиками и девочками; p_{4-5} – достоверность различий между целиакией типичной и атипичной.

Резюме

Таким образом, среди наблюдаемых пациентов часто регистрируется дефицитные состояния, такие как анемия (67%), ЗФР (63%), нарушение МПКТ (25%). Обращает на себя внимание высокая распространенность

патологии желудочно-кишечного тракта у больных целиакией (89%). Хронический гатродуоденит выявлен у 80% детей, паразитарные инвазии (лямблиоз, описторхоз) диагностированы у половины пациентов, дисфункция билиарного тракта была характерна для 60% пациентов. Вовлечение печени в патологический процесс зарегистрировано у 8% детей. Таким образом, в основе повреждения печени при Ц лежат аутоиммунные механизмы, что подтверждается данными серологических исследований [Berasain S., Betes M., Panizo A., 2000]. Активное выявление Ц у больных с патологией печени и своевременное установление аутоиммунного поражения печени у больных Ц способствует повышению эффективности терапии. Выраженные атрофические изменения слизистой оболочки тонкого кишечника выявлены у больных с типичной формой Ц, что клинически соответствовало тяжелой мальабсорбции.

История болезни пациента с целиакией

Пациент А., 13 лет, обратился к гастроэнтерологу 14.02.2006 с жалобами на снижение аппетита, низкие прибавки массы, боли в ногах, облысение.

Из анамнеза жизни удалось выяснить, что ребенок от 3 беременности 1-х родов (предыдущие беременности закончились абортами), роды срочные, масса при рождении 3,4 кг, рост 52 см, закричал сразу, выписан на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. На естественном вскармливании до 3-х месяцев, затем кормили смесью «Малютка», прикормы введены в возрасте 6-ти месяцев (манная и овсяная каши), с 8 месяцев у мальчика появились запоры (стул 1 раз в 72–96 часов, периодически после стимуляции), отмечалось позднее прорезывание зубов (9 месяцев), в возрасте 1,5 лет выявлена анемия (уровень гемоглобина снижен до 95 г/л), по поводу которой периодически получал препараты железа длительными курсами (2-3 месяца), однако при отмене ферротерапии уровень гемоглобина снова снижался, т.е. имела место рефрактерная к терапии анемия. Далее мальчик рос и развивался соответственно возрасту, часто болел

респираторными инфекциями (7-8 раз в течение года), наблюдался дефицит массы тела, который не был замечен по данным амбулаторной карты. В возрасте 10-ти лет у ребенка возникла тотальная алопеция. Обследован у дерматолога – генез алопеции остался неуточненным. К 13-ти годам с задержкой физического развития обратился к эндокринологу и был направлен к гастроэнтерологу по поводу хронического запора. Серологическое тестирование на антителоносительство к глютену оказалось позитивным (АГА IgA 362 ед/мл, АГА IgG 185 ед/мл, при норме до 25 ед/мл). Данные эзофагогастродуоденоскопии: антральный гастрит, бульбит, дуоденит (биопсия взята из постбульбарного отдела ДПК). Данные морфологического исследования: поверхность слизистой оболочки сглажена, выстлана уплощенным эпителием с выраженными дистрофическими изменениями, обильно инфильтрирована МЭЛ. Ворсинки уплощены, крипты глубокие, резко уменьшено количество бокаловидных клеток. Собственная пластинка СОТК обильно инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. Заключение: картина гиперрегенераторной атрофии СОТК, которая при наличии клинической симптоматики может соответствовать диагнозу Ц. По результатам HLA-типирования: обнаружены маркеры, отвечающие за наследственную предрасположенность к целиакии: DQA1*501*501 и DQB1*201*301.

На момент осмотра состояние удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. Кожа чистая, бледноватая без трофических нарушений. Тотальная аллопеция. Видимые слизистые оболочки влажные блестящие. Язык розового цвета, на 2/3 обложен бело-желтым налетом. Подкожно–жировой слой развит слабо, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке сердца. Живот незначительно вздут, при пальпации мягкий незначительно болезненный в пилородуоденальной зоне и собственно эпигастральной области. Нижний край печени выступает из подреберья +2 см., острый плотноэластичный,

безболезненный, селезенка и почки не пальпируются. Стул 1 раз в 78–96 часов самостоятельный, зловонный. Рост 148 см, масса 33 кг. В анализе крови сохранялась анемия 1 степени (уровень гемоглобина 101 г/л), в биохимическом анализе крови зарегистрирован низкий уровень кальция и фосфора (1,9 ммоль/л и 1,55 ммоль/л соответственно), в копрограмме стеаторея 1 типа (нейтральный жир «+++»), по данным денситометрии – снижение МПКТ.

На основании результатов морфологического исследования тонкого кишечника, наличия специфического антителоносительства и энтерального синдрома установлен диагноз Ц и назначена БГД, а также симтоматическая терапия: ферменты - креон 10000, препараты кальция, дополнительное энтеральное питание смесью «Нутризон». В динамике на фоне терапии улучшились показатели физического развития, алопеция сохранялась, регулярным стало опорожнение кишечника – 1 раз в день, исчезла стеаторея, произошла нормализация гемоглобина и показателей фосфорно–кальциевого обмена как по результатам биохимического анализа крови, так и по данным денситометрии, через год уменьшилась активность антигенспецифического антителоносительства (АГА IgA 44,5 ед/мл, АГА IgG 77,8 ед/мл, норма до 25 ед/мл), морфологическое исследование, проведенное через год, не обнаружило атрофии ворсинок и гиперплазии крипт, однако сохранялась обильная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки СОТК. При беседе с пациентом удалось выяснить, что он продолжает употреблять в пищу продукты, содержащие «скрытый глютен», чем и объяснялся высокий титр антигенспецифических антител, а также сохраняющийся активный аутоиммунный процесс на СОТК в виде обильной лимфоплазмоцитарной инфильтрации. После посещения занятий в «Школе управления Целиакией», мальчик стал строго контролировать диету, в результате в феврале 2008 г. уровень антител к глютену стал нормальным (АГА IgA 11,3 ед/мл, АГА IgG 15,6 ед/мл, норма до 25 ед/мл),

нормализовалась морфологическая картина СОТК, однако сохранялась тотальная алопеция, дефицит массы на фактический рост составил 7 кг.

Таким образом, продемонстрированный клинический случай свидетельствует не только о сохраняющихся проблемах своевременной диагностики Ц среди детей, но показывает, что запоздалая диагностика, низкий уровень мотивации на соблюдение БГД способствуют длительному персистированию патологических симптомов и препятствуют регрессу осложнений Ц, в частности аутоиммунной алопеции.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЦЕЛИАКИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1. Цитокиновый статус у больных целиакией

Цитокиновый профиль изучен у 78 больных целиакией. Результаты исследования (табл. 41) показали, что для пациентов с Ц характерно высокое содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИНФ-γ и ФНО-α (p=0,0001) по сравнению с группой контроля. Параллельно отмечено повышение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-1РА и ИЛ-4 (p=0,0001).

Проведенный анализ содержания концентрации цитокинов в зависимости от формы заболевания позволил выявить следующие особенности. Высокая активность ФНО-α связана с типичной формой заболевания (p=0,0007). Полученные результаты объясняют более яркие клинические проявления, а также выраженные нарушения цитоархитектоники СОТК у пациентов с ЦТ, по сравнению с детьми, страдающими атипичной формой заболевания.

Содержание противовоспалительных цитокинов ИЛ-1РА и ИЛ-4 было максимальным у пациентов с ЦА (p=0,0001) (табл. 41). В свою очередь, повышение уровня ИЛ-4 у детей с ЦА свидетельствовало о Th-2 направленности иммунного ответа, что определило высокую частоту аллергических реакций у данного контингента больных. Высокий уровень противовоспалительных цитокинов, выявленный у больных ЦА, оказывает протективную роль, снижая активность провоспалительных цитокинов в стенке кишечника.

На фоне соблюдения БГД концентрация выше перечисленных цитокинов снижалась, что связано со стиханием активности аутоиммунного воспалительного процесса (табл. 42-43). В свою очередь, в процессе лечения при атипичной Ц активность ИЛ-10 возрастала в большей степени (p=0,0001), чем при ЦТ, что, возможно, является результатом компенсаторной реакции, направленной на подавление воспаления.

Таблица 41

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови у детей с целиакией до лечения, Me (Q1-Q3)

Показатель	Контроль, (n=20)	Общая группа, (n=78)	Целиакия типичная, (n=53)	Целиакия атипичная, (n=25)
Группа	1	2	3	4
ИЛ-1β (пкг/мл)	13,09±4,34 (1,24-15,91) **$p_{1-2,3,4}$=0,0001**	247,8* (109,08-391,3)	277,7** (99,39-409,0) p_{3-4}=0,0059	233,99*** (118,0-311,0)
ИЛ-1РА (пкг/мл)	12,72±1,72 (10,85-13,04) **$p_{1-2,3,4}$=0,0001**	83,49* (14,06-300,0)	67,51** (13,54-262,1)	142,0*** (39,7-515,11) **p_{3-4}=0,0001**
ИЛ-10 (пкг/мл)	10,05±3,51 (0,01-11,41) $p_{1-2,3,4}$=1,0	12,09* (0,58-214,9)	10,88** (0,58-214,9)	13,08*** (0,98-150,0)
ИЛ-4 (пкг/мл)	5,15±2,72 (0,11-5,97) **p_{1-4}=0,0001**	4,08* (0,23-113,7)	2,02** (0,18-113,7)	33,19*** (0,35-103,7) **p_{3-4}=0,0001**
ИНФ-γ (пкг/мл)	50,87±0,39 (50,25-52,46) **$p_{1-2,3,4}$=0,0001**	18,15* (0,56-50,07)	17,7** (0,55-50,07)	14,77*** (0,52-49,71)
ФНО-α (пкг/мл)	35,37±21,71 (22,93-50,85) **$p_{1-2,3}$=0,0308**	49,03* (16,9-139,5)	49,8** (16,9-272,9) **p_{3-4}=0,0007**	27,56*** (15,2-109,0)

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

Таблица 42

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови у детей с целиакией после лечения, Me (Q1-Q3)

Показатель	Контроль, (n=20)	Общая группа, (n=78)	Целиакия типичная, (n=53)	Целиакия атипичная, (n=25)
Группа	1	2	3	4
ИЛ-1β (пкг/мл)	13,09±4,34 (1,24-15,91) **$p_{1-2,3,4}$=0,0001**	0,50 (0,19-56,33)	0,58 (0,27-45,56)	0,39 (0,19-43,25)
ИЛ-1РА (пкг/мл)	12,72±1,72 (10,85-13,04) **$p_{1-2,3,4}$=0,0001**	13,93 (0,67-75,0)	13,27 (0,33-75,01)	14,05 (1,01-53,74)
ИЛ-10 (пкг/мл)	10,05±3,51 (0,01-11,41) $p_{1-2,3,4}$=1,0	192,15 (68,77-773,8)	32,01 (65,93-648,6)	130,8 (70,13-779,5) **p_{3-4}=0,0001**
ИЛ-4 (пкг/мл)	5,15±2,72 (0,11-5,97) **p_{1-4}=0,0001**	0,38 (0,17-21,86)	0,32 (0,16-12,05)	0,72 (0,21-21,86)
ИНФ-γ (пкг/мл)	50,87±0,39 (50,25-52,46) **$p_{1-2,3,4}$=0,0001**	0,08 (0,05-10,71)	0,08 (0,05-7,56)	0,14 (0,06-13,21)
ФНО-α (пкг/мл)	35,37±21,71 (22,93-50,85) **$p_{1-2,3}$=0,0308**	24,03 (0,56-125,0)	31,19 (0,82-233,8) **p**=0,0028**	1,2 (0,26-60,13)

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

Анализируя содержание цитокинов у детей с Ц в зависимости от пола выявлены следующие особенности (табл. 43). Содержание ИЛ-1β оказалось выше среди девочек, по сравнению с мальчиками (p=0,0297), напротив, активность его антагониста более выражена среди мальчиков (p=0,0489). Концентрация ФНО-α была максимальной также у лиц женского пола и на фоне соблюдения БГД увеличивалась (p=0,0001).

В дальнейшем был проведен анализ цитокинового статуса в зависимости от пола пациентов и формы Ц (табл. 44-45). Уровень ИЛ-1β был самым высоким среди мальчиков с типичной формой заболевания (p=0,0001) по сравнению с девочками, а при атипичной Ц у девочек (p=0,0007) по сравнению с мальчиками. Девочки с типичным симптомокомплексом заболевания имели максимальные показатели ИНФ-γ (p=0,0001) (табл. 44, 45). Уровень ФНО-α имел тенденцию к повышению среди девочек с ЦТ, и в процессе лечения его активность значительно возрастала (p=0,0001) (табл. 44). Активность ИЛ-1РА была наиболее выражена у девочек с ЦА (p=0,0001). На фоне лечения в группе мальчиков с ЦА зарегистрирован максимальный уровень ИЛ-10 (p=0,0001) (табл. 45).

Таким образом, поддержание активности воспалительного процесса при типичной и атипичной формах заболевания у мальчиков и девочек вызвано различными цитокинами. Для девочек с Ц характерны выраженные изменения цитокинового профиля, отражающий активный воспалительный процесс, недостаточно корригирующийся назначением диеты.

Таблица 43

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови у детей с целиакией в зависимости от пола, Me (Q1-Q3)

Показатель		Контроль, (n=20)	Мальчики, (n=42)	Девочки, (n=36)
		1	2	3
ИЛ-1β (пкг/мл)	До лечения	13,09±4,34 (1,24-15,91) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	214,05** (109,08-351,89)	247,02*** (134,0-419,0) **p_{2-3}=0,0297**
	После лечения		0,79 (0,21-67,34)	0,41 (0,22-12,01)
ИЛ-1РА (пкг/мл)	До лечения	12,72±1,72 (10,85-13,04) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	83,49** (14,75-296,3) **p_{2-3}=0,0489**	66,25*** (14,04-219,4)
	После лечения		13,68 (0,27-68,01)	14,47 (0,67-66,78)
ИЛ-10 (пкг/мл)	До лечения	10,05±3,51 (0,01-11,41) $p_{1-2,3}$=1,0	13,58** (1,84-180,6)	8,52*** (0,34-318,51)
	После лечения		159,45 (68,09-648,6)	189,45 (64,66-776,8)
ИЛ-4 (пкг/мл)	До лечения	5,15±2,72 (0,11-5,97) p_{1-3}=1,0	5,86** (0,34-113,01)	3,25*** (0,15-116,66)
	После лечения		0,34 (0,19-21,86)	0,46 (0,16-12,05)
ИНФ-γ (пкг/мл)	До лечения	50,87±0,39 (50,25-52,46) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	17,02** (0,52-50,14)	15,2*** (0,56-49,64)
	После лечения		0,12 (0,06-10,71)	0,08 (0,05-3,59)
ФНО-α (пкг/мл)	До лечения	35,37±21,71 (22,93-50,85) p_{1-2}=0,0308	38,69** (15,58-89,09)	56,25 (19,1-353,03) **p_{1-3}=0,0019**
	После лечения		6,61 (0,26-50,0)	75,5 (5,12-239,05) **p***=0,0189**

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

Таблица 44

Содержание цитокинов сыворотки крови у детей с типичной целиакией в зависимости от пола, Me (Q1-Q3)

Показатель		Контроль, (n=20)	Мальчики, (n=27)	Девочки, (n=26)
		1	2	3
ИЛ-1β (пкг/мл)	До лечения	13,09±4,34 (1,24-15,91) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	307,6** (128,9-399,5) **p_{2-3}=0,0001**	233,86*** (75,4-478,45)
	После лечения		0,87 (0,34-231,2)	0,34 (0,23-0,90)
ИЛ-1РА (пкг/мл)	До лечения	12,72±1,72 (10,85-13,0) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	87,12** (14,24-288,5) **p_{2-3}=0,0001**	37,29*** (8,26-160,55)
	После лечения		13,86 (0,24-85,05)	11,62 (0,61-37,87)
ИЛ-10 (пкг/мл)	До лечения	10,05±3,51 (0,01-11,41) $p_{1-2,3}$=1,0	6,48** (0,62-88,67)	143,5*** (0,28-360,57) **p_{1-3}=0,0001**
	После лечения		135,00 (63,93-597,7)	283,35 (69,1-854,45) **p_{2-3}=0,0001**
ИЛ-4 (пкг/мл)	До лечения	5,15±2,72 (0,11-5,97) p_{1-3}=0,1	3,78** (0,23-113,7) p_{2-3}=0,2482	1,84*** (0,16-117,16)
	После лечения		0,32 (0,17-23,05)	0,33 (0,16-2,73)
ИНФ-γ (пкг/мл)	До лечения	50,87±0,39 (50,25-52,0) **$p_{1-2,3}$=0,0001** **p_{1-3}=0,0147**	16,33** (0,35-49,36)	35,34*** (0,68-50,69) **p_{2-3}=0,0001**
	После лечения		0,08 (0,05-7,73)	0,07 (0,05-2,69)
ФНО-α (пкг/мл)	До лечения	35,37±21,71 (22,0-50,0) **p_{1-2}=0,0308**	48,23** (16,5-89,09)	56,25*** (18,3-603,37)
	После лечения		12,14 (0,33-43,11)	124,26 (23,1-269,05)

Примечание: p - достоверность различий при межгрупповом сравнении больных; $p_{1-2,3}$ – достоверность различий между группой контроля с общей группой, мальчиками и девочками; p_{2-3} – достоверность различий между мальчиками и девочками; ** - достоверность различий (p=0,0001) в группе мальчиков с типичной целиакией до назначения БГД и в динамике через год; *** - достоверность различий (p=0,0001) в группе девочек с типичной целиакией до назначения БГД и в динамикс через год.

Таблица 45

Содержание цитокинов сыворотки крови у детей с атипичной целиакией в зависимости от пола, Me (Q1-Q3)

Показатель		Контроль, (n=20)	Мальчики, (n=15)	Девочки, (n=10)
		1	2	3
ИЛ-1β (пкг/мл)	До лечения	13,09±4,34 (1,24-15,91) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	211,1** (10,11-284,00)	263,2*** (173,4-322,1) **p_{2-3}=0,0007**
	После лечения		0,34 (0,19-0,92)	0,79 (0,22-56,33)
ИЛ-1РА (пкг/мл)	До лечения	12,72±1,72 (10,85-13,04) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	79,00** (14,75-515,11)	180,7*** (61,0-756,21) **p_{2-3}=0,0001**
	После лечения		13,63 (0,41-43,63)	40,82 (11,45-154,0)
ИЛ-10 (пкг/мл)	До лечения	10,05±3,51 (0,01-11,41) $p_{1-2,3}$=1,0	15,53 (7,40-507,00) **p_{2-3}=0,0001**	0,80 (0,56-17,00)
	После лечения		495,4 (70,13-842,9) **p_{2-3}=0,0001**	111,5 (55,11-595,6)
ИЛ-4	До лечения	5,15±2,72 (0,11-5,97) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	33,19** (0,41-103,7)	42,31*** (0,02-116,67)
	После лечения		0,37 (0,21-21,86)	1,8 (0,16-54,77)
ИНФ-γ	До лечения	50,87±0,39 (50,25-52,46) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	20,04** (0,52-55,78)	13,94*** (0,52-18,6)
	После лечения		0,14 (0,06-22,73)	0,16 (0,05-11,63)
ФНО-α	До лечения	35,37±21,71 (22,93-50,85) **p_{1-2}=0,0308**	27,08** (13,04-109,00)	51,36***. (19,3-158,9) **p_{2-3}=0,0001**
	После лечения		0,82 (0,19-60,13)	3,16 (0,56-80,19)

Примечание: p - достоверность различий при межгрупповом сравнении больных; $p_{1-2,3}$ – достоверность различий между группой контроля с общей группой, мальчиками и девочками; p_{2-3} – достоверность различий между мальчиками и девочками; ** - достоверность различий (p=0,0001) в группе мальчиков с атипичной целиакией до назначения БГД и в динамике через год; *** - достоверность различий (p=0,0001) в группе девочек с атипичной целиакией до назначения БГД и в динамике через год.

4.2. Влияние возраста больных целиакией на цитокиновый статус

Проанализировано влияние возраста пациентов с Ц на состояние цитокинового статуса (табл. 46-49). Уровень ИЛ-1 β был значительно

повышен у всех пациентов до назначения БГД, пик концентрации данного медиатора воспаления выявлен в группе больных начиная с 3-х летнего возраста и до 16-ти лет, среди подростков старше 16-ти летнего возраста его значения уменьшаются (p=0,0001) (табл. 46). Через год от начала соблюдения БГД содержание этого провоспалительного цитокина нормализовалось у всех пациентов вне зависимости от возраста (p=0,0001) (табл. 47).

Выраженная активность ФНО-α выявлена у пациентов до 6-ти лет (p=0,0001), в старшем возрасте она снижается до нормальных значений (p=0,0001) (табл. 46). Примечательно, что содержание мощного провоспалительного цитокина ФНО-α у детей младшей возрастной группы (до 3-х лет) не изменялось на фоне лечения, оставаясь высоким, и достоверно отличалось от показателей группы сравнения (p=0,0001), что сочетается с трудностями достижения компенсации Ц среди данного контингента больных (табл. 47).

Таким образом, у детей с Ц максимальная активность хронического воспалительного процесса приходится на период с 3-х до 16 лет, с возрастом она уменьшается, о чем свидетельствует снижение концентрации провоспалительных цитокинов среди пациентов старшего возраста, что, вероятно, связано с особенностями иммунного ответа на введение глютена, а также физиологическими особенностями в связи со становлением иммунного ответа в старшем возрасте. В настоящее время известно, что с возрастом уменьшается активность иммунного реагирования в ответ на поступление в организм глютенсодержащих продуктов [Cook H.B. et al., 2000]. После 6-ти лет чаще диагностируется атипичная форма заболевания.

Таблица 46

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в зависимости от возраста ребенка до лечения, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	Возраст больных целиакией (n=78)				Контроль, (n=20) (пкг/мл)	p
	До 3-х лет, n=28	С 3-х до 6 лет, n=13	С 6 лет до 16 лет, n=29	Старше 16 лет, n=8		
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1 β	173,4 (51,59 – 335,19)	274,5 (233,0 – 391,3)	284,0 (128,9 – 399,5)	237,6 (7,57 – 434,99)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**$p_{5-1,2,3,4}$=0,0001** **$p_{1-2,3,4}$=0,0001** **p_{3-4}=0,0036**
ФНО-α	65,31 (20,2 – 583,4)	112,0 (16,3 – 353,0)	25,61 (16,5 – 60,91)	32,14 (16,37 – 55,0)	35,37±21,71 (22,9-50,85)	**$p_{1,2-5}$=0,0001** **$p_{1,2-3,4}$=0,0001**

Примечание: $p_{5-1,2,3,4}$ – достоверность различия показателей между группами детей всех возрастных категорий по сравнению с контролем; $p_{1-2,3,4}$ – достоверность различия показателей между группой детей до 3-х лет с остальными возрастными группами; p_{3-4} – достоверность различия показателей между группой с 6 до 16 лет с группой детей старше 16 лет; $p_{1,2-3,4}$ – достоверность различия показателей между детьми младше и старше 6-ти лет; $p_{1,2-5}$ – достоверность различия показателей между группами детей до 6-ти лет и контрольной группой.

Таблица 47

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в зависимости от возраста ребенка после лечения, Me (Q1-Q3)

Показатель пкг/мл	Возраст больных целиакией (n=78)				Контроль, (n=20) (пкг/мл)	p
	До 3-х лет, n=28	С 3-х до 6 лет, n=13	С 6 лет до 16 лет, n=29	Старше 16 лет, n=8		
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1 β	0,96 (0,44 - 200,01)	0,51 (0,34 – 56,33)	0,34 (0,19 – 0,84)	0,44 (0,27 – 0,71)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**p^{***}=0,0001**
ФНО-α	61,62 (5,42 - 213,08)	12,01 (0,69 – 31,19)	0,87 (0,29 – 86,34)	42,91 (8,19 – 198,0)	35,37±21,71 (22,9-50,85)	**$p^{***}_{2,3}$=0,0001**

Примечание: p^{***} – достоверность различия показателей до и после лечения; $p^{***}_{2,3}$ – достоверность различия показателей до и после лечения между группами 2 и 3.

Концентрация ИЛ-1РА была максимальной среди пациентов с 3-х до 6-ти летнего возраста (p=0,0001) и уменьшалась в более старшем возрасте (p=0,0001) (табл. 48). Через год уровень ИЛ-1РА был достоверно ниже во всех группах обследованных, однако среди больных с 3-х до 6-ти лет значения исследуемого цитокина оставались высокими по сравнению с контролем (p=0,0017) (табл. 49).

Концентрация ИЛ-4 была наибольшей среди больных младше 6-ти лет, с возрастом зарегистрирована нормализация уровня исследуемого цитокина (p=0,0001) (табл. 48). На фоне назначения патогенетической терапии отмечается достоверное снижение содержания ИЛ-4 (p=0,0001) среди всех обследованных (табл. 49).

Активность ИЛ-10 увеличивалась с возрастом пациента, достигая максимума среди больных старшей возрастной группы (p=0,0001) (табл. 48). На фоне соблюдения пациентами БГД концентрация ИЛ-10 была значимо выше по сравнению с контрольной группой (p=0,0001). Концентрация ИНФ-γ, подобно ИЛ-10, была максимальна среди пациентов старшей возрастной группы, однако на фоне лечения значимо снижалась (p=0,0001) (табл. 49).

Таким образом, вместе с активностью провоспалительных цитокинов снижалась и концентрация противовоспалительных медиаторов, как свидетельство стихания процессов хронического воспаления в слизистой тонкого кишечника.

Таблица 48

Уровень противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови до лечения в зависимости от возраста ребенка, Me (Q1-Q3)

Показатель пкг/мл	Возраст больных целиакией (n=78)				Контроль, (n=20) (пкг/мл)	p
	До 3-х лет, n=28	С 3-х до 6 лет, n=13	С 6 лет до 16 лет, n=29	Старше 16 лет, n=8		
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1РА	39,7 (5,56 – 268,3)	179,0 (45,45 – 650,91)	87,12 (20,0 – 269,0)	59,69 (30,2 – 160,55)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**$p_{5-1,2,3,4}$=0,0001** **$p_{2-1,3,4}$=0,0001**
ИЛ-10	13,08 (0,98 – 197,2)	5,86 (0,56 – 11,12)	65,0 (1,84 – 318,51)	130,84 (0,59 – 427,77)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	**$p_{5-1,3,4}$=0,0001** **$p_{1,2-3,4}$=0,0001**
ИНФ-γ	18,6 (1,22 – 50,07)	13,11 (0,35 – 55,78)	15,41 (12,3 – 49,36)	25,08 (0,54 – 49,89)	35,37±21,71 (22,9-50,85)	**$p_{1,2,3-5}$=0,0001**
ИЛ-4	42,99 (0,34 – 152,8)	33,87 (0,12 – 65,11)	0,73 (0,31 – 56,31)	3,19 (0,26 – 59,14)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	**$p_{1,2-5}$=0,0001** **$p_{1,2-3,4}$=0,0001**

Примечание: $p_{5-1,2,3,4}$ – достоверность различия показателей между группами детей всех возрастных категорий по сравнению с контролем; $p_{1-2,3,4}$ – достоверность различия показателей между группой детей до 3-х лет с остальными возрастными группами; p_{3-4} – достоверность различия показателей между группой с 6 до 16 лет с группой детей старше 16 лет; $p_{1,2-3,4}$ – достоверность различия показателей между детьми младше и старше 6-ти лет; $p_{1,2-5}$ – достоверность различия показателей между группами детей до 6-ти лет и контрольной группой.

Таблица 49

Уровень противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови после лечениях в зависимости от возраста ребенка, Me (Q1-Q3)

Показатель пкг/мл	Возраст больных целиакией (n=78)				Контроль, (n=20) (пкг/мл)	p
	До 3-х лет, n=28	С 3-х до 6 лет, n=13	С 6 лет до 16 лет, n=29	Старше 16 лет, n=8		
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1РА	6,06 (0,24 - 21,19)	27,39 (11,45 – 53,74)	14,05 (1,33 – 75,01)	14,19 (2,03 – 66,72)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**p_{2-5}=0,0017**
ИЛ-10	135,00 (64,66 - 773,8)	67,15 (51,32 – 320,5)	274,1 (92,48 – 811,8)	458,95 (84,4 – 719,65)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	**p***=0,0001**
ИНФ-γ	0,33 (0,06 - 11,43)	0,21 (0,04 – 1,35)	0,06 (0,05 – 7,56)	0,06 (0,05 – 0,14)	35,37±21,71 (22,9-50,85)	**p***=0,0001**
ИЛ-4	0,78 (0,19 - 77,15)	0,65 (0,16 – 12,13)	0,29 (0,17 – 0,76)	0,32 (0,15 – 8,88)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	

Примечание: p*** – достоверность различия показателей до и после лечения; p_{2-5} – достоверность различия показателей после лечения между группами в возрасте с 3-х до 6-ти лет и контролем.

4.3. Влияние дефицитных состояний на цитокиновый статус

Анализ уровня цитокинов у детей с дефицитными состояниями выявил следующие особенности. Концентрация ИЛ-1β и его антагониста (ИЛ-1РА) была минимальной среди пациентов с неосложненным течением заболевания (p=0,0001) (табл. 50, 51). Однако их уровень оказался выше по сравнению с контрольной группой (p=0,0001). Достоверное уменьшение активности ИЛ-1β и ИЛ-1РА на фоне лечения зарегистрировано среди всех обследованных (p=0,0001) (табл. 52, 53).

Среди пациентов с анемией и ЗФР выявлена высокая концентрации исследуемых провоспалительных медиаторов (p=0,0001), которая достигала нормального уровня в процессе терапии (p=0,0001) (табл. 51). Для детей со снижением МПКТ была характерна наибольшая активность ИЛ-1β и его антагониста - ИЛ-1РА, в тоже время уровни ИЛ-4 и ФНО-α не отличались от группы контроля (табл. 50, 52).

Таблица 50

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных целиакией в зависимости от наличия осложнений до лечения, Me (Q1-Q3)

Показатель пкг/мл	Без осложнений, n=8	Анемия, n=48	Снижение МПКТ, n=19	ЗФР, n=51	Контроль, (n=20) (пкг/мл)	p
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1β	173,4 (51,59 – 135,0)	235,05 (104,2 – 275,0)	307,8 (173,4 – 419,0)	274,5 (13,8 – 419,0)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**$p_{1-2,3,4}$=0,0000** **$p_{1,2,3,4-5}$=0,0000**
ФНО-α	65,31 (20,2 – 583,4)	54,39 (18,6 – 326,13)	21,7 (15,2 – 57,18)	51,59 (16,9 – 272,9)	35,37±21,71 (22,9-50,85)	**p_{1-5}=0,0001** **p_{2-5}=0,0044** **p_{3-5}=0,0082** p_{4-5}=0,01

Примечание: $p_{1-2,3,4}$ – достоверность различия показателей между группами без осложнений и с осложнениями; $p_{1,2,3,4-5}$ – достоверность различия показателей между группами больных с осложнениями целиакии и контрольной группой; p_{1-5} – достоверность различия показателей между группами без осложнений и контролем; p_{2-5} - достоверность различия показателей между группой детей с анемией и контрольной группой; p_{3-5}- достоверность различия показателей между группой детей с остеопеническим синдромом и контрольной группой; p_{4-5}– достоверность различия показателей между группой детей с ЗФР и с остеопеническим синдромом.

Таблица 51

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных целиакией в зависимости от наличия осложнений после лечения, Me (Q1-Q3)

Показатель пкг/мл	Без осложнений, n=8	Анемия, n=48	Снижение МПКТ, n=19	ЗФР, n=51	Контроль, (n=20) (пкг/мл)	p
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1β	0,96 (0,44 - 200,01)	0,62 (0,25 – 61,84)***	0,35 (0,19 – 1,07)***	0,63 (0,26 – 211,0)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**$p_{1,2,3,4-5}$=0,0000** **p***=0,0001**
ФНО-α	61,62 (5,42 - 213,08)	28,84 (0,55 – 132,25)	21,9 (0,26 – 50,0)	31,06 (0,56 – 172,1)	35,37±21,71 (22,9-50,85)	**p^{***}_{2}=0,0001** **p^{***}_{3}=0,0018**

Примечание: $p_{1,2,3,4-5}$ – достоверность различия показателей между группами больных с осложнениями целиакии и контрольной группой; p*** – достоверность различия показателей до и после лечения; p^{***}_{2} – достоверность различия показателей ТНФ-α в группе пациентов с анемией до и после лечения; p^{***}_{3}– достоверность различия показателей ТНФ-α в группе пациентов с ЗФР до и после лечения.

Концентрация ИЛ-10 была сопоставима во всех группах обследованных и не зависела от характера развившихся осложнений, однако оказалась выше при сравнении с контрольной группой (p=0,0001) (табл. 52). В процессе соблюдения БГД содержание исследуемого противовоспалительного медиатора значительно возрастало (p=0,0001) (табл. 53). Содержание ИНФ-γ соответствовало нормальным значениям и достоверно уменьшалось на фоне лечения (p=0,0001) (табл. 52-53). Уровень ИЛ-4, напротив, был самым высоким у больных без осложнений, на фоне соблюдения БГД пациентами в течение года его содержание значительно уменьшалось (p=0,0001) (табл. 52-53).

Таким образом, развитие осложнений при Ц ассоциировано с особенностями цитокинового каскада.

Таблица 52

Содержание противоспалительных цитокинов в сыворотке крови в зависимости от наличия осложнений до лечения, Me (Q1-Q3)

Показатель пкг/мл	Без осложнений, n=8	Анемия, n=48	Снижение МПКТ, n=19	ЗФР, n=51	Контроль, (n=20) (пкг/мл)	p-достоверность различий
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1РА	39,7 (5,56 – 268,3)	83,49 (10,9 – 306,15)	122,0 (269,0 – 284,9)	69,23 (14,04 – 269,0)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**$p_{5-1,2,3,4}$=0,000** **$p_{1-2,3,4}$=0,000**
ИЛ-10	13,08 (0,98 – 197,2)	16,27 (1,11 – 203,1)	17,0 (1,13 – 150,0)	13,08 (0,63 – 180,6)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	**$p_{5-1,2,3,4}$=0,0001**
ИНФ-γ	18,6 (1,22 – 50,07)	22,71 (0,68 – 53,17)	23,17 (0,56 – 25,24)	16,33 (0,56 – 51,68)	35,37±21,71 (22,93-50,85)	
ИЛ-4	42,99 (0,34 – 152,8)	26,69 (0,33 – 114,37)	0,34 (0,07 – 33,87)	31,02 (0,34 – 152,8)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	**$p_{1,2,3,4-5}$=0,000**

Примечание: $p_{5-1,2,3,4}$– достоверность различия показателей по сравнению с группой контроля; $p_{1-2,3,4}$ – достоверность различия показателей до лечения между группой больных без осложнений с осложненными формами целиакии.

Таблица 53

Содержание противоспалительных цитокинов в сыворотке крови в зависимости от наличия осложнений после лечения, Me (Q1-Q3)

Показатель пкг/мл	Без осложнений, n=8	Анемия, n=48	Снижение МПКТ, n=19	ЗФР, n=51	Контроль, (n=20) (пкг/мл)	p-достоверность различий
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1РА	6,06 (0,24 - 21,19)	13,68 (0,45 – 55,82)	49,19 (100,3 – 89,88)	13,63 (0,41 – 75,00)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**p***=0,0001**
ИЛ-10	135,0 (64,0 - 773,8)	181,2 (67,62 – 786,0)	178,5 (68,77 – 597,7)	178,5 (67,15 – 773,8)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	**p***=0,0001**
ИНФ-γ	0,33 (0,06 - 11,43)	0,09 (0,06 – 11,71)	0,06 (0,05 – 10,07)	0,08 (0,05 – 11,43)	35,37±21,71 (22,93-50,85)	**p***=0,0001**
ИЛ-4	0,78 (0,19 - 77,15)	0,34 (0,16 – 19,42)	0,19 (0,13 – 0,72)	0,32 (0,16 – 23,05)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	**p***=0,0001**

Примечание: p*** – достоверность различия показателей до и после лечения.

4.4. Цитокиновый статус при рефрактерной целиакии

В зависимости от характера ответа на патогенетическую терапию (соблюдение БГД) различают рефрактерную (РЦ) и компенсированную формы Ц.

Изучение активности цитокинового каскада в зависимости от ответа на лечение выявило взаимосвязь между неудовлетворительной динамикой снижения активности ФНО-α на фоне терапии с рефрактерным течением заболевания (табл. 54). Для детей с компенсированным течением болезни характерен высокий уровень ФНО-α, который снижается в процессе соблюдения БГД до нормальных значений (p=0,0190) (табл. 54).

Таблица 54

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови в зависимости от характера ответа на патогенетическую терапию, Me (Q1-Q3)

Показатель	Рефрактерная целиакия (n=39)		Компенсированная целиакия (n=36)		Контроль, (n=20) (пкг/мл)	p
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1β, пкг/мл	233,0 (13,8 – 318,9)	0,34 (0,17 – 1,07)	292,65 (143,1 – 400,15)	0,69 (0,29 – 90,18)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**p_{1-2}=0,0010** **p_{3-4}=0,0010**
ФНО-α, пкг/мл	27,5 (16,9 – 109,0)	31,23 (0,47 – 152,0)	56,01 (15,94 – 209,96)	14,23 (0,97 – 101,87)	35,37±21,71 (22,9-50,85)	p_{1-2}=0,4570 **p_{3-4}=0,0010** **p_{2-4}=0,0010**

Примечание: p_{1-2} – достоверность различия показателей у пациентов с рефрактерной целиакией до и после лечения; p_{3-4} – достоверность различия показателей у пациентов с компенсированной целиакией до и после лечения.

Активность ИЛ-1РА была максимально выражена среди пациентов с компенсированным течением заболевания (p=0,0010) (табл. 55). Более значимое увеличение концентрации ИЛ-10 до и после лечения зарегистрировано у больных с РЦ (p=0,0010) (табл. 55). Уровень ИНФ-γ не отличался от показателей контрольной группы и не зависел от варианта ответа на патогенетическую терапию, уменьшаясь в процессе наблюдения во всех анализируемых группах (табл. 55). Обращает на себя внимание высокое содержание ИЛ-4 у детей с компенсированной Ц, по сравнению с РЦ (p=0,0010) в разгар воспалительного процесса на СОТК, в динамике терапии уровень его значительно снижается (табл. 55).

Возможно, что в процесс поддержания воспалительного процесса в тонком кишечнике при РЦ определенный вклад вносит цитокиновый дисбаланс в виде высокой активности про- и низкой – противовоспалительных цитокинов. Наблюдаемый процесс может определяться генетическими факторами.

Таблица 55

Содержание противоспалительных цитокинов в сыворотке крови в зависимости от характера ответа на патогенетическую терапию, Me (Q1-Q3)

Показатель	Рефрактерная целиакия (n=39)		Компенсированная целиакия (n=36)		Контроль, (n=20), (пкг/мл)	p
	1	2	3	4	5	
ИЛ-1РА, пкг/мл	45,45 (14,04 – 389,0)	7,19 (0,41 – 78,73)	106,89 (18,29 – 253,55)	13,93 (1,01 – 57,6)	13,09±4,34 (1,24-15,91)	**$p_{1-2,3}$=0,0010** **p_{3-4}=0,0010** **$p_{1,3-5}$=0,0010**
ИЛ-10, пкг/мл	45,37 (5,1 – 214,9)	274,1 (80,13– 795,3)	4,81 (0,56 – 197,0)	96,63 (53,63 – 474,3)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	**$p_{1-2,3}$=0,0010** **$p_{2,3-4}$=0,0010**
ИНФ-γ, пкг/мл	21,6 (0,28 – 50,07)	0,07 (0,05 – 10,71)	14,09 (0,56 – 49,68)	0,26 (0,05 – 5,72)	35,37±21,71 (22,9-50,85)	**$p_{1-2;\ 3-4}$=0,0010** p_{1-3}=0,0940
ИЛ-4, пкг/мл	1,65 (0,18 – 102,3)	0,24 (0,13 – 0,78)	32,52 (0,28 – 115,85)	1,06 (0,23 – 73,65)	5,15±2,72 (0,11-5,97)	**$p_{1-2;\ 3-4}$=0,0010** **$p_{1,5-3}$=0,0010**

Примечание: p_{1-2} – достоверность различия показателей у пациентов с рефрактерной целиакией до и после лечения; $p_{1,3-5}$ – достоверность различия показателей между группами пациентов с рефрактерной и компенсированной целиакией до лечения с контрольной группой; $p_{2,3-4}$ - достоверность различия показателей между группами пациентов с рефрактерной целиакией после лечения и компенсированной целиакией до лечения с компенсированной целиакией после лечения; p_{1-3} – достоверность различия показателей у пациентов с рефрактерной и компенсированной целиакией до лечения; $p_{1,5-3}$ – достоверность различия показателей между пациентами с рефрактерной целиакией до лечения и пациентами контрольной группы с пациентами с компенсированной целиакией до лечения.

4.5. Анализ тканеспецифического антителоносительства у больных

Пациентам с целиакией (88 человек) проведено серологическое тестирование с определением концентрации циркулирующих антител к глютену до назначения БГД и в динамике через 6 месяцев от начала патогенетической терапии (табл. 56). Носительство АГА А на фоне лечения было более выраженным при ЦА (p=0,0308) по сравнению с ЦТ, однако при этом не отличалось от референтных значений (табл. 56). Максимальная циркуляция АГА G наблюдалась при ЦТ по сравнению с ЦА (p=0,092). Однако среди пациентов с ЦТ через 6 месяцев соблюдения БГД зарегистрирована удовлетворительная динамика снижения уровня антител класса G, в то время как у детей с ЦА отмечалась активная персистенция АГА G (p=0,0049). Гипергаммаглобулинемия выявлена у всех пробандов с Ц (p=0,001).

Таблица 56

Характеристика тканеспецифического антителоносительства в зависимости от формы заболевания, (X±m), Me (Q1-Q3)

Показатели (ед/мл)	Общая группа, n=88	Целиакия типичная, n=56	Целиакия атипичная, n=32	Референтные значения (ед/мл)	p
	1	2	3	4	
АГА А до лечения	16,45 (6,65-33,6)	14,7 (5,4-33,6)	17,8 (9,05-34,7)	0-25	p=1,0
АГА А после лечения	8,0 (3,3-30,3)	6,7 (2,7-26,4)	14,25 (6,1-33,5)		**p_{2-3}=0,0300**
АГА G до лечения	103,4 (67,9-224,45)	121,85 (72,25-267,0)	93,5 (61,35-158,35)	0-25	$p_{1,2,3-4}$=0,0890 **p_{2-3}=0,0090**
АГА G после лечения	45,5 (14,0-77,8)	36,7 (13,0-91,6)	55,25 (23,1-73,8)		**p_{2-3}=0,0040**
IgA (г/л), n=80	1,25±0,02	1,28±0,040	1,20±0,039	1,31±0,05	p=1,0
IgM (г/л), n=80	1,24±0,02	1,27±0,028	1,20±0,024	1,29±0,04	p=1,0
IgG (г/л), n=80	20,0±0,05	20,13±0,062	19,9±0,083	10,09±0,12	**$p_{1,2,3-4}$=0,001**

Примечание: p_{2-3} – достоверность различия показателей у пациентов с ЦА и контролем; $p_{1,2,3-4}$ – достоверность различия показателей между пациентами с ЦТ, ЦА, общей группой и контролем; p_{2-3}. достоверность различия показателей между пациентами с ЦТ и ЦА.

Таким образом, цитокиновый дисбаланс вносит определенный вклад в формирование осложнений заболевания, а также характер его течения, с реализацией рефрактерного ответа на патогенетическую терапию. Осложненная и рефрактерная Ц характеризуются низкой активностью противовоспалительных цитокинов, и, напротив, максимальной продукцией провоспалительных медиаторов. Тканеспецифическое антителоносительство у пациентов с Ц отражает не только активность иммунологического ответа на поступление антигена (глютена), но и имеет значение для оценки результатов лечения и объективного контроля за соблюдением БГД, в частности, при употреблении продуктов питания, содержащих скрытый глютен.

Резюме

Пробанды с Ц имеют однонаправленные изменения иммунитета в виде активации провоспалительного звена цитокинового каскада, а также гуморальных факторов и, напротив, угнетения противовоспалительной компоненты. Для Ц в детском возрасте характерно повышение провоспалительных цитокинов и гуморальных факторов на фоне угнетения противовоспалительной составляющей, что определяет тип Ц и ее течение. Наибольшие изменения выявлены у лиц женского пола и детей до 6 лет.

ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ЗНАЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В РАЗВИТИИ ЦЕЛИАКИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

5.1. Состояние здоровья членов семьи больных целиакией

В генетической клинике У РАМН НИИ медицинской генетики СО РАМН обследовано 86 семей детей больных целиакией, проживающих в Томской области. Семейный анамнез был изучен с использованием метода родословных. Общее количество родственников составило 680 человек, из них родственники 1 поколения составили 222 человека, 2–го поколения 300 человек. Под наблюдением находилось 50 ядерных семей и 36 семей пара мать-ребенок. Учитывая высокую частоту ЗФР у пациентов с Ц, был проведен анализ показателей роста у родителей. Средний рост родителей, а также родственников 2 степени родства не отличался в зависимости от формы заболевания у пробанда (приложение 1, табл. 57). В целом, случаев низкорослости среди родственников детей с Ц выявлено не было.

Исследование содержания антител к глютену выявило наличие антигенспецифического антителоносительства у родственников пробандов с Ц (табл. 58). Уровень АГА IgA был выше у отцов пробандов ЦА (21,2 ед/мл при ЦТ против 37,6 ед/мл при ЦА, p=0,0003). Среди матерей и сибсов не выявлено зависимости концентрации АГА IgA от формы заболевания пробанда, однако у сибсов содержание исследуемых антител оказалось повышенным по сравнению с референтными значениями, причем в большей степени в семьях пробандов с ЦТ. Результаты исследования показали, что повышенное содержание АГА IgG регистрируется среди отцов (p=0,0004) и не зависит от формы Ц у пробанда. Матери и сибсы пробандов с ЦТ имели более высокую концентрацию АГА IgG (p=0,0002 и p=0,0001), по сравнению с родственниками больных ЦА. Таким образом, высокая выявляемость тканеспецифического антителоносительства регистрируется среди родственников пробандов с типичным симптомокомплексом болезни, что в свою очередь, определяет необходимость обязательного обследования родственников 1 степени родства больных Ц.

Таблица 58

Характеристика антигенспецифического антителоносительства у родственников 1 степени родства пробандов с целиакией, Me (Q1-Q3)

Члены семьи	Общая группа	Целиакия типичная	Целиакия атипичная	Референтны с значения
	1	2	3	4
Отец, АГА А (ед/мл), n=44, n_1=31, n_2=13	26,02 (11,7-34,75)	21,17 (11,4-31,4)	37,58 (12,0-45,0) **p_{2-3}=0,0003**	До 25,0
Мать, АГА А (ед/мл), n=44, n_1=32, n_2=12	21,46 (5,6-27,65)	21,1 (5,6-27,00)	18,7 (4,05-26,15)	До 25,0
Сибс, АГА А (ед/мл), n=23, n_1=13, n_2=10	42,8 (13,0-75,0)	46,94 (13,0-75,0)	37,42 (13,0-56,0)	До 35,0 p_{2-4}=0,0839
Отец, АГА G (ед/мл), n=44, n_1=31, n_2=13	45,73 (11,45-64,00)	46,1 (12,1-63,00)	44,84 (7,0-77,0)	До 25,0 p_{1-4}=0,0004
Мать, АГА G (ед/мл), n=44, n_1=32, n_2=12	45,14 (6,65-55,55)	39,7 (6,1-53,00) **p_{2-3}=0,0001**	18,7 (7,2-68,35)	До 25,0 **p_{1-4}=0,0004**
Сибс, АГА G (ед/мл), n=23, n_1=13, n_2=10	131,23 (49,5-209,3)	154,6 (49,5-222,7) **p_{2-3}=0,0001**	100,85 (85,0-145,0)	До 35,0 **p_{1-4}=0,0001**

Примечание: p – достоверность различий между группами; n – общее количество обследованных; n_1 – количество обследованных с типичной целиакией; n_2 – количество обследованных с атипичной целиакией.

Анализ состояния здоровья родственников 1-ой степени родства показал, что Ц чаще страдали матери и отцы пробандов с атипичным течением болезни (3,6% против 1,9% и 7,9% против 0% соответственно). Поражение ЖКТ (p=0,0134) и аутоиммунная патология (p=0,0068), онкологические заболевания (p=0,0001) наблюдались у матерей пробандов с ЦТ. Среди отцов встречаемость хронической патологии не зависела от формы заболевания пробанда (табл. 58, 59). При возникновении типичной формы Ц у пробанда сибсы в этой семье 2 раза чаще страдают Ц (p=0,0009). Заболевания ЖКТ среди сибсов пробандов с ЦТ регистрируются в 2 раза реже (p=0,0001). Аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания встречаются среди сибсов с одинаковой частотой и не зависят от формы заболевания у пробанда (табл. 58, 59).

Состояние здоровья родственников 2-ой степени родства имело следующие особенности: у бабушек по линии отца чаще диагностировалась патология органов ЖКТ, вне зависимости от формы заболевания пробанда. Онкологические заболевания наблюдались преимущественно среди бабушек

пробандов с ЦА по линии отца, по линии матери злокачественные новообразования в 2 раза чаще выявлены в семьях пробандов с ЦТ (p=0,0019). Максимальная частота (12,9%) аллергопатологии обнаружена у бабушек по линии отца в семьях пробандов с ЦТ. Аутоиммунная патология наблюдалась чаще у лиц женского пола и не зависела от формы Ц у пробанда. Случаев Ц у родственников 2 поколения не выявлено (табл. 59, 60).

Таблица 59

Состояние здоровья родственников в семьях детей с типичной целиакией, n (%)

Нозологическая форма	1 степень родства			2 степень родства			
				По линии матери		По линии отца	
	Мать, n=54	Отец, n=54	Сибс, n=19	Бабушка, n=53	Дедушка, n= 54	Бабушка, n= 54	Дедушка, n=54
	1	2	3	4	5	6	7
Целиакия	1 (1,9)	0 (0,0)	8 (42,1) **p_{1-3}=0,0001**	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Аутоиммунные заболевания	12 (22,2) **p_{1-2}=0,0001**	3 (5,5)	2 (10,5) **p_{1-3}=0,0068**	12(22,6) **p_{4-5}=0,0001**	3 (5,6)	12(22,6) **p_{6-7}=0,0036**	6(11,1)
Аллергические заболевания	14 (25,9) p_{1-2}=0,0523	9 (16,7)	4 (21,0)	4 (7,5)	3 (5,6)	7 (12,9) **p_{6-7}=0,0001**	1 (1,9)
Онкологические заболевания	2 (3,7) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (16,9)	12 (22,2)	14 (25,9)	11 (20,4)
Заболевания ЖКТ	53(98,1) **$p_{1-2,3}$=0,0001**	25(46,3)	23 (42,6)	20 (37,7)	33 (61,1) p_{4-5}=0,0011	28 (51,9)	33 (61,1)
Сердечно-сосудистые заболевания	33 (61,1) **$p_{1,2-3}$=0,0001**	36 (66,7)	0 (0,0)	42 (79,2)	41 (75,9)	44 (81,5)	42 (77,8)

Примечание: p – достоверность различий между группами; n – общее количество обследованных.

Таблица 60

Состояние здоровья родственников в семьях детей с атипичной целиакией, n (%)

Нозологическая форма	1 степень родства			По линии матери		По линии отца	
	Мать, n=28	Отец, n=28	Сибс, n=17	Бабушка, n=28	Дедушка, n= 28	Бабушка, n= 28	Дедушка, n=28
	1	2	3	4	5	6	7
Целиакия	1 (3,6)	2 (7,1)	4 (23,5) **$p_{1,2-3}$=0,0001**	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Аутоиммунные заболевания	3 (10,7)	2 (7,1)	2 (11,8)	7 (25,0) p_{4-5}=0,0127	4 (14,3)	4 (14,3) **p_{6-7}=0,0009**	1 (3,6)
Аллергические заболевания	6 (21,4) p_{1-2}=0,0943	4 (14,2)	4 (23,5) **p_{2-3}=0,0218**	2 (7,1)	1 (3,6)	2 (7,1)	1 (3,6)
Онкологические заболевания	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,1)	7 (25,0) **p_{4-5}=0,0001**	9 (32,1) p_{6-7}=0,0543	6 (21,4)
Заболевания ЖКТ	21 (75,0) **p_{1-2}=0,0267**	16 (57,1)	14 (82,4) **p_{2-3}=0,0027**	12 (42,9)	16 (57,1) **p_{4-5}=0,0477**	19 (67,9)	19 (67,9)
Сердечно-сосудистые заболевания	19 (67,9) **$p_{1,2-3}$=0,0001**	18 (64,3)	0 (0,0)	26 (92,9)	24 (85,7)	24 (85,7)	24 (85,7)

Примечание: p – достоверность различий между группами; n – общее количество обследованных.

В дальнейшем родственникам 1 степени родства было проведено исследование цитокинового статуса и определена концентрация про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Для матерей пробандов с Ц характерен высокий уровень ИЛ-1, ИЛ-10 (p=0,0001), пониженное содержание ИЛ-4 и ИЛ-1Ра (p=0,0001), концентрация ИНФ-γ и ФНО-α соответствовала референтным значениям, предложенным для данных цитокинов (табл. 61).

Среди отцов пробандов с Ц зарегистрировано высокое содержание ИЛ-10 (p=0,0001), напротив, низким был уровень ИНФ-γ (p=0,0209), значения остальных цитокинов не отличались от референтных (табл. 62).

Сибсы имели однонаправленные с пробандами изменения в виде резкого повышения концентрации ИЛ-1 (p=0,0001), уровни других исследуемых цитокинов были в пределах референтных значений (табл. 63).

Следующим этапом стало сравнение концентрации цитокинов в сыворотке крови родственников 1 степени родства в зависимости от формы заболевания у пробанда. Полученные данные представлены в табл. 61-63.

Выявлено высокое содержание ИЛ-1 среди родственников пробандов с ЦТ (для матерей – p=0,0032; для отцов – p=0,0183; для сибсов – p=0,0001). Напротив, концентрация антагониста рецептора ИЛ-1, была повышена у отцов и матерей пробандов с ЦА (p=0,0001). Увеличение концентрации ИЛ-10 зарегистрировано у матерей и сибсов пробандов с ЦТ (p=0,0001) и среди отцов пробандов с ЦА (p=0,0001). Уровень ИЛ-4 оказался высоким у сибсов пробандов с ЦА (p=0.0001). Выявлено повышенное содержание ИНФ-γ у матерей и сибсов пробандов с ЦТ, у последних еще и ФНО-α (p=0,0004; p=0,0028 и p=0,0254 соответственно) по сравнению с родственниками больных ЦА, однако, эти значения достоверно не отличались от референтных.

Таблица 61

Содержание цитокинов в сыворотке крови у матерей пробандов с целиакией, Me (Q1-Q3)

Показатели	Референтные значения уровня цитокинов [1](пг/мл)	Общая группа, (пкг/мл)	Целиакия типичная, (пкг/мл)	Целиакия атипичная, (пкг/мл)
	1	2	3	4
ИЛ-1, пг/мл n=62, n_1=41, n_2=21	До 50,0 **p_{1-2}=0,0001**	90,19 (28,42-311,6)	91,35 (27,32-276,0)	65,09 (33,2-747,7) **p_{3-4}=0,0032**
ИЛ1РА, пг/мл n=62, n_1=41, n_2=21	50,0-100,0 **p_{1-2}=0,0001**	25,19 (1,85-118,0)	23,0 (1,85-118,0)	52,0 (2,75-118,0) **p_{3-4}=0,0001**
ИЛ-10, пг/мл n=62, n_1=41, n_2=21	3,0-70,0 **p_{1-3}=0,0001**	213,2 (76,23-597,3)	237,9 (76,23-595,0)	177,0 (82,0-597,3) **p_{3-4}=0,0001**
ИЛ-4, пг/мл n=62, n_1=41, n_2=21	5,0-50,0 p_{1-2}=0,3173	3,0 (0,29-13,1)	1,93 (0,25-33,6)	3,9 (0,57-12,0) p_{3-4}=0,2482
ИНФ-γ, пг/мл n=62, n_1=41, n_2=21	5,0-50,0 p_{1-2}=0,2393	7,76 (0,30-50,43)	10,92 (0,30-50,43) **p_{3-4}=0,0004**	2,32 (0,34-49,08)
ФНО-α, пг/мл n=62, n_1=41, n_2=21	5,0-50,0	37,1 (23,56-98,11)	37,0 (24,0-81,22) p_{3-4}=1,0	37,2 (23,56-114,6)

Примечание: [1] – референтные значения уровня цитокинов в сыворотке крови, предложенные производителем тест – систем; p_{1-2} - достоверность различий между референтными значениями и уровнем цитокинов в общей группе матерей пробандов с целиакией; p_{3-4} – достоверность различий уровня цитокинов среди матерей в зависимости от формы целиакии у пробанда; n – общее количество обследованных; n_1 – количество обследованных с типичной целиакией; n_2 – количество обследованных с атипичной целиакией.

Таблица 62

Содержание цитокинов в сыворотке крови у отцов пробандов с целиакией, Me (Q1-Q3)

Показатели	Референтные значения уровня цитокинов [1](пг/мл)	Общая группа, (пкг/мл)	Целиакия типичная, (пкг/мл)	Целиакия атипичная, (пкг/мл)
	1	2	3	4
ИЛ-1 пг/мл n=46, n_1=30, n_2=16	До 50,0 p_{1-2}=0,5791 **p_{1-3}=0,0069**	54,04 (18,4-156,9)	71,37 (18,4-156,9) **p_{3-4}=0,0001**	38,26 (18,4-282,89)
ИЛ1РА пг/мл n=46, n_1=30, n_2=16	50,0-100,0 p_{1-2}=0,0637	64,1 (15,13-225,6) **p_{2-4}=0,0001**	54,6 (13,09-225,6) **p_{3-4}=0,0001**	101,65 (24,55-214,7)
ИЛ-10 пг/мл n=46, n_1=30, n_2=16	3,0-70,0 p_{1-2}=0,0001	330,05 (91,9-675,4)	306,1 (91,9-674,4) **p_{3-4}=0,0001**	447,7 (97,52-702,1)
ИЛ-4 пг/мл n=46, n_1=30, n_2=16	5,0-50,0	11,35 (0,62-47,0)	12,35 (0,55-57,0) **p_{3-4}=0,0047**	4,25 (0,82-45,5)

Продолжение таблицы 62

Показатели	1	2	3	4
ИНФ-γ, пг/мл n=46, n_1=30, n_2=16	5,0-50,0 **p_{1-2}=0,0209**	0,98 (0,62-48,59)	1,01 (0,59-48,73) p_{3-4}=0,6877	0,97 (0,74-24,3)
ФНО-α, пг/мл n=46, n_1=30, n_2=16	5,0-50,0 p_{1-2}=0,2733	33,3 (24,5-146,0)	35,7 (26,8-146,0) p_{3-4}=0,1508	26,95 (15,07-147,5)

Примечание: [1] – референтные значения уровня цитокинов в сыворотке крови, предложенные производителем тест – систем; p_{1-2} - достоверность различий между референтными значениями и уровнем цитокинов в общей группе отцов пробандов с целиакией; p_{3-4} – достоверность различий уровня цитокинов среди отцов в зависимости от формы целиакии у пробанда; n – общее количество обследованных; n_1 – количество обследованных с типичной целиакией; n_2 – количество обследованных с атипичной целиакией.

Таблица 63

Особенности цитокинового статуса у сибсов пробандов с целиакией, Me (Q1-Q3)

Показатели	Референтные значения уровня цитокинов [1](пкг/мл)	Общая группа, (пкг/мл)	Целиакия типичная, (пкг/мл)	Целиакия атипичная, (пкг/мл)
	1	2	3	4
ИЛ-1β, пг/мл n=26, n_1=18, n_2=8	До 50,0 **p_{1-2}=0,0001**	219,15 (67,66-528,8)	252,87 (29,8-537,9) **p_{3-4}=0,0001**	179,1 (92,83-419,9)
ИЛ1РА, пг/мл n=26, n_1=18, n_2=8	50,0-100,0 p_{1-2}=1,0	52,54 (13,8-238,9)	52,54 (12,5-238,9)	43,55 (16,76-187,5)
ИЛ-10, пг/мл n=26, n_1=18, n_2=8	3,0-70,0 p_{1-2}=1,0	61,21 (2,41-259,4)	161,95 (8,7-518,51) **p_{3-4}=0,0001**	7,74 (0,95-63,19)
ИЛ-4, пг/мл n=26, n_1=18, n_2=8	5,0-50,0 p_{1-2}=1,0	2,54 (0,21-65,11)	1,97 (0,15-74,26)	17,93 (0,64-50,48) **p_{3-4}=0,0001**
ИНФ-γ, пг/мл n=26, n_1=18, n_2=8	5,0-50,0 p_{1-2}=1,0	17,45 (4,17-49,5)	28,83 (12,58-49,5) **p_{3-4}=0,0028**	15,21 (0,7-35,02)
ФНО-α, пг/мл n=26, n_1=18, n_2=8	5,0-50,0 p_{1-2}=1,0	60,95 (13,07-70,56)	64,84 (15,63-70,56) p_{3-4}=0,0254	15,3 (11,3-96,3)

Примечание: [1] – референтные значения уровня цитокинов в сыворотке крови, предложенные производителем тест – систем; p_{1-2} - достоверность различий между референтными значениями и уровнем цитокинов в общей группе сибсов пробандов с целиакией; p_{3-4} – достоверность различий уровня цитокинов среди сибсов в зависимости от формы целиакии у пробанда; n – общее количество обследованных; n_1 – количество обследованных с типичной целиакией; n_2 – количество обследованных с атипичной целиакией.

Высокая активность гуморального звена иммунитета в виде гипергаммаглобулинемии зарегистрирована у всех членов семьи пробанда с Ц, показатели IgA и IgM не отличались от контрольных значений (табл. 64).

Таблица 64

Характеристика показателей гуморального иммунитета среди родственников 1 – ой степени родства пробандов с целиакией, (X±m)

Показатели	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
Группа	1	2	3
Контроль	2,15±0,18	1,50±0,08	13,20±0,60
Отец, n=46	2,02±0,30	0,91±0,09	20,82±1,83*
Мать, n=62	2,13±0,32	1,28±0,15	20,14±1,22*
Сибс n=18	2,06±0,56	1,33±0,21	20,60±1,04*

Примечание: * – p≤0,01 достоверность различий между контрольной группой и уровнем IgG у родственников; n –количество обследованных.

Резюме

В семьях пробандов с Ц выявлена высокая встречаемость заболевания среди сибсов пробандов с типичной Ц (связано это, в первую очередь, с внедрением этапной диагностики в группах риска на территории Томской области и обязательном обследовании сибсов в семьях, где установлен диагноз Ц). Среди родителей Ц диагностируется чаще в семьях детей с атипичным симптомокомплексом заболевания. Обращает на себя внимание высокая отягощенность наследственного анамнеза по аутоиммунным, онкологическим заболеваниям, аллергопатологии, поражению ЖКТ. Родственники 1 степени родства пробандов с Ц имеют однонаправленные изменения иммунитета в виде избыточной концентрации медиаторов цитокинового каскада, гипергаммаглобулинемии, что свидетельствует о генетической обусловленности выявленных нарушений в изучаемых семьях.

5.2. Влияние наследственности на течение целиакии

Характеристика HLA-маркеров у больных целиакией

В настоящее время активно обсуждается точка зрения о том, что проведение HLA–типирования должно являться первым этапом в формировании групп риска среди родственников больных целиакией (группа генетического риска) [Abdulkarim A.S., 2003; Book L. et al., 2001]. HLA–типирование проведено 79 пациентам (62 пробанда и 17 сибсов), 42 ребенка наблюдались с типичной, 17 – с атипичной Ц. Патологические HLA–маркеры обнаружены у всех больных. Наиболее часто у детей с Ц Томской области регистрировались специфичности: *DQA1*0501* (45%), *DQA1*0102* (31%), *DQB1*0201* (25%). При типичной форме Ц регистрируются аллели *DQA1*0301*:

26,3% против 12,5% при атипичной Ц (p<0,05). В то же время, патологический аллель *DQA1*102* в 2 раза чаще встречается при атипичной форме Ц: 56% против 26,3% при типичной форме заболевания (p<0,05). Частота сочетания аллелей *DQA1* и *DQB1* при у детей Томской области составила 70%, при этом комбинация *DQA1*0501 B1*0201* выявлена у 29,7% (14 детей), что значительно ниже, чем в странах Северной Европы, где сочетание представленных маркеров выявляется у 95-98% больных [Mazzarella G., 2003, Kim C.Y. et al., 2004].

В дальнейшем было проведено изучение особенностей течения Ц, характера осложнений и ответа на патогенетическое лечение в зависимости от аллельных вариантов HLA–системы и их сочетаний (таблица 65-67). Следует отметить, что на компенсацию заболевания оказывает влияние множество факторов, в первую очередь, мотивация больного и семьи к соблюдению БГД, их информированность о безглютеновых продуктах и «скрытом глютене», наличие сопутствующей патологии, давность заболевания. Тем не менее, влияние генетической компоненты может оказывать влияние на течение Ц. Пациенты с генотипом *DQA1*0501*0501* имели типичную форму заболевания, причем у большинства из них (71%) на фоне соблюдения БГД в течение 2-3 лет не наблюдалось клинической, серологической и морфологической компенсации Ц (табл. 65). В этой группе пациентов Ц часто осложнялась снижением МПКТ (64%), анемией (71%), ЗФР (86%), дефицитом IgA (79%) (табл. 66). У пациентов с генотипом *DQA1*0501*0102* одинаково часто регистрировались типичная и атипичная формы Ц. Из осложнений Ц с высокой частотой наблюдалась ЗФР (76%), отсутствие компенсации имело место у половины детей, в то время как другие осложнения выявлялись в 1,5-3 раза реже, чем у носителей *DQA1*0501*0501* (p=0,0500). В группе больных с генотипом *DQA1*0102* у 2/3 детей наблюдалось типичное течение Ц, осложненное ЗФР в 66% случаев, анемией в 50% случаев. В группе обладателей *DQB1*0201*0201* наблюдался типичный симптомокомплекс Ц с развитием анемии и ЗФР в 83% случаев (таблица 66). Среди гетерозиготных носителей *DQB1*0201* и *DQB1*0302* ЗФР диагностирована в 70% и 86% случаев, соответственно (табл.

66). В целом, типичная форма заболевания и высокая частота развития дефицитных состояний были характерна для гомозигот с генотипом *DQA1*0501*0501* (p=0,0200) и *DQB1*0201*0201* (p=0,0270). Атипичная форма Ц чаще встречалась у пациентов с гетерозиготным генотипом *DQA1* (p=0,0150) и *DQB1* (p=0,0390). Наряду с отсутствием клинических проявлений Ц компенсацию оценивают по нормализации уровня антител к глютену. Снижение антител отмечалось во всех группах, однако необходимо отметить тот факт, что снижение уровня антител к глютену на фоне БГД было статистически значимым именно у гомо- и гетерозигот *DQB1*0201* (АГА IgA p=0,0407, АГА IgG p=0,0033 – среди носителей *DQB1*0201*0201* и АГА IgA p=0,0431, АГА IgG p=0,0431 – для обладателей *DQB1*0201*) (таблица 67).

Проведенное исследование позволило выявить особенности течения Ц у детей с различными генотипами *DQA1* и *DQB1*, что позволяет прогнозировать варианты развития Ц. Представляет интерес накопление данных об особенностях HLA–системы у пациентов с Ц. В популяции детей с Ц в Томской области имеются значительные отличия в распространенности генотипов и аллелей *DQ2* в отличие от данных ряда европейских стран.

Из 17 обследованных сибсов у 92% найдены патологические аллели и лишь у одного ребенка не было обнаружено HLA–маркеров Ц. Повышенный уровень антител к глютену выявлен у 71,4% сибсов, однако проведенное в последующем гистологическое исследование СОТК позволило верифицировать диагноз лишь у 3-х пациентов (17,6%).

Таким образом, проведение HLA–типирования должно являться первым этапом в формировании групп риска среди родственников больных целиакией (группа генетического риска). В дальнейшем серологические маркеры заболевания (антиаглиадиновые антитела) были обнаружены у 71,4% сибсов, что позволило серологический этап (второй этап) диагностики использовать для выявления лиц с иммунологическими отклонениями (группа иммунологического риска). В результате морфологического исследования СОТК (третий – основной этап диагностики) Ц диагностирована у 17,6%

сибсов. При отрицательных результатах детям рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

Таблица 65

Клиническое течение целиакии в зависимости от аллелей HLA-системы

HLA –аллели, n=абс., (%)	Целиакия типичная	Целиакия атипичная	Целиакия рефрактерная
*DQA1*0501*0501*, n=14, группа 1	14 (100)	0	10 (71)
*DQA1*0501*0102*, n=21, группа 2	12 (57)	9 (43) **p_{1-2}=0,0200** **p_{2-4}=0,0150** **p_{2-6}=0,0180**	11 (52)
*DQA1*0102*, n=6, группа 3	4 (66)	2 (33)	3 (50)
*DQB1*0201*0201*, n=6, группа 4	6 (100)	0	1 (17) p_{1-4}=0,0570 **p_{2-4}=0,0270** **p_{3-4}=0,0470** **p_{5-4}=0,0400** p_{7-4}=0,0570
*DQB1*0201*, n=20, группа 5	13 (65)	7 (35) **p_{1-5}=0,0390** p_{4-5}=0,0590 **p_{5-6}=0,0310**	13 (65)
*DQB1*0302*0302*, n=2, группа 6	0	2 (100)	0
*DQB1*0302*, n=7, группа 7	4 (57)	3 (43)	4 (57)

Примечание: p – достоверность различий между группами.

Таблица 66

Характеристика осложнений целиакии в зависимости от аллелей HLA-системы

HLA –аллели, n=абс., (%)	Снижение МПКТ	Анемия	Селективный дефицит IgA	ЗФР
*DQA1*0501*0501*, n=14, группа 1	9 (64) **p_{1-2}=0,0380** **p_{1-3}=0,0490** **p_{1-5}=0,0330**	10 (71) **p_{1-2}=0,0240** p_{1-3}=0,0570 **p_{1-5}=0,0390**	11 (79)	10 (86) **p_{1-6}=0,0060**
*DQA1*0501*0102*, n=21, группа 2	3 (14)	3 (14)	10 (48)	17 (76)
*DQA1*0102*, n=6, группа 3	1(17)	1 (17)	3 (50)	4 (66)
*DQB1*0201*0201*, n=6, группа 4	2 (33)	5 (83)	3 (50)	5 (83)
*DQB1*0201*, n=20, группа 5	4 (20)	6 (30)	6 (30)	14 (70)
*DQB1*0302*0302*, n=2, группа 6	0	0	0	1 (50)
*DQB1*0302*, n=7	0	0	3 (43)	6 (86)

Примечание: p – достоверность различий между группами.

Таблица 67

Динамика антителоносительства в зависимости от HLA-аллелей

Показатели	АГА IgA	АГА IgA	АГА IgG	АГА IgG
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
	1	2	3	4
*DQA1*0501*0501*	17,92±5,02	8,85±7,51 p_{1-2}=0,3454	261,82 ±106,06	30,18±26,70 p_{3-4}=0,1159
*DQA1*0501*0102*	82,18±40,06	36,74±20,37 p_{1-2}=0,1441	201,96±64,58	85,24±50,86 p_{3-4}=0,1380
*DQB1*0201*0201*	63,87±26,02	12,67±5,81 **p_{1-2} =0,0409**	447,59±131,55	33,99±13,41 **p_{3-4}=0,0033**
*DQB1*0201*	17,77±6,045	4,48±1,99 **p_{1-2}=0,0431**	163,58±65,72	33,32±18,59 **p_{3-4}=0,0331**

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

Резюме

Маркеры Ц по HLA-системе выявлены у всех больных Томской области. Наиболее часто у пациентов регистрируются специфичности *DQA1*0501* и комбинация *DQA1*0501 B1*0201*. Пациенты с генотипами *DQA1*0501*0501* и *DQA1*0501B1*0201* характеризуются тяжелым течением Ц, с развитием дефицитных состояний (анемия, снижение МПКТ, ЗФР, селективный дефицит IgA), а также отсутствием полной компенсации заболевания на фоне БГД. Компенсация Ц чаще регистрируется среди обладателей *DQB1*0201*0201*, в этой же группе отмечается статистически значимое снижение антител к глютену на фоне проводимой терапии. Среди сибсов больных Ц HLA–маркеры встречаются у 92%, повышенный уровень антител к глютену в 71,4% случаев, гистологическое подтверждение диагноза у 17,6% обследуемых.

5.3. Характеристика генов модификаторов иммунного ответа у больных целиакией

Следующим этапом исследования явилось проведение генотипирования по шести полиморфным вариантам генов модификаторов иммунного ответа: *IL1B* (+3953A1/A2), *IL1RN* (VNTR), *IL4* (3'-UTR G/C), *IL4RA* (I50V), *VDR* (F/f, B/b) в семьях пробандов с Ц (86 семей: 50 ядерные, 36 – пар мать – пробанд, общее количество обследованных – 215 человек) (табл. 68).

Таблица 68

Характеристика исследованных полиморфизмов генов

Ген	Хромосомный локус / OMIM	Полиморфизм	Локализация в гене	Фермент рестрикции	Литературный источник
IL1RN	2q14.2 / 147679	VNTR	Интрон 2	-	[Tarlow J.K. et al., 1993]
IL1B	2q14 / 147720	(+3953)A1/A2	Экзон 5	*TaqI*	[Wilkinson R.J. et al., 1999]
IL4	5q31.1 / 147780	3'-UTR G/C	3'-UTR	*Vne I*	[Пузырев В.П. и соавт., 2002]
IL4RA	16p12.1-11.2 / 147781	I50V (A148G)	Экзон 3	*Rsa I*	[Mitsuyasu H. et al., 1998]
VDR	12q12-q14 / 601769	F/f	2 экзон	*Fok*I	[Wilkinson R.J. et al., 2000]
		B/b	8 интрон	*Bsm*I (*Pct*I)	

Все изученные варианты являются SNPs, за исключением минисателлитного маркера во втором интроне гена *IL1RN*, для которого известно пять аллелей, различающихся по количеству 86-п.н. блоков (от двух до шести): аллель A1- 410 п.о. (4 повтора), A2 – 240 п.о. (2), A3 – 500 п.о. (5), A4 – 325 п.о. (3), A5 – 595 п.о. (6) [Tarlow J.K. et al., 1993]. Название аллелей полиморфизма VNTR дано в зависимости от частоты их встречаемости, так аллель A1 – наиболее часто встречающийся, соответственно A5 – наиболее редкий аллель [Tarlow J.K. et al., 1993].

На первом этапе проведена оценка полиморфизма изученных маркеров генов *VDR, IL1B, IL1RN, IL4, IL4RA* в исследуемых выборках. На втором этапе выполнялся поиск ассоциации полиморфных маркеров с целиакией, вариантами клинического течения и осложнениями методом случай-контроль. На третьем этапе проведен поиск ассоциаций полиморфизмов с целиакией и её клиническими формами на семейном материале с использованием TDT метода.

При изучении полиморфизма генов в исследованных выборках русских жителей Томской области (больные Ц и здоровые) распределение генотипов всех изученных полиморфных вариантов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ) (приложение 2, табл. 69-73).

При сравнении частот аллелей изученных полиморфизмов между контрольной группой и выборкой больных целиакией ассоциаций не выявлено ни для одного из полиморфных маркеров генов *VDR, IL1B, IL1RN, IL4, IL4RA.*

(приложение 2, табл. 74). При сравнении частот аллелей исследуемых маркеров генов-модификаторов иммунного ответа с типичной и атипичной формой заболевания не было выявлено ассоциаций, за исключением полиморфизма I50V гена *IL4RA* с атипичной формой Ц: при сравнении носителей генотипов VV против остальных генотипов (II+IV) **OR=5,63 (95% CI: 1,27-28,37; χ^2=5,66; p=0,017)** (приложение 2, табл. 75).

Таблица 75

Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов у больных типичной и атипичной целиакией

Ген/ Полимор физм	Генотипы/ аллели	ЦТ		ЦА		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
IL4RA I50V	II	22	*42*	11	*38*	**12,20**	**0,002**	**2,01 (1,00<OR<4,10)**
	IV	27	*52*	8	*29*			
	VV	3	*6*	10	*33*			
	I	71	*68*	30	*52*	**3,666**	**0,046**	
	V	33	*32*	28	*48*			
	II +IV	49	*94*	29	*74*	**5,666**	**0,017**	**5,63 (1,27<OR<28,37)**
	VV	**3**	***6***	**10**	***26***			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2.

В дальнейшем проведено сравнение частот аллелей генов цитокинов среди пациентов с Ц в зависимости от осложнений (ЗФР, анемия, снижение МПКТ) и наличия ассоциированных с Ц синтропных заболеваний (тиреопатии). Сравнение частот аллелей исследуемых маркеров генов-модификаторов иммунного ответа с неосложненным течением Ц и Ц, осложнившейся ЗФР, показало отсутствие ассоциации (приложение 2, табл. 76). Сравнение частот аллелей исследуемых маркеров генов-модификаторов иммунного ответа с неосложненным течением Ц и Ц, осложнившейся анемией, не выявило наличия ассоциации (приложение 2, табл. 77). Среди носителей генотипа ff полиморфного варианта F/f гена *VDR* реже наблюдается снижение МПКТ по сравнению с обладателями генотипов FF и Ff **OR=0,27 (95% CI: 0,07-0,90; χ^2=4,460; p=0,034)** (приложение 2, табл.78). Выявлены ассоциации данного полиморфизма с нарушениями минерального обмена кости, с инфекционными заболеваниями, в частности туберкулезом [Roy S. et al., 1999]. Существует

предположение, что одним из генетических факторов, способных определять Th1-Th2 поляризацию иммунного ответа, может быть генотип *VDR* [Roy S. et al., 1999], что в свою очередь может определять характер клинического течения исследуемой патологии.

Таблица 78

Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов у больных целиакией без осложнений и с целиакией + снижение МПКТ

Ген/ Полиморфизм	Генотипы/ аллели	Ц без осложнений		Ц+снижение МПКТ		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
F/f гена *VDR*	FF	12	*38*	19	*39*	**6,592**	**0,037**	0,62 (0,31<OR<1,23)
	Ff	9	*28*	24	*49*			
	ff	11	*34*	6	*12*			
	F	33	*52*	62	*63*	1,730	0,188	
	f	31	*48*	36	*37*			
	FF+Ff	21	*33*	11	*65*	**4,466**	**0,034**	**0,27 (0,07<OR<0,92)**
	ff	**43**	***67***	**6**	***35***			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2.

Обнаружена ассоциация аллеля А2 VNTR полиморфизма гена *IL1RN* **OR=3,73 (95% CI: 1,70-8,34; χ^2=12,166; p=0,000)** с развитием тиреопатии у детей с Ц (приложение 2, табл. 79). Известно, что аллель А2+ VNTR полиморфизма гена *IL1RN* даже в гетерозиготном состоянии многократно усиливает секрецию кодируемого продукта [Симбирцев А.С. и соавт., 2005]. Функцией рецепторного антагониста к ИЛ-1 (ИЛ1РА), кодируемого геном *IL1RN* является взаимодействие с рецептором к цитокину и ингибирование клеточного иммунитета. Таким образом, уровень ИЛ1РА в плазме крови скоординированно и совместно регулируется генами *IL1B* и *IL1RN*, а носительство аллеля *IL1RN**А2 ответственно за повышенный уровень как циркулирующего ИЛ1РА, так и ИЛ-1β, увеличенная активация экспрессии и продукции которого является следствием сверхвыработки ИЛ1РА [Симбирцев А.С. и соавт., 2005]. Таким образом, носительство сочетаний генов *IL1B* и *IL1RN*, определяющих перевес в сторону выработки ИЛ1Ра, приводит к более

продолжительному воспалительному ответу. В целом, также следует учитывать, что в процессе воспаления соотношение продукции ИЛ-1β и ИЛ1РА и, соответственно, способности клеток к их выработке, зависит как от генетически детерминированной степени и протяженности воспалительного ответа, так и от влияния многих других факторов [Симбирцев А.С. и соавт., 2005]. Таким образом, сочетанное влияние полиморфизма генов локуса *IL1,* вероятно, приводит к изменениям функции клеточного иммунитета, что, в свою очередь, сказывается на клинической картине аутоиммунных заболеваний, в частности Ц.

Таблица 79

Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов у больных целиакией без осложнений и с целиакией + тиреопатия (Т)

Ген/ Полиморфизм	Генотипы/ аллели	Ц без Т		Ц+Т		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
IL1RN VNTR	A1A1	24	*73*	27	*57*	2,648	0,266	**3,89 (1,77<OR<8,70)**
	A1A2	7	*21*	18	*38*			
	A2A2	2	*6*	2	*5*			
	A1	55	*83*	72	*57*	**12,96**	**0,000**	
	A2	**11**	***17***	**56**	***43***			

Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов, p приведено для теста χ^2 .

5.4. Семейный анализ взаимосвязи целиакии и ее клинических проявлений

Для поиска ассоциации патологии с генетическими маркерами был использован критерий, оценивающий отклонения передачи исследуемого аллеля от гетерозиготных родителей потомкам - Transmission/Diseqilibrium Test (TDT) [Allison D.P., 1997]. Даже если исходные доказательства при анализе методом «случай – контроль» о наличии ассоциации отсутствуют, TDT-тест может быть использован для проверки сцепления любого маркера (или набора маркеров) с геном болезни, при наличии данных о родителях и хотя бы одном больном ребенке. Этот тест имеет ряд существенных преимуществ: обладает высокой статистической мощностью, устойчив к эффектам популяционной структуры, практически безотносителен к типу наследования

[Allison D.P., 2007; Spielman R.S. et al., 2008]. В связи с этим, кроме методов описанных выше, поиск ассоциации изучаемых генетических маркеров с заболеванием и его осложнениями был продолжен на семейном уровне с помощью TDT-теста.

При анализе семейного материала обнаружена ассоциация Ц с аллелем A1 полиморфизма +3953A1/A2 гена *IL1B* (**TDT=5,823; p=0,016**) и аллелем G полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* (**TDT=12,00; p=0,001**), а также ассоциация последнего с типичной формой заболевания (**TDT=3,849; p=0,024**) (приложение 2, табл. 80). Дети, больные Ц, лишь в 29% случаев наследовали от родителей аллель C, тогда как аллель G – в 71% случаев. Данная ассоциация, вероятно, обусловлена связью полиморфизма с типичным вариантом течения Ц (**TDT=3,849; p=0,024**), наследование аллеля G при такой форме заболевания наблюдается в 72% случаев. ИЛ-4 является ключевым цитокином Th2 иммунного ответа, индуцируя дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов в Th2-хелперные клетки. Исследованный полиморфизм 3'-UTR G/C гена локализован вне кодирующей области, поэтому его эффект, вероятно, может быть связан с изменением уровня экспрессии ИЛ-4. Известно, что полиморфизм 3'-UTR G/C находится в тесном неравновесии по сцеплению ($p<0,0001$) с полиморфизмом C(-590)T (сцеплены аллели G и C). Аллель 590T (3'-UTR C) ассоциирован с пониженным уровнем экспрессии ИЛ-4, тогда как аллель C-590 (или сцепленный с ним 3'-UTR G) ассоциирован с нормальным или повышенным уровнем экспрессии [Пузырев В.П. и др., 2002]. Таким образом, выявленные в настоящем исследовании ассоциации аллеля 3'-UTR G могут быть связаны с повышенной активацией гуморального звена иммунитета, что приводит к развитию патологического фенотипа.

Таблица 80

Число аллелей, унаследованных больными целиакией потомками от гетерозиготных родителей

Ген	Полиморфизм	Патология	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
IL1B	(+3953) A1/A2	Целиакия	**A1**	**41**	**5,823**	**0,016**
			A2	21		
		Целиакия типичная	A1	25	3,184	0,074
			A2	13		
		Целиакия атипичная	A1	16	2,042	0,153
			A2	8		
			A2	10		
IL4	G/C 3′-UTR	Целиакия	**G**	**53**	**12,00**	**0,001**
			C	22		
		Целиакия типичная	**G**	**33**	**7,848**	**0,005**
			C	13		
		Целиакия атипичная	G	20	3,448	0,063
			C	9		

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; d.f. – число степеней свободы.

Пробанды с Ц, осложненной ЗФР в 85% случаев наследуют аллель A1 полиморфизма +3953A1/A2 гена *IL1B* (**TDT=3,841; p=0,050**) и в 70% случаев аллель G полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* (**TDT=8,491; p=0,004**) (приложение 2, табл. 81).

Таблица 81

Частоты аллелей исследуемых полиморфизмов генов, унаследованных больными целиакией с ЗФР от гетерозиготных родителей

Ген	Полиморфизм	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
IL1B	(+3953) A1/A2	**A1**	**29**	**3,841**	**0,050**
		A2	15		
IL4	G/C 3′-UTR	**G**	**40**	**8,491**	**0,004**
		C	17		

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; d.f. – число степеней свободы.

При дальнейшем поиске взаимосвязи с осложненными формами Ц на семейном материале, была выявлена ассоциация для VNTR полиморфизма гена *IL1RN* с развитием анемии (**TDT=6,113; p=0,013**) за счет большего наследования аллеля А1 (84%), а также для аллеля I полиморфизма *I50V* гена *IL4RA* (**TDT=7,841; p=0,006**) и аллеля G полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* (**TDT=11,860; p=0,001**), которые наследуются у 73% и 63% пациентов с Ц в сочетании с анемией (приложение 2, табл. 82).

Таблица 82

Частоты аллелей исследуемых полиморфизмов генов, унаследованных больными целиакией с анемией от гетерозиготных родителей

Ген	Полиморфизм	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
IL1RN	VNTR	**A1**	**36**	**6,113**	**0,013**
		A2	17		
IL4	G/C 3′-UTR	**G**	**42**	**11,860**	**0,001**
		C	15		
IL4RA	I50V	**I**	**51**	**7,841**	**0,006**
		V	26		

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; d.f. – число степеней свободы.

Пациенты (68%) с Ц и снижением МПКТ наследуют аллель А1 VNTR полиморфизма гена *IL1RN* (**TDT=4,225; p=0,040**) и 77% детей, имеющих низкую МПКТ, получают от родителей аллель G полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* (**TDT=12,023; p=0,001**) (приложение 2, табл. 83).

Таблица 83

Частоты аллелей исследуемых полиморфизмов генов, унаследованных больными целиакией со снижением МПКТ от гетерозиготных родителей

Ген	Полиморфизм	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
IL1RN	VNTR	**A1**	**27**	**4,225**	**0,040**
		A2	13		
IL4	G/C 3′-UTR	**G**	**34**	**12,023**	**0,001**
		C	10		

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; d.f. – число степеней свободы.

Поиск ассоциаций Ц в сочетании с тиреопатией не выявил статистически значимых результатов (приложение 3, табл. 84).

Резюме

В целом, в ходе проведенного исследования, наибольшая связь с целиакией выявлена для изученных полиморфизмов генов *IL4*, *IL4RA,* а также генов локуса *IL1* и *IL1RN*. Установлена ассоциация аллеля V полиморфизма I50V гена *IL4RA* с атипичной формой Ц, кроме того обнаружена высокая частота встречаемости данного аллеля у больных Ц, неосложненной развитием анемии, и, напротив, показано, что аллель I полиморфизма *I50V* гена *IL4RA* наследуется у 2/3 пациентов с анемией. Для аллеля G полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* найдена связь с целиакией, ее типичной формой и такими осложнениями, как анемия, задержка физического развития, снижение минеральной плотности костной ткани и формирование тиреопатии. Наличие ассоциации полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* с заболеванием и его осложнениями было подтверждено, как методом случай-контроль, так и на семейном материале с использованием TDT метода. Белковые продукты генов *IL4RA* и *IL4*, оказывают одну из ключевых ролей в развитии гуморального иммунитета, и обнаруженные в настоящем исследовании ассоциации их полиморфных вариантов, свидетельствуют о значимой роли изменчивости генов Th2 иммунитета в формировании целиакии [Mitsuyasu H.et al., 1998]. Для аллеля A2 VNTR полиморфизма гена *IL1RN* найдена ассоциация с тиреопатией, в тоже время аллель A1 VNTR полиморфизма гена *IL1RN* связан с развитием анемии и снижением МПКТ ткани на фоне Ц. Для полиморфного варианта 3953A1/A2 гена *IL1B* обнаружена ассоциация как с заболеванием, так и с ЗФР, осложняющей течение Ц. В литературе имеются противоречивые данные об уровне продукции ИЛ1Ра у носителей аллельного варианта *IL1RN**A2, а также продукции ИЛ-1β у лиц с аллелем *IL1B**A2, что требует дальнейшего изучения. При этом ясно, что различное сочетание генотипов генов *IL1B* и *IL1RN* вносит

значительный вклад в формирование характера и продолжительности воспалительной реакции [Симбирцев А.С. и соавт., 2005]. Полиморфизм F/f гена *VDR* оказался связан с отсутствием снижения МПКТ на фоне Ц. Таким образом, гены-модификаторы иммунного ответа определяют тип Ц, а также развитие осложнений и ассоциированных с Ц заболеваний.

5.5 Анализ цитокинов у больных целиакией в зависимости от изучаемых генов-модификаторов иммунного ответа

В связи с аутоиммунным характером исследуемой патологии, изучение особенностей иммунного статуса у больных с целиакией является актуальным и помогает прогнозировать течение заболевания, возможность развития осложнений, а также ответ на проводимую терапию.

Среди обладателей аллеля А2 гена *IL1RN* зарегистрировано максимальное содержание ФНО–α (p=0,047) (приложение 3, табл. 85). Носители генотипа А1А2 гена *IL1B* имеют высокие показатели как ФНО–α (p=0,034), так и ИЛ–10 (p=0,040) по сравнению с остальными генотипами (приложение 3, табл. 88).

Носители аллеля С в гомозиготном состоянии гена *IL4* характеризуются высокой активностью провоспалительных цитокинов (приложение 3, табл. 91), напротив, гомозиготы по аллелю G имеют максимальное содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1РА, ИНФ-γ) (приложение 3, табл. 91).

Уровень ФНО-α был максимальным у лиц с генотипом ff гена VDR по сравнению с остальными генотипами (p=0,040; p=0,045), напротив, для обладателей генотипов FF и Ff характерны высокие значения противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10 и ИЛ-1РА) (приложение 3, табл. 97-99). Уровень ИЛ-4 оказался минимальным среди обладателей аллеля b в гомозиготном состоянии гена VDR и не зависел от формы Ц (приложение 3, табл. 100-102).

Следующим шагом явилось изучение уровня экспрессии цитокинов в зависимости от генотипа пробанда при типичной и атипичной формах Ц. Примечательно, что пациенты с аллелем А2 гена *IL1RN* и типичной формой заболевания характеризуются наиболее высокими значениями ФНО-α (p=0,000)

и ИЛ-1РА (p=0,010) (приложение 3, табл. 86). При развитии атипичной формы Ц в группе пациентов с аллелем А2 гена *IL1RN* получены максимальные значения ИЛ-4 (p=0,014) (приложение 3, табл. 87).

Таким образом, анализ концентрации цитокинов в зависимости от формы заболевания пробанда показал, что носители аллеля А2 гена *IL1RN* с ЦТ имеют максимальную активность ФНО-α, которая остается высокой на фоне лечения (p=0,020), а также высокие значения противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 (p=0,000) и ИЛ-1РА (p=0,010) (приложение 3, табл. 86). Для носителей аллеля А2 гена *IL1RN* с атипичной формой заболевания, напротив, характерна минимальная концентрация и удовлетворительная динамика ФНО-α на фоне БГД (p=0,001) (приложение 3, табл. 87).

Лица с генотипом А2А2 гена *IL1B* при типичной форме Ц характеризуются максимальной продукцией ИЛ-1РА (p=0,037) (приложение 3, табл. 89). Носители аллеля А1 в гомозиготном состоянии с атипичной формой заболевания имеют следовые количества ИНФ-γ (p=0,047) (приложение 3, табл. 90).

Для больных типичной Ц – носителей генотипа СС гена *IL4* характерна максимальная концентрация ИЛ-1РА (p=0,020) (приложение 3, табл. 92). Пациенты с атипичной Ц и генотипом CG гена *IL4* имеют максимальный уровень ФНО-α (p=0,009) (приложение 3, табл. 93).

Уровень ИНФ-γ был минимальным у больных типичной Ц, носителей аллеля V в гомозиготном состоянии (p=0,024) гена *IL4RA* до и после лечения, на этом фоне обращает на себя внимание высокое содержание ФНО-α в этой группе пациентов (приложение 3, табл. 95). Концентрация ИЛ-1β (p=0,031) оставалась высокой, несмотря на проводимую терапию, в группе пациентов, носителей аллеля V в гетерозиготном состоянии гена *IL4RA*, страдающих ЦА (приложение 3, табл. 96).

Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 (p=0,016), ИЛ-10 (p=0,032) оказалась наибольшей у носителей аллеля B в гомозиготном состоянии полиморфизма B/b гена VDR и не зависела от формы Ц (приложение

3, табл. 100-102), помимо этого при атипичной форме Ц обладатели аллеля В в гомозиготном состоянии гена VDR имеют высокий уровень ИНФ-γ (p=0,045) (приложение 3, табл. 102). Таким образом, аллель В может оказывает протективное влияние на течение Ц.

В дальнейшем было проведено изучение цитокинового каскада у больных Ц на фоне проводимой патогенетической терапии. На фоне соблюдения безглютеновой диеты (БГД) у пробандов, носителей аллеля А2 в гомозиготном состоянии гена *IL1RN* и типичной Ц содержание ФНО-α и ИЛ-1РА остается высоким, уровень ИЛ-4 в этой группе максимален (приложение 3, табл. 86). Вероятно, концентрация последнего определяется генотипом, но не фенотипическими особенностями заболевания. Таким образом, дети и подростки с Ц – носители аллеля А1 в гомозиготном состоянии гена *IL1RN* имели удовлетворительную динамику снижения концентрации основных провоспалительных цитокинов: ФНО-α (p=0,045), ИЛ-1β (p=0,000) его антагониста (p=0,014), а также ИЛ-4 (p=0,032) на фоне патогенетической терапии, в то же время для обладателей аллеля А2 в гомозиготном состоянии гена *IL1RN* характерен максимальный уровень ФНО-α (p=0,047) и высокое содержание ИЛ-1β несмотря на проводимое лечение (приложение 3, табл. 85).

Содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α) у пациентов с генотипами А1А1 и А1А2 гена *IL1B* достоверно снижалась на фоне патогенетической терапии, в то время как у обладателей генотипа А2А2 гена *IL1B* зарегистрирована лишь тенденция к снижению активности провоспалительного каскада без достоверного различия на фоне БГД (приложение 3, табл. 88). Среди детей с генотипом А1А1 гена *IL1B* выявлена минимальная базальная концентрация ИНФ-γ (p=0,047), которая не изменялась в ходе лечения (приложение 3, табл. 88).

Пациенты, носители аллеля С в гомозиготном состоянии гена *IL4* характеризуются неудовлетворительной динамикой провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α) на фоне терапии и высоким содержанием ИЛ-1РА, несмотря на соблюдение БГД (p=0,020) (приложение 3, табл. 91). При

атипичной Ц дети, носители генотипа CG гена *IL4* имеют высокий уровень ФНО-α, который не реагирует на проводимое лечение (p=0,009) (приложение 3, табл. 91), примечательно, что содержание ИНФ-γ в этой группе оставалось максимальным и не изменялось на фоне БГД (приложение 3, табл. 93).

Показано, что носители аллеля I в гомозиготном состоянии полиморфизма I50V гена *IL4RA* отвечают на назначение БГД снижением активности как про-(ИЛ-1β, p=0,005; ФНО-α, p=0,029), так и противовоспалительных (ИНФ-γ, p=0,017; ИЛ-1РА, p=0,003) цитокинов (приложение 3, табл. 94). Минимальная концентрация ИНФ-γ среди обладателей аллеля V в гомозиготном состоянии гена *IL4RA*, не изменялась в процессе терапии (приложение 3, табл. 94), однако уровень ИЛ-1β достоверно снижался при атипичной форме Ц (приложение 3, табл. 96).

В группе пациентов, носителей аллеля f в гомозиготном состоянии полиморфизма F/f гена VDR зарегистрировано максимальное содержание ФНО-α (p=0,045) до назначения БГД (приложение 3, табл. 97).

Значимое снижение активности ИЛ-1β на фоне лечения наблюдалось лишь у носителей аллеля b в гомозиготном состоянии полиморфизма B/b гена VDR больных типичной Ц (p=0,042) (приложение 3, табл. 100).

Резюме

Таким образом, зарегистрированные разнонаправленные изменения цитокинового каскада в виде активации как про-, так и противовоспалительных цитокинов, связаны в основном с полиморфными вариантами генов *IL1RN, IL1B, IL4RA* и *IL4.*

5.6. Внутрисемейный корреляционный анализ и оценка наследуемости количественных показателей иммунного статуса

Для проведения внутрисемейного корреляционного анализа иммунологических показателей по генеалогическим данным были составлены списки родственников первой степени родства, которые послужили основой при формировании матриц для расчета семейных корреляций.

В дальнейшем был проведен внутрисемейный корреляционный анализ наследуемости уровня цитокинов. Вклад наследственных факторов в изменчивость исследованных иммунологических показателей в семьях больных целиакией оказался различен и приведен в таблице 103.

Установлены положительные корреляции в парах мать-дети и мать-пробанд для значений основных противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4, ИНФ-γ), в паре мать-сибс выявлены положительные корреляции для ИЛ-1β и его рецепторного антагониста, в паре родители-дети положительные корреляции обнаружены для большинства цитокинов за исключением ИЛ-10 (табл. 103).

В парах мать-пробанд установлены корреляции для ИЛ-4 ($r=0,417$, $p\leq0,001$), ИНФ-γ ($r=0,439$, $p\leq0,001$). В парах отец – пробанд зарегистрированы корреляции для ИЛ-1β ($r=0,324$, $p=0,038$), ИЛ-4 ($r=0,478$, $p=0,001$), ИНФ-γ ($r=0,442$, $p=0,004$). При рассмотрении коэффициентов корреляций в парах родители-дети статистически значимые оценки были получены для наибольшего числа корреляций: для ИЛ-1β ($r=0,260$, $p=0,004$), ИЛ-4 ($r=0,439$, $p\leq0,001$), ФНО-α ($r=0,217$, $p=0,016$), ИНФ-γ ($r=0,409$, $p\leq0,001$), ИЛ-1РА ($r=0,193$, $p=0,032$) (табл. 103). Установленные корреляционные связи могут свидетельствовать об определенном вкладе генетических факторов в изменении иммунологического статуса у пробандов с Ц.

Оценки коэффициентов наследуемости (h^2) иммунологических показателей в семьях больных Ц варьировали в широких пределах от 38,6% до 87,8%. Максимальные оценки коэффициента наследуемости были получены для ИЛ-4 (87,8%) и ИНФ-γ (81,8%), достаточно высокий уровень коэффициента наследуемости характерен для ИЛ-1β (52,0%). Среди других показателей следует отметить средние по величине значения h_2 для ФНО-α – 43,4% и ИЛ-1РА – 38,6% (табл. 103).

Наиболее высокие значения коэффициента наследуемости были зарегистрированы для противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 – 87,8%, ИНФ-γ – 81,8%, и менее значимые для провоспалительных цитокинов ИЛ-1β – 52,0%

и ФНО-α – 43,4% (табл. 103). Показано, что наследование пробандами повышенной выработки антивоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИНФ-γ) происходит от матерей, от отцов дети наследуют как антивоспалительную (ИЛ-4, ИНФ-γ), так и провоспалительную (ИЛ-1β) направленность цитокинового каскада. Высокий коэффициент наследуемости ИЛ-4, ИНФ-γ свидетельствует об участии в развитии хронического аутоиммунного воспаления СОТК, как Th1, так и Th2 путей иммунного ответа.

Таким образом, в семьях детей с целиакией установлены коэффициенты корреляции для параметров цитокинового статуса между родителями и детьми и получены коэффициенты наследуемости в отношении количества данных медиаторов воспаления.

Таблица 103

Внутрисемейные корреляции наследуемости цитокинов

Группа	Статистические параметры	ИЛ-1β	ИЛ-4	ИЛ-10	ФНО-α	ИНФ-γ	ИЛ1РА
мать-дети	r_S p N	0,322 **0,007** 69	0,417 **<0,001** 71	-0,119 0,33 70	0,141 0,24 70	0,398 **<0,001** 71	0,23 0,054 71
мать-пробанд	r_S p N	0,243 0,08 53	0,443 **<0,001** 53	-0,158 0,26 52	0,183 0,19 52	0,439 **0,001** 53	0,107 0,44 53
мать-сибс	r_S p N	0,605 **0,013** 16	0,328 0,18 18	0,12 0,64 18	0,029 0,91 18	0,208 0,41 18	0,487 **0,04** 18
отец-дети	r_S p N	0,2 0,16 50	0,45 **<0,001** 53	-0,172 0,22 52	0,313 **0,024** 52	0,41 **0,003** 52	0,159 0,26 52
отец-пробанд	r_S p N	0,334 **0,038** 39	0,478 **0,001** 42	-0,21 0,19 41	0,297 0,059 41	0,442 **0,004** 41	0,122 0,45 41
отец-сибс	r_S p N	-0,123 0,72 11	0,239 0,48 11	0,068 0,84 11	0,424 0,19 11	0,182 0,59 11	0,2 0,55 11
пробанд-сибс	r_S p N	0,238 0,33 19	0,434 0,056 20	0,339 0,14 20	0,333 0,15 20	0,352 0,13 20	0,223 0,34 20
родители-дети	r_S p N	0,26 **0,004** 119	0,439 **<0,001** 124	-0,137 0,13 122	0,217 **0,016** 122	0,409 **<0,001** 123	0,193 **0,032** 123
Наследуе-мость (h^2)		52,0	87,8	-27,4	43,4	81,8	38,6

Примечание: r_S - коэффициент корреляции Спирмена

Резюме

Появление указанных взаимосвязей между показателями основных цитокинов может косвенно свидетельствовать о наличии факторов риска развития патологического цитокинового каскада в СОТК с возможным развитием Ц в семьях пробандов с Ц. Полученные результаты можно так же объяснить и тем, что Ц является заболеванием мультифакториальной природы,

при котором клинический фенотип является результатом действия многих генетических локусов и, следовательно, вклад каждого гена в общую картину заболевания может быть незначительным.

5.7. Генетические аспекты рефрактерного течения целиакии

В настоящее время назрела необходимость помимо типичной и атипичной форм Ц выделять осложненное, неосложненное и рефрактерное течение заболевания [Duggan J.M., 2004]. Рефрактерное течение Ц верифицируется при отсутствии эффекта от БГД (персистирование клинических симптомов, повышенного титра антител к глютену, атрофии слизистой оболочки тонкой кишки) [Abdulkarim A.S., 2003]. Рефрактерное течение Ц встречается при типичной и атипичной формах болезни, в связи с чем, целесообразно рассматривать его как вариант течения Ц.

Среди пациентов, находившихся под наблюдением, на фоне соблюдения БГД и симптоматического лечения (ферментотерапия, препараты кальция, йода, витаминотерапия, пре- и пробиотическая коррекция) выявлена категория детей – 36 (41%) человек с неудовлетворительным ответом на терапию (25 (70%) с типичной и 11 (30%) пробандов с атипичной Ц) в виде сохраняющейся ЗФР, низких весо–ростовых прибавок (ниже 3 процентили), а также отсутствием иммунологической (АГА IgA 82,58±46,62 ед/мл, АГА IgG 156, 34±45,89 ед/мл) и морфологической компенсации (100%). Сочетанное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдалось у всех пациентов с РЦ. Морфологическая картина, соответствующая 3а стадии (Marsh M.N., 1992) у 28 (78%) больных, и 3б стадии у 8 (22%) детей.

Среди пациентов с РЦ зарегистрирован низкий уровень ИНФ-γ (14,44±3,12 пг/мл против 59,23±4,43 пг/мл на фоне компенсации заболевания, $p \leq 0,01$), в то время как при компенсированной форме Ц наблюдается тенденция к повышению уровня ИЛ-10 и ИЛ-1Ра (231±22,48 пг/мл и 159±18,66 пг/мл против 188±15,47 пг/мл и 114±11,58 пг/мл соответственно). Являясь основным индуктором Th1-клеток, ИНФ-γ снижает секреторную активность Th2-клеток. В результате всех гуморальных взаимодействий ИНФ-γ усиливает развитие

клеточного иммунитета и подавляет проявления гуморального иммунного ответа. Возможно, это объясняет развитие рефрактерного к терапии патологического процесса на СОТК у данной категории пациентов.

Носители *DQA1*0102* в половине случаев характеризовались рефрактерным ответом на проводимую терапию. 2/3 (70%) больных с генотипом *DQA1*0501*0501* имели РЦ. В группе обладателей *DQB1*0201*0201* отмечено мягкое течение заболевания т.к. рефрактерными к терапии оказались лишь 17% пациентов. В то же время, для гетерозиготных носителей *DQB1*0201* и *DQB1*0302* характерно наличие РЦ в 65% и 57% случаев соответственно. В целом, обладатели *DQB1*0201*0201* характеризовались высокой частотой компенсации Ц, в то время как пациенты с *DQA1*0501*0501* – склонностью к рефрактерному течению заболевания.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить особенности Ц, варианты рефрактерного течения заболевания и характер ответа на БГД у детей с генотипами *DQA1* и *DQB1*, что позволяет прогнозировать развитие Ц. Однако малочисленность выборки, требует продолжения дальнейших исследований. Кроме того, представляет интерес накопления данных о популяционных особенностях HLA–системы у больных РЦ.

Резюме

Рефрактерное течение Ц выявлено у 41% детей, из них у 70% заболевание характеризовалось типичным симптомокомплексом. РЦ характеризуется низким уровнем ИНФ-γ, при компенсированной форме целиакии наблюдается тенденция к повышению уровня ИЛ-10 и ИЛ-1РА. Пациенты с генотипами *DQA1*0501*0501* и *DQA1*0501B1*0201* чаще имеют рефрактерное течение Ц. Компенсация заболевания чаще регистрируется среди детей с генотипом *DQB1*0201*0201*. Таким образом, у детей с Ц ответ на БГД зависит от определенных полиморфных вариантов HLA-системы и характера цитокинового каскада.

ГЛАВА 6. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ

6.1. Реабилитация детей с целиакией

Задачи этапа реабилитации включали: поиск современных методов повышения уровня знания больных о целиакии и оценку эффективности дополнительного энтерального питания смесью «Нутризон» (Nutricia, Голландия) у детей и подростков с целиакией. Основными принципами лечения целиакии в настоящее время являются: пожизненная безглютеновая диета, коррекция всех видов обмена веществ, терапия дефицитных состояний, терапия ассоциированных заболеваний. В последние годы многие авторы [Парфенов А.И. 1997; Feighery C., 1999; Ревякина, А.В., 2001; Farell R.J., 2002] считают необходимым включение в комплекс реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями обучения в «Школе управления заболеванием» и психологическую поддержку больного и членов его семьи. Обучение знаниям о целиакии дает возможность детям, взрослым и их родственникам иметь правильное представление о болезни, факторах риска её возникновения и условиях прогрессирующего течения, способствует формированию мотивации к соблюдению лечебных рекомендаций и активной жизненной позиции самих пациентов и их близких. В связи с этим сотрудниками кафедры педиатрии ФПК и ППС СибГМУ была разработана программа «Школы управления целиакией», которая функционировала на базе гастроэнтерологического отделения МЛПУ ДБ№1 и детского отделения НИИ курортологии и физиотерапии и включала 4 занятия. **Тема первого занятия:** *Физиология пищеварения. Целиакия, определение, причины, механизм развития и проявления заболевания. Диагностика Ц: проблемы и возможности* – **тема второго занятия. Третье занятие:** *Актуальные вопросы диетотерапии. Проблема «скрытого глютена». Оценка эффективности терапии заболевания. Вопросы диспансеризации и реабилитации, медико-психосоциальная реабилитация больных с Ц и членов их семей* – **тема 4-го занятия.** К каждому занятию прилагаются вопросы

«входного контроля», а к окончанию обучения – «выходной тестовый контроль». Контрольные вопросы и их обсуждение позволяют инициировать процесс принятия ответственности больными (родителями) за конструктивное сотрудничество в образовательном процессе, а также имеют диагностическое значение в плане исследования первичной мотивационной установки больных и/или родителей к сотрудничеству с врачом. Уходы от ответов на вопросы позволяют выявить родителей с негативной мотивацией на участие в образовательной программе и планировать организацию последовательных саногенных мероприятий. Кроме того, каждый раздел обучения сопровождается рекомендациями психолога.

Таким образом, необходимость реабилитационных мероприятий при Ц обусловлена развитием, в первую очередь, дефицитных состояний (анемия, снижение МПКТ, йоддефицитный зоб, задержка роста, дефицит массы тела) [Depla A.C., 1990; Lindh E., 1992; Angirre J.M., 1997; Бельмер С.В., 2003; Alonso Cotoner C., 2003; Armagan O., 2004; Stenson W.F., 2005], а также онкологических заболеваний (лимфома, аденокарцинома) ЖКТ при несоблюдении диеты [Olaussen R.W., 2005] и ассоциированных с Ц аутоиммунных заболеваний (СД 1 типа, АИТ, герпетиформный дерматит, коллагенозы) [Бельмер С.В. и соавт., 1996; Ревнова М.О. и соавт., 1998; Kordonouri O., 2004; Murray J.A., 2005; Buysschaert M., 2005].

Характеристика детей с целиакией на этапе реабилитации

За 2007–2008 гг. в «Школе управления Целиакией» прошел обучение 51 пациент. Дети от 7 до 18 лет – 31 человек (средний возраст 15 лет) обучались самостоятельно, в семьях пациентов младше 7 лет занятия посещали родители пробанда (20 детей).

6.2. Результаты работы «Школы управления Целиакией»

При первом тестировании было выяснено, что о причине развития заболевания информированы лишь 10 пациентов (20%), после проведения занятий их количество возросло до 44 человек (86,3%; p=0,001). Осведомленность о методах диагностики Ц увеличилась с 33% (17 пациентов)

до 90% (46 детей; p=0,001). После обучения знания о характере и причинах развития осложнений Ц появились у 40 (78%) пациентов против 6-ти (11,7%; p=0,0001) человек до проведения занятий. До обучения в «Школе управления целиакией» адекватные знания о патогенетической терапии Ц (БГД) имели 10 (20%) детей, после – 47 (92%) пациентов. О необходимости назначения симптоматической терапии (коррекция дефицитных состояний) знали лишь 13 (25%) детей, в процессе посещения занятий их количество увеличилось до 44-х (86%; p=0,0001). Один из маркеров качественного соблюдения БГД – исключение из питания продуктов, содержащих скрытый глютен. До посещения занятий 41 (80%) ребенок употреблял в пищу продукты, содержащие скрытый глютен, после проведения занятий численность этой группы пациентов уменьшилась до 10 (20%; p=0,0010) человек. Знаниями о критериях компенсации заболевания владели 10 (20%) человек, в динамике количество возросло до 42 (82%; p=0,0001) пациентов. Сведения о необходимости контроля антител к глютену и биопсии на фоне соблюдения БГД имели 22% (11 человек) и 14% (7 детей), соответственно, после обучения процент увеличился до 84 (43 ребенка) по обоим критериям компенсации.

С целью контроля специфического антителоносительства всем больным через 6 месяцев после обучения в «Школе управления Целиакией» определены антитела к глютену. Для пациентов, посещавших занятия, характерна положительная динамика специфического антителоносительства, значительно снижалась концентрация антител как АГА IgA (p=0,0090), так и АГА IgG (p=0,0000). Напротив, дети, не посещавшие «Школу управления целиакией», имели неудовлетворительных характер снижения антител. Для больных этой группы было характерно нарастание АГА IgA (p=0,0530), отражающих повреждение СОТК поступающим с пищей глютеном, а также отсутствие нормализации АГА IgG (p=0,0020), которое свидетельствует о персистенции иммуновоспалительного процесса в тонком кишечнике (табл. 104).

Таблица 104

Характеристика антителоносительства
в зависимости от уровня информированности, Me (Q1-Q3)

Показатели (ед/мл)	Общая группа, n=76	Посещали «Школу», n=51	Не посещали «Школу», n=30	p
	1	2	3	
АГА IgA, До лечения	17,6 (7,3-36,2)	16,3 (7,3-61,8)	18,3 (5,4-27,8)	p_{1-2}=0,4470 p_{1-3}=0,2080 p_{2-3}=0,1030
АГА IgA, После лечения	12,5 (3,5-45,0) p=0,0580	8,0 (3,4-15,9) **p=0,0090**	36,9 (6,3-56,0) **p=0,0530**	**p_{1-2}=0,0230** p_{1-3}=0,0560 **p_{2-3}=0,0000**
АГА IgG до лечения	101,8 (59,0-221,7)	94,5 (51,4-222,7)	116,45 (72,0-203,3)	p_{1-2}=0,6380 p_{1-3}=0,7270 p_{2-3}=0,4470
АГА IgG после лечения	45,0 (12,0-76,0) **p=0,0000**	21,0 (6,7-72,8) **p=0,0000**	66,95 (27,3-80,0) **p=0,0020**	p_{1-2}=0,2830 p_{1-3}=0,4540 p_{2-3}=0,1150

Примечание: p – достоверность различий между группами пациентов до и после реабилитации; p_{1-2}- достоверность различий между общей группой и пациентами, посещавшими «Школу целиакии»; p_{1-3}- достоверность различий между общей группой и пациентами, не посещавшими «Школу целиакии»; p_{2-3}- достоверность морфометрических показателей между группами пациентов, посещавшими и не посещавшими «Школу целиакии».

Через год после проведения занятий в школе управления заболеванием пациентам с Ц выполнена биопсия. Морфометрическое исследование показало восстановление СОТК в группе больных, посещавших занятия, обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов, не прошедших данный этап реабилитации, сохранялись признаки гиперрегенераторной атрофии СОТК (табл. 105).

Таблица 105

Характеристика морфометрических показателей в зависимости от уровня информированности, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группа детей, посещавших школу до лечения (n=51)	Группа детей, посещавших школу после лечения (n=51)	Группа детей, не посещавших школу до лечения (n=30)	Группа детей, не посещавших школу после лечения (n=30)	p
	1	2	3	4	
Толщина СОТК (мкм)	491,0 (450,0-520,0)	617,5 (595,0-630,0)	480,0 (449,0-500,0)	523,0 (500,0-555,0)	p_{1-2}=0,0000 p_{3-4}=0,5480 p_{2-4}=0,0000
Высота ворсинок (мкм)	145,0 (120,0-157,0)	515,5 (507,0-550,0)	124,0 (116,0-140,0)	150,0 (140,0-180,0)	p_{1-2}=0,0000 p_{3-4}=0,2630 p_{2-4}=0,0000
Глубина крипт (мкм)	358,0 (306,0-380,0)	100,0 (80,0-111,0)	355,0 (326,0-370,0)	316,0 (300,0-340,0)	p_{1-2}=0,0000 p_{3-4}=0,3320 p_{2-4}=0,0000
МЭЛ (%)	60,0 (52,0-75,0)	18,0 (17,0-38,0)	61,0 (51,0-67,0)	55,0 (44,0-66,0)	p_{1-2}=0,0000 p_{3-4}=0,4300 p_{2-4}=0,0000
Соотношение ворсинка/крипта	0,404 (0,355-0,475)	5,13 (4,58-6,43)	0,367 (0,305-0,388)	0,430 (0,360-0,440)	p_{1-2}=0,0000 p_{3-4}=0,1600 p_{2-4}=0,0000

Примечание: p_{1-2}- достоверность различий морфометрических показателей в группе пациентов, посещавших «Школу целиакии» до и после реабилитации; p_{2-4}- достоверность морфометрических показателей между группами пациентов, посещавших и не посещавших «Школу целиакии»; p_{3-4}- достоверность морфометрических показателей в группе пациентов, находящихся на базисной терапии и не посещавших «Школу целиакии».

6.3. Коррекция нутритивного статуса у пациентов с целиакией

Среди наблюдаемых пациентов несмотря на назначение БГД и симптоматического лечения сохранялась категория детей – 25 (28%) человек с неудовлетворительным ответом на терапию в виде низких весо–ростовых прибавок, а также отсутствием иммунологической компенсации (АГА IgA 82,58±46,62 ед/мл, АГА IgG 156, 34±45,89 ед/мл). Исходя из этого, оказалась очевидной необходимость адекватной нутритивной поддержки пациентов. Под нутритивной поддержкой понимают процесс обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приёма пищи. Оптимально подобранное питание способствует восстановлению изменённых звеньев метаболизма, обладает антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектом, позволяет не только поддерживать энергетические и пластические потребности больного, но и является самостоятельным лечебным фактором [Нетребенко О.К., Щеплягина Л.А., 2006]. При нутритивной недостаточности перспективными является применение элементных или модульных смесей [Хорошилов И.Е., 2005]. Дополнительное введение глутамина при энтеральном питании повышает абсорбционную способность кишечника, приводит к увеличению толщины слизистой кишечника, предотвращает ее атрофию при полном парентеральном питании, способствует поддержанию морфологической целостности кишечника и снижает кишечную проницаемость [Li J. et al., 1997]. С целью коррекции нутритивного статуса у наблюдаемых пациентов были использованы ретаболил и смесь «Нутризон», назначенные на фоне БГД.

Критерии включения пациентов для терапии ретаболилом: рост и масса тела ниже 3 перцентиля, 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), задержка костного возраста более 2-х лет. Схема назначения ретаболила была следующей - 0,1 мл на год жизни, 1 инъекция в месяц, № 3. Критерии включения для терапии Нутризоном: рост и масса тела ниже 3 перцентиля, гипотрофия 1-2 степени (отсутствие прибавок массы тела в

течение последних 6 месяцев). Смесь «Нутризон» назначали в зависимости от возраста – детям 2-5 лет 100,0 мл в сутки, пациентам старше 5-ти летнего возраста 200,0 мл в сутки, продолжительность курса составила месяц. Показатели критериев включения служили в качестве показателей сравнения до лечения.

Пациенты с типичной формой Ц – 12 человек, в возрасте от 1г.11мес. до 5 лет (средний возраст – 3,5 года) получали инъекции ретаболила 1 раз в 4 недели в возрастной дозировке № 2-3. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Эффективность ретаболила оценивалась по весо-ростовой прибавке через 6 месяцев после начала терапии. Прибавка в росте через 6 месяцев составила 5 см (Me) (Q_1–1,5 см, Q_3–10 см), прибавка массы - 1700 гр. (Me) (Q_1–700 гр., Q_3–2 200 гр.). В динамике наблюдения зарегистрировано уменьшение активности антигенспецифического антителоносительства (АГА IgA Me–8,0 (Q_1–3,3; Q_3–30,3) ед/мл; АГА IgG Me–45,5 (Q_1–14,0; Q_3–77,8) ед/мл, при норме до 25 ед/мл) (p=0,0209 и p=0,0001 соответственно).

Смесь «Нутризон» принимали 13 человек, в возрасте от 2-х до 14 лет (средний возраст – 6 лет) по 50,0-100,0 мл, 1–2 раза в день в течение месяца. Длительность наблюдения была равна 6-ти месяцам. Прибавка в росте через 3 месяца оказалась 3 см (Me) (Q_1–1, 0 см; Q_3–6 см). Прибавка массы–1750 гр. (Me) (Q_1–500 гр.; Q_3–2000 гр.). Через 6 месяцев зарегистрирована прибавка роста 7 см (Me) (Q_1–4, 0 см; Q_3–10 см). Прибавка массы через 6 месяцев составила 3000 гр. (Me) (Q_1–1000 гр.; Q_3–5000 гр.). На фоне терапии Нутризоном наблюдалась положительная динамика содержания антител к глютену: (АГА IgA Me –6,7 (Q_1 – 2,7; Q_3 – 26,4) ед/мл; АГА IgG 36,7 (Q_1 –13,0; Q_3 –91,6) ед/мл, при норме до 25 ед/мл). Таким образом, для коррекции нутритивного статуса у детей с целиакией могут использоваться короткие курсы ретаболила или назначение смеси для дополнительного энтерального питания «Нутризон».

6.4. Коррекция нутритивного статуса смесью «Нутризон»

Следующим этапом явилось изучение содержания макроэлементов крови у пациентов с Ц, получающих Нутризон, в частности, жизненно необходимых элементов (эссенциальные, макроэлементы): натрий (Na), кальций (Ca), железо (Fe), кобальт (Co), цинк (Zn), селен (Se), хром (Cr) [Барановская Н.В. и соавт., 2008].

Некоторые эссенциальные микроэлементы являются одновременно и иммунонутриентами [Grimble R.F., 1998]. К иммунонутриентам, действие которых подтверждено клиническими и экспериментальными исследованиями, в настоящее время относят железо, цинк, селен [Herschko C., 1996]. Определяющим фактором в реализации нормального иммунного ответа является адекватное поступление в организм всех необходимых микроэлементов, витаминов и других нутриентов [Shankar A, Prasad A., 1998].

Натрий играет весьма важную роль в регуляции осмотического давления и водного обмена, оказывает значительное влияние и на белковый обмен. Обмен натрия находится под контролем щитовидной железы, при гипофункции щитовидной железы происходит задержка натрия в тканях, при гиперфункции щитовидной железы количество натрия в коже уменьшается, а выделение его из организма увеличивается. Обмен натрия регулируется в основном альдостероном [Агаджанян Н.А., 2001]. Для пробандов с Ц характерно высокое содержание натрия в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой и нормами, предложенными А.В. Скальным (p=0,0001) (табл. 106). Кальций, обладая высокой биологической активностью, выполняет в организме многообразные функции, доминирующее положение этого элемента в конкуренции с другими металлами и соединениями за активные участки белков определяется химическими особенностями иона кальция, поэтому последний может успешно конкурировать с радионуклидами и тяжелыми металлами на всех этапах метаболизма [Агаджанян Н.А., 2001] (табл. 106). Содержание кальция среди пациентов с Ц было значительно ниже по сравнению с нормой данного макроэлемента по А.В. Скальному (p=0,0019). Хром – жизненноважный микроэлемент, участвующий в регуляции синтеза жиров,

входящий в состав низкомолекулярного органического комплекса – фактора толерантности к глюкозе, обеспечивающего нормальный ее уровень в крови, участвующий в регуляции работы сердечной мышцы [Levy J., 1998]. Содержание хрома у пациентов с Ц было высоким в сравнении с данными А.В. Скального (p=0,0001) и, напротив, низкими по сравнению с группой контроля (p=0,0001), проживающей на территории г. Томска. В ряде исследований было установлено достоверное влияние недостатка железа на функцию иммунокомпетентных клеток. Отмечено снижение бактерицидной активности макрофагов, снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов [Furst P., 1998]. Недостаток железа снижает активность рибонуклеотид-редуктазы и, соответственно, синтез ДНК, что является фактором, снижающим скорость клеточной пролиферации [Spear A. T., 1992; Babst R., 1993; Herschko C., 1996; Beard J.L., 2001]. Пациенты с Ц имеют более низкие показатели содержания железа по сравнению с группой контроля (p=0,0001), однако по А.В. Скальному уровень этого элемента в среднем в 4 раза ниже, по сравнению с больными детьми (p=0,0001) (табл. 106). Возможно, существуют значительные различия содержания данного элемента в зависимости от территории проживания. Кобальт входит в состав молекулы цианкобаламина, активно участвует в ферментативных процессах образования гормонов щитовидной железы и процессе гемопоэза [Furst P., 1998]. Для пациентов с Ц характерен низкий уровень кобальта (p=0,0386) по сравнению с группой контроля (табл. 106). Дефицит цинка снижает уровень Т- и В-клеток периферической крови и вызывает нарушение их функции, в виде снижения уровня продуцируемых ими цитокинов, в частности, γ-интерферона, в димеризации которого цинк играет ключевую роль [Zalewski P., 1996; Li J., 1997; Shankar A., 1998]. Важная биохимическая функция селена – участие в построении и функционировании глутатионпероксидазы, глицинредуктазы и цитохрома С – основных антиоксидантных соединений [Levy J., 1998]. Недостаток селена способствует продукции провоспалительных эйкозаноидов и предрасполагает к более тяжелому течению воспалительных заболеваний [Levy J., 1998; Arthur J.R.,

2003]. Содержание цинка и селена было высоким у всех обследуемых детей (p=0,0001).

Таким образом, обращает на себя внимание низкое содержание железа, хрома и кобальта у больных Ц, по сравнению со здоровыми индивидами контрольной группы (p=0,0001), что вероятнее всего связано с отсутствием полной компенсации заболевания, сохранением на этом фоне повреждений ультраструктуры СОТК, и, в результате, сохраняющимися нарушениями процессов всасывания макроэлементов. Нормальное содержание основных антиоксидантов – цинка и селена, по всей вероятности связано с местными геоэкологическими особенностями промышленных районов города [Ноздрюхина Л. Р., 1990, Рашевская А.М., 1998].

В общей группе пробандов с Ц зарегистрировано высокое содержание натрия, по сравнению с контрольной группой (p=0,0001) которое в динамике продолжало незначительно увеличиваться (p=0,6538) (табл.106). Больные Ц исходно имели низкое содержание кальция по сравнению с контролем (p=0,0019), на фоне приема Нутризона наблюдалась его нормализация (p=0,0127). Уровень хрома в динамике лечения увеличивался и приближался к значениям группы контроля (p=0,0001), однако по результатам проведенного исследования в динамике значительно превышал норму, предложенную А.В. Скальным (p=0,0001). Низкое содержание железа среди пациентов основной группы (p=0,0001) не изменялось на фоне терапии Нутризоном (p=0,5568). Изначально низкий уровень кобальта (0,0386) на фоне терапии имел тенденцию к нормализации (p=0,6988). Уровень цинка достоверно не изменяясь на фоне терапии, имел лишь незначительную тенденцию к повышению (p=0,49), хотя значения превосходили таковые в контрольной группе (p=0,0001). Концентрация селена была высокой среди обследуемых (p=0,0026) и не изменялась в динамике лечения (p=0,2734) (табл. 106).

Возможно, содержание таких эссенциальных микроэлементов как натрий, кальций, железо в большей степени подвержено колебаниям и интенсивнее реагирует на изменение рациона, в частности на назначение наряду с

этиопатогенетической терапией дополнительного энтерального питания смесью Нутризон, в то время как на содержание селена и цинка можно повлиять более продолжительными курсами терапии. Содержание хрома до назначения терапии было сопоставимо с группой контроля и снижалось на фоне лечения (p=0,1644), уровень железа был низким среди пациентов с Ц и на фоне БГД наблюдалась тенденция к его увеличению, концентрация цинка, напротив, была выше по сравнению с контрольной группой.

Обращает на себя внимание исходное низкое содержание кальция, железа, хрома и кобальта среди пробандов с Ц, что связано с СМА. Высокий уровень натрия, цинка и селена в сравнении с нормами, предложенными А.В.Скальным объясняется особенностями проживания на территории отдельных районов промышленного города, с формированием на этих территориях особых геоэкологических зон [Барановская Н.В. и соавт., 2008].

Таким образом, на фоне терапии Нутризоном увеличивалось содержание кальция (p=0,0127), низкое содержание хрома имело тенденцию к нормализации (p=0,1644), исходно низкий уровень железа у пациентов с Ц (p=0,0001) не изменился в процессе лечения, прослеживается тенденция к нормализации уровня кобальта (p=0,6988), не зарегистрировано значимой динамики показателей натрия, цинка, селена на фоне терапии.

Таблица 106

Содержание жизненно необходимых элементов на фоне дополнительного энтерального питания, Me (Q1-Q3)

	До лечения (n=22)	После лечения (n=22)	p	Цельная кровь, Скальный А.В., 2004 (мг/кг)	Контроль (n=68), Барановская Н.В., 2008 (мг/кг)
	1	2		3	4
Na	8727,27 (8100,0-10000,0)	9036,36 (7900-10000)	p_{1-2}=0,6538 **$p_{1,2-4}$=0,0001**	1969±5	4164±360
Ca	38,64 (35,0-43,0)	55,00(55,0-55,0)	**p_{1-2}=0,0127** **p_{1-3}=0,0019**	60,5±0,2	68,5±0,38
Cr	0,20 (0,20-0,20)	1,35 (0,20-2,1)	p_{1-2}=0,1644 **$p_{1-3,4}$=0,0001**	0,006-0,11	1,07±0,4
Fe	2381,81 (2100,0-2500,0)	2463,63 (2400-2600)	p_{1-2}=0,5568 **$p_{1,2-3,4}$=0,000**	447	3280±127
Co	0,033(0,014-0,05)	0,04 (0,013-0,07)	p_{1-2}=0,6988 **p_{1-3}=0,0001** **p_{1-4}=0,0386**	0,0002-0,04	0,046±0,004
Zn	29,24 (20,6-30,0)	32,82(23,5-40,6)	p_{1-2}=0,4900 **$p_{1,2-3,4}$=0,000**	4,4-8,6	16,2±1,1
Se	1,60 (1,4-1,8)	1,60 (1,5-2,0)	p_{1-2}=0,2734 **$p_{1,2-3,4}$=0,002**	0,058-0,234	0,6±0,02

Примечание: p1-2- достоверность различий между показателями у пациентов до и после проведения терапии; $p_{1,2-3}$ – достоверность различий между показателями у пациентов до и после проведения терапии по сравнению с контрольной группой.

Микроэлементы, входящие в состав различных ферментов, вносят свой вклад в особенности развития цитокинового каскада [Grimble R.F., 1998, 1999], поэтому следующим этапом явилось сравнение показателей про- и противовоспалительных цитокинов, а также гуморального звена иммунитета у детей до и после назначения дополнительного энтерального питания. Лечение смесью Нутризон привело к снижению концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ФНО-α (p=0,0001 и p=0,0106), в динамике снизился уровень ИНФ-γ (p=0,0001), содержание ИЛ-10 увеличилось на фоне терапии (p=0,0058),

наблюдается нормализация показателей гуморального звена иммунитета, в частности, Ig A и Ig G (p=0,0001) (табл. 107).

Таблица 107

Характеристика цитокинового статуса и гуморального звена иммунитета у детей, получающих Нутризон, Me (Q1-Q3)

Показатель, пг/мл	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)	Контрольная группа (n=20)	p
ИЛ-1β	112, 49 (7,29-284,3)	0,64 (0,19-1,07)	6,95 (1,24-15,92)	**p=0,0001**
ИЛ-1РА	54,47 (2,4-631,9)	18,16 (0,24-136,3)	12,72 (10,85-13,04)	p=0,0627
ИЛ-10	165,93 (10,88-252,0)	400,09 (135,0-776,8)	2,55 (0,00-11,41)	**p=0,0058**
ИЛ-4	40,9 (0,18-42,13)	0,17 (0,12-0,30)	0,3 (0,1-5,15)	**p=0,0027**
ИНФ-γ	11,86 (0,22-49,29)	0,07 (0,04-7,73)	50,87 (50,25-52,46)	**p=0,0001**
ФНО-α	314,78 (16,1-23,34)	158,86 (0,54-266,7)	35,38 (22,93-50,85)	**p=0,0106**
Ig A (г/л)	0,72 (0,49-0,91)	1,28 (1,11-1,49)	1,31±0,05*	**p=0,0001**
Ig G (г/л)	6,46 (5,16-7,71)	10,12 (9,82-10,35)	10,09±0,12	**p=0,0001**
IgM (г/л)	1,35 (1,08-1,56)	1,27 (1,12-1,39)	1,29±0,04	p=0,4169

Примечание: p- достоверность различий между показателями больных до и после назначения Нутризона.

Резюме

Таким образом, цель обучения больных Ц – не просто передача суммы знаний, а формирование мотивации и новых психологических установок с тем, чтобы пациенты смогли взять на себя часть ответственности за лечение своего заболевания, изменить поведение в отношении Ц. Занятия в «Школе управления целиакией» эффективный метод в реабилитации больных. Показана целесообразность назначения пробандам с Ц, осложненной нарушениями нутритивного статуса, курсов дополнительного энтерального питания смесью

«Нутризон» (Nutricia, Голландия). В составе комплексной терапии для пациентов с Ц, осложненной ЗФР, возможно использование коротких курсов ретаболила. Дети с Ц, имеющие нарушение нутритивного статуса и проживающие в условиях промышленного города Томска имеют разнонаправленные сдвиги микроэлементного состава крови. На фоне терапии увеличивается уровень кальция, положительная динамика наблюдается в содержании хрома и кобальта. Значимое изменение концентрации других эссенциальных микроэлементов, по всей вероятности, требует более продолжительных курсов нутритивной поддержки. Использование дополнительного энтерального питания влияет на активность цитокинового каскада, уменьшая содержание провоспалительных медиаторов и оптимизируя содержание гуморальных факторов защиты организма.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целиакия (Ц) известна человечеству на протяжении всей его истории, но лишь в середине прошлого века удалось связать причину клинических симптомов мальабсорбции с атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, которую вызывает употребление в пищу растительного белка глютена [Dicke W.K. et al., 1953]. В запуске патогенетических механизмов ключевую роль играют генетические факторы [Marsh M.N. et al., 1990]. Глютенчувствительная целиакия (Ц) относится к немногим внутренним болезням с известной этиологией. Патогенез повреждающего действия глютена на организм оказался исключительно сложным и многофакторным [Fasano A., 2003]. Заболевание встречается в большинстве стран приблизительно с одинаковой регулярностью [Murray J.A., 2003, Fasano A., 2003, McManus R. et al., 2003]. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что необходимо осуществлять скрининг скрытых, малосимптомных и атипичных форм болезни. Активная диагностика и диетическое лечение открывает перспективу профилактики аутоиммунных и онкологических болезней, поскольку они встречаются у больных нелеченной Ц во много раз чаще, чем в общей популяции. Актуальность этого направления профилактики подкрепляется также сведениями о более высокой общей смертности среди больных Ц [Maki M., 1998, Парфенов А.И., 2003].

Проблема профилактики Ц ее осложнений в настоящее время приобретает особую значимость в связи с улучшением выявления лиц, подверженных данной патологии, а также высоким процентом инвалидизации среди них [Парфенов А.И., 2003]. Современные достижения в области молекулярной генетики открыли новые перспективы в изучении патогенеза Ц: появилась возможность идентифицировать гены, продукты экспрессии которых принимают участие в развитии патологического процесса на слизистой тонкого кишечника [Paradopoulos G.K. et al., 2001].

В большом перечне заболеваний и синдромов международной классификации болезней заметное место принадлежит состояниям, при

которых ведущим причинным фактором и первичным механизмом развития являются иммуногенетические особенности больного и аутоиммунные нарушения [Хаитов Р.М. и соавт., 1999]. Вполне закономерно, что в настоящее время иммунологические и иммуногенетические исследования являются одними из наиболее перспективных и продуктивных направлений, как с теоретической, так и с практической точки зрения.

С позиций современной медицины, базирующейся на последних достижениях генетики и смежных с ней областей медицинской науки, представляется актуальным изучение патологии, а в нашем случае Ц, с учетом вклада генетических факторов и воздействия окружающей среды. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение генетических и иммунологических механизмов формирования клинических проявлений Ц на популяционном, семейном и индивидуальном уровнях, и определение оптимальных подходов к реабилитации и профилактике Ц в Томской области.

В соответствии с поставленной целью нами было обследовано 88 детей больных целиакией (52 пациента с типичной формой заболевания, 36 – с атипичной формой целиакии), средний возраст 8,45±0,55 лет (мальчиков - 44, девочек - 44), различавшихся между собой по форме Ц, характеру осложнений, наследственности и их родственники 1 степени родства в 86 семьях. Общее количество родственников составило 680 человек, из них родственников 1 поколения – 222, 2–го поколения - 300 человек. Контрольную группу составили 20 практически здоровых ребенка в возрасте 6-16 лет и 18 семей без отягощенной наследственности по Ц.

Использованные в работе методы исследования были объединены в соответствующие блоки. Исследование включало следующие блоки: клинический, морфологический, иммунологический, биохимический, генетический. Этапы исследования состояли из комплексного обследования больного с Ц (пробанда), родителей и здоровых сибсов, изучения родословных. На последнем этапе проводилась оценка наследуемости цитокинового статуса, ассоциации потенциальных генов-маркеров с заболеванием, его осложнениями

и количественными признаками. Клинический блок основывался на обследовании пробанда с Ц и родственников 1 степени родства с использованием скрининговых методов исследования. Морфологические методы исследования включали выполнение фиброгастродуоденоскопии для получения фрагментов СОТК с последующим проведением морфометрии. Иммунологический блок состоял из методов определения гуморального иммунитета (концентрация сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM), а также тканеспецифического иммунитета (антитела к глютену АГА IgA, АГА IgG), показателей цитокинового профиля (ИЛ-1β, ИЛ-1РА, ИЛ-10, ИЛ-4, ИНФ-γ, ФНО-α). Биохимический блок включал определение содержания макроэлементов: калий (K), натрий (Na), кальций (Ca), кобальт (Co), хром (Cr), железо (Fe), цинк (Zn), селен (Se) и использовался для оценки эффективности реабилитационных мероприятий. Генетический блок исследования был основан на использовании метода родословных; изучении наследуемости количественных признаков на основе внутрисемейного корреляционного анализа; выделении ДНК и амплификации участков генов–модификаторов иммунного ответа *IL1B, IL1RN, IL4, IL4RA, VDR* и HLA-системы (локусы *DQA1, DQB1*) с помощью ПЦР. Эпидемиологический блок состоял из базы данных 88 детей, представленной в регистре, обследованных в результате выполнения исследования и проживающих в Томской области в 2007 году.

Диагноз Ц устанавливали после детального клинико-инструментального обследования в условиях специализированного стационара на основании этапной диагностики (Заключение группы экспертов США, 2004; Бельмер С.В., «Проект стандартов диагностики и лечения целиакии у детей», 2004). **Клинический блок.** Результаты работы показали, что до сих пор в Томской области имеет место поздняя диагностика заболевания – средний возраст больных на момент обследования составил 8,45±0,55 лет. Проведенный анализ свидетельствует о поздней диагностике заболевания в общей группе больных (7,31±0,61 лет). Особое внимание обращает на себя запоздалая диагностика глютеновой энтеропатии у пациентов с атипичной формой (8,29±0,99 лет),

диагноз Ц у детей с атипичным течением болезни установлен в среднем на 18 месяцев позже по сравнению с типичной Ц (6,74±0,77 лет). Нет сомнения, что многие больные Ц обращаются за помощью к врачам других специальностей, в связи с внекишечной манифестацией болезни, большинство случаев Ц, таким образом, остаются необнаруженными, это, в свою очередь, еще раз подчеркивает как объективные трудности диагностики, так и недостаточную осведомленность врачей первичного звена здравоохранения, что также находит свое подтверждение в литературе [Maki M., 2003, Fasano A., 2003, Кондратьева Е.И, 2007]. Необходимо отметить, что у мальчиков выявление заболевания происходило с опозданием на 2 года, возможно, это объясняется поздним вступлением их в пубертатный период, и как следствие, более поздней манифестацией осложнений заболевания в виде дефицитных состояний, прежде всего ЗФР (рис.7). Среди пациентов, находящихся на естественном вскармливании чаще реализуется атипичная форма болезни по сравнению с типичной (84% против 67% соответственно, p=0,050).

Таким образом, соотношение мальчики:девочки оказалось одинаковым, несмотря на то, что в развитых странах заболеваемость среди мальчиков выше в 1,5 раза [Murray J.A., 2003; Fasano A., 2003, 2005; Парфенов А.И., 2003, 2007]. Зарегистрирована одинаковая частота встречаемости типичной и атипичной форм болезни, в то время как в странах Западной Европы соотношение типичная : атипичная Ц равно 1:7 [Fasano A., 2003, 2005]. Таким образом, в настоящее время имеет место гиподиагностика атипичных форм Ц.

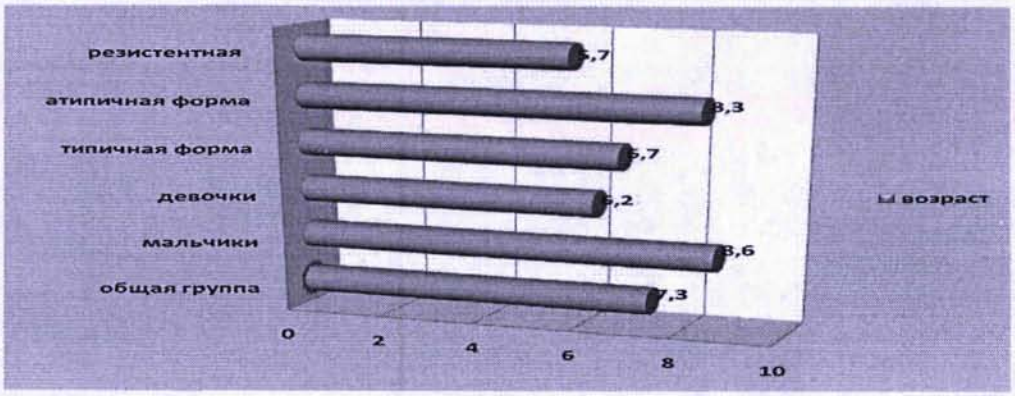


Рис.7. Возраст пациентов с целиакией на момент постановки диагноза.

В возрасте до 3-х лет и от 6 до 16 лет заболевание достоверно чаще диагностировалось у детей с типичным симптомокомплексом заболевания (рис. 8). По всей вероятности, данное обстоятельство связано с тем, что среди детей младшего возраста заболевание манифестирует появлением энтерального синдрома, и, как следствие выраженными нарушениями нутритивного статуса, в этот период чаще родители первыми обращают внимание на патологическую симптоматику. Второй пик выявляемости заболевания приходится на младший школьный и пубертатный возраст пациентов, что связано с прогрессирующими нарушениями трофологического гомеостаза, когда дети значительно отстают от сверстников в физическом и половом развитии.

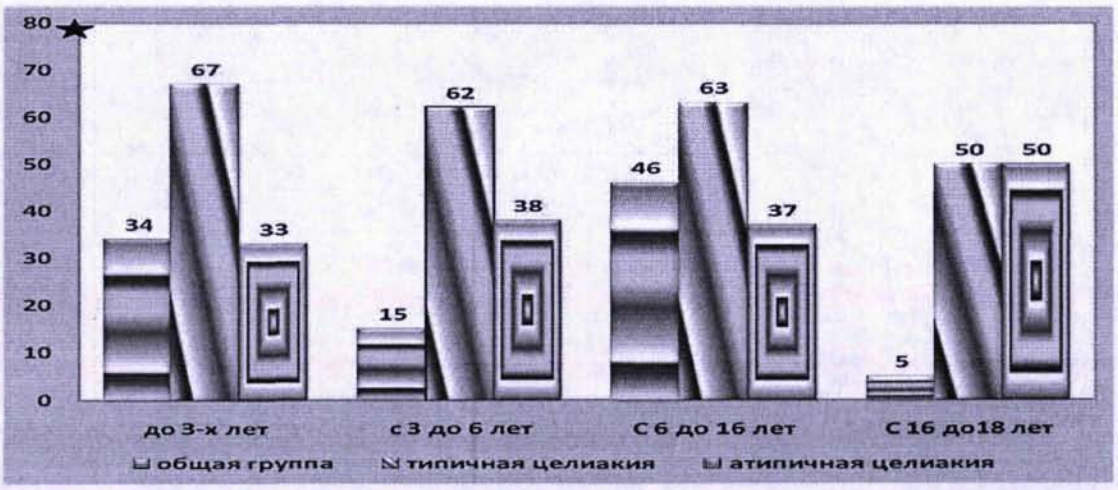


Рис.8. Выявляемость больных в зависимости от формы целиакии, (* - %)

Было показано, что максимальное количество случаев Ц диагностируется среди детей младшего школьного и пубертатного возраста, однако в этом случае прослеживается зависимость не от формы болезни, но от пола пациента, так как у мальчиков в этот период Ц выявляется в 2 раза чаще, что связано с особенностями вступления их в пубертатный период. Напротив, в группе детей до 6-ти лет заболевание чаще диагностируется у девочек (рис. 9).

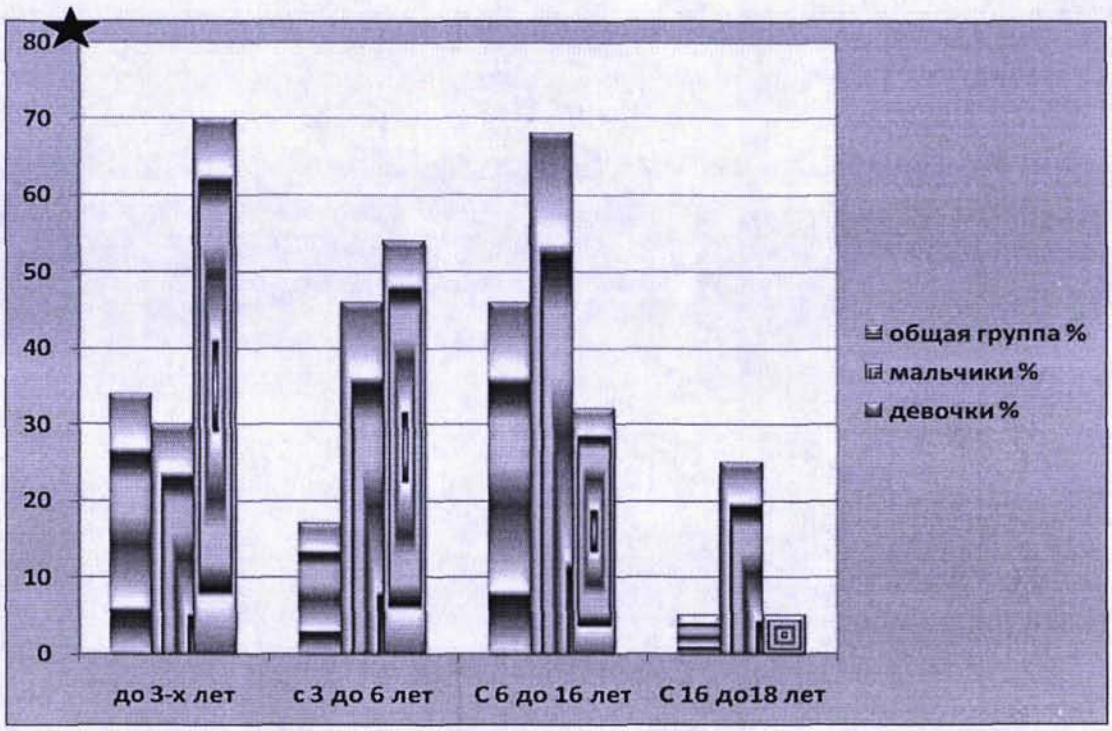


Рис. 9. Характеристика мальчиков и девочек в зависимости от возраста постановки диагноза, (* - %)

Следующим этапом явилась оценка особенностей манифестации Ц у детей с обсуждением характера течения перинатального периода. Пациенты с типичной Ц отличались осложненным течением перинатального периода (хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) (p=0,001), угроза прерывания беременности на всем протяжении (p=0,007), гестоз (p=0,001), анемия (p=0,020), асфиксия в родах (p=0,001)), что способствовало рождению детей с симптомокомплексом ЗВУР (рис. 10).

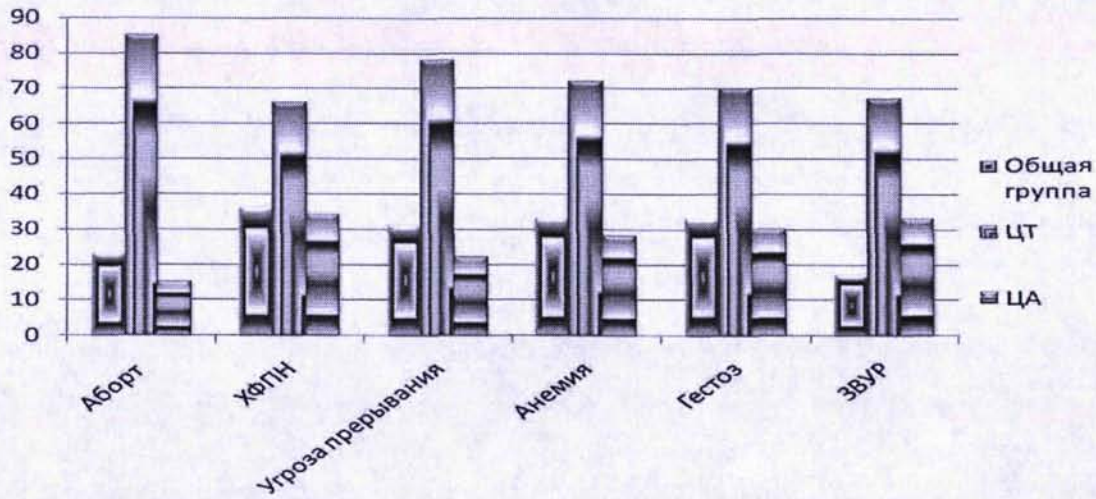


Рис. 10. Характеристика перинатального периода у детей с целиакией.

Выявлено, что ЗВУР в 2 раза чаще (67% против 33%) наблюдалась среди пациентов с типичной Ц (рис.11). Пациенты с ЗВУР имеют вторичные ферментопатии, повышенную проницаемость СОТК, следовательно, снижение компенсаторных механизмов приводит к более ранней (p=0,003) и тяжелой манифестации энтерального синдрома. Таким образом, данную категорию пациентов можно рассматривать как группу риска по развитию типичной Ц и при наличии энтерального синдрома, либо внекишечной манифестации болезни активно проводить в этой группе специфическую серодиагностику.

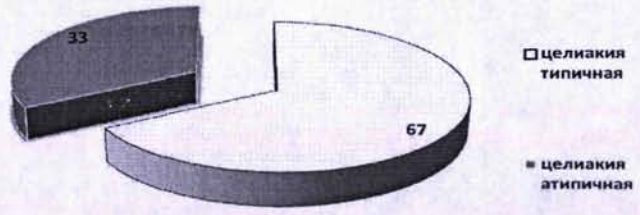


Рис. 11. Выявляемость задержки внутриутробного развития в зависимости от формы целиакии.

В дальнейшем было обследовано 15 человек с ЗВУР (6 мальчиков и 9 девочек). Обнаружено, что они в 2 раза чаще имели типичный симптомокомплекс заболевания. Диагноз у пациентов с ЗВУР установлен раньше, чем в общей группе детей (7,62 лет против 3,62 лет, p=0,0330), что объясняется, более яркой манифестацией клинической картины с развитием в раннем возрасте многочисленных дефицитных состояний (ЗФР, анемия, рахит). Лактазная недостаточность (93% против 22%), пищевая аллергия (80% против 25%), нарушение фосфорно–кальциевого обмена (80% против 16%), анемия (67% против 32%) чаще диагностировались в группе больных со ЗВУР. Наследование патологических гаплотипов HLA–системы (*DQA1*501*201*), отвечающих за предрасположенность к заболеванию выявлено у всех пациентов с ЗВУР.

Содержание провоспалительных – ФНО-α (p=0,0109), и противовоспалительных цитокинов – ИЛ1РА (p=0,0437), ИЛ-4 (p=0109), ИЛ-10 (p=0,0512), ИНФ-γ (p=0,0039) была выше у пациентов, имеющих в анамнезе ЗВУР. Снижение активности гуморального звена иммунитета характерно для пациентов анализируемой группы: выявлено низкое содержание сывороточного IgA по сравнению с общей группой больных (1,04±0,13 г/л против 0,57±0,08 г/л, p=0,0013) и низкая концентрация IgG (p=0,0012).

Резистентность (отсутствие серологической компенсации при уровне антител к глютену АГА IgG 74,80±21,67 ед/мл) к терапии спустя 2 года с момента назначения БГД наблюдалось преимущественно среди мальчиков (p=0,0647) и при типичной Ц (p=0,0168). Морфометрические показатели пациентов анализируемой группы не отличались от больных, не имевших ЗВУР в анамнезе.

Вероятно, определенный вклад в развитие супрессии гуморального иммунитета вносит отягощенный преморбидный фон пациента, в том числе неблагополучное течение перинатального периода, и, как следствие, замедленное становление мукозального иммунитета. В свою очередь, низкое содержание иммуноглобулинов негативно сказывается на течении Ц, усугубляя

повреждение кишечного барьера. Таким образом, изучаемая группа пациентов имеет характерные иммуногенетические и фенотипические особенности (рис. 12).

Рис. 12. Характеристика детей с целиакией, имеющих ЗВУР в анамнезе.

Возможно, отягощенное течение перинатального периода, вмешиваясь в патогенез заболевания, усугубляя дисбаланс цитокинового каскада, замедляя становление мукозального иммунитета, пролонгируя специфическое антителоносительство, способствует более ранней и тяжелой манифестации Ц (а именно ее типичной формы). Поздняя диагностика заболевания, отсутствие целенаправленного поиска в группах риска влияет на течение целиакии, развитие осложнений [Brousse N., 2005] и эффективность проводимой терапии.

Отставание в физическом развитии отмечено у 63 % детей с Ц, причем чаще среди мальчиков (70% против 56% у девочек). С длительностью течения патологического процесса количество детей, имеющих дефицит роста (ниже 3 процентили), уменьшалось вне зависимости от пола и формы заболевания (с 63% до 43% в общей группе детей), число пациентов, имеющих низкие и средние показатели физического развития увеличивалось вместе с течением

заболевания, что связано с соблюдением БГД и внедрением обучающих программ для данной категории пациентов. Задержка полового развития наблюдалась преимущественно у девочек (25% против 9% у мальчиков) с типичной Ц (25% против 15% при атипичной).

Со стороны кожи наблюдались как неспецифические изменения (бледность у 45% детей, сухость у 18% пациентов), так и ассоциированные с Ц заболевания аутоиммунного генеза, поражающие придатки кожи, такие как алопеция у 2% больных типичной Ц, что согласуется с данными литературы [Duggan J.M., 2004; Poon E., 2001].

Водно-электролитные нарушения могут приводить к развитию метаболической кардиопатии. Ведущую роль в ее патогенезе играет снижение концентрации калия, магния и кальция в сыворотке крови [Крумс Л.М., 1991]. По результатам проведенного исследования зарегистрирована высокая частота метаболических нарушений в миокарде, причем чаще при типичной Ц (72% против 57% при атипичной), на фоне БГД частота метаболических нарушений сокращается в 2-3 раза до 30% и 13% соответственно.

Наиболее ранняя манифестация (на первом году жизни) абдоминального болевого синдрома зарегистрирована среди мальчиков (57% против 43% среди девочек) с типичной формой Ц (59% против 34% при атипичной). Диарея наблюдалась у девочек (18% против 13%) с типичной Ц, напротив, запоры имели место при атипичной Ц (25% против 14%). Сочетанное поражение желудка и ДПК, а также картина гиперпластического гастрита чаще выявлялась среди мальчиков (44% против 32%) при ЦТ (44% против 34%).

Среди пациентов с типичным симптомокомплексом Ц сопряженная патология ЖКТ наблюдалась чаще: так хронический гастродуоденит встречался в 86% случаев против 67% при атипичной Ц, дисфункция билиарного тракта у 63% детей против 44% при атипичной, лямблиоз в 51% против 26% при атипичной Ц, описторхоз регистрировался лишь среди пациентов изучаемой группы (14%).

Анализ морфометрических критериев СОТК показал, что минимальные патологические изменения, соответствующие 0-I стадии по классификации Marsh M.N., характеризуют течение ЦА (62% против 23% при типичной) (p=0,0455, p=0,0001), собственно атрофические изменения в сочетании с гиперплазией криптального отдела (стадии II-IIIA-IIIB) зарегистрированы при ЦТ (77% против 38% при атипичной), что соответствует данным литературы [Lee S.K., 2003; Fasano A., 2005; Lima V.M., 2005]. Пациенты с атипичной Ц характеризуются более быстрой нормализацией цитоархитектоники СОТК по сравнению с типичной формой заболевания. В настоящее время известно, что лишь у небольшой части больных развивается классическая атрофия слизистой оболочки тонкой кишки и тяжелый СМА [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]. Клиническую картину в этом случае определяют гиперчувствительность к глютену и особенность аутоиммунного воспаления с образованием антител к собственным тканям организма. В этих случаях Ц может протекать без СМА в атипичной форме [Somech R., 2002; Doganci T., 2004; Zelnik N., 2004; Stazi A.V., 2005; Green P.H., 2005]. Единственными проявлениями ее в этих случаях могут быть внекишечные манифестации аутоиммунного генеза, многообразные дефицитные состояния [Gobbi G., 1992; Nifosi G.F., 1998; Shan L. et al., 2002; Hochwald O., 2003; Green P.H., 2005; Viljamaa M., 2005; Kalaydjian A.E., 2006].

Снижение МПКТ, нарушение осанки, сколиоз чаще наблюдались среди больных с атипичной Ц (31% против 21%; 78% против 18%; 6% против 2% соответственно), это еще раз подтверждает дефиницию атипичной Ц, которая проявляется моносимптомно внекишечными манифестациями, в том числе остеопенией и остеопорозом [O'Leary C., 2002; Hill I., 2002; Shamir R., 2004; Dube C., 2005].

Анемия выявлена у 67% пациентов с Ц. Среди детей младшего возраста анемия 1 степени регистрируется при атипичном течение заболевания

(p=0,0040), однако с возрастом чаще наблюдается в группе пациентов с типичной Ц (p=0,0001). В то же время анемия 2 степени, напротив, в возрасте до 1 года регистрировалась при ЦТ, а старшем возрасте – у детей с ЦА (p=0,0010). Таким образом, чем выраженнее нарушения цитоархитектоники СОТК, тем более выражен дефицит железа [Kalayci A.G., 2005; Hershko C., 2005].

Тиреопатии зарегистрированы у 41% больных, частота этого ассоциированного состояния не зависела от пола ребенка и формы болезни.

Распространенность транзиторного вторичного иммунодефицита не зависела от пола ребенка и формы заболевания и колебалась от 20,5% до 28,1%, что несколько выше, по сравнению с литературными данными [Jabri B., 2005].

Изменения психо-эмоционального статуса в виде агрессивности (20% против 12% среди мальчиков), цефалгии (60% против 35% у лиц мужского пола) и раздражительности (45% против 28%) были характерны для девочек.

Иммунологический блок. Результаты исследования выявили, что иммунный статус детей с Ц характеризуется высоким содержанием как провоспалительных (ИЛ-1β, p=0,0001; ФНО-α, p=0,0308), так и противовоспалительных цитокинов (ИНФ-γ, p=0,0001; ИЛ-1РА, p=0,0001; ИЛ-4, p=0,0001). При типичной форме Ц продемонстрирована максимальная концентрация провоспалительных медиаторов (ФНО-α, p=0,0007), в то же время среди пациентов с атипичной Ц, напротив высока концентрация противовоспалительных (ИЛ-1РА, ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. Таким образом, впервые выявлена различная направленность цитокинового каскада у детей с Ц в зависимости от формы заболевания. Лица женского пола характеризуются максимальной выраженностью как про- (ИЛ-1β, p=0,0297; ФНО-α, p=0,0001), так и противовоспалительной (ИНФ-γ, p=0,0001; ИЛ-1РА, p=0,0001) компоненты без стихания ее под влиянием терапии, среди мальчиков, напротив, наблюдается высокое содержание ИЛ-1РА (p=0,0489) и ИЛ-10

(p=0,0001). Цитокины Т-клеток также могут влиять на пролиферацию эпителия и повреждать энтероциты [Van Belzen M.J., 2004]. Т-клеточные факторы, ответственные за пролиферацию энтероцитов, полностью не известны, но установлено, что в их состав входит γ-интерферон [McDevllt J., Felghery C., Martin G. et al., 1993]. Яркая клиническая картина Ц с манифестным энтеральным синдромом и формированием многочисленных осложнений характерна для пациентов младшего возраста, в то время как в дальнейшем она сглаживается и нивелируется вовсе к подростковому возрасту, когда на первый план выступают изолированные внекишечные манифестации болезни. Такая динамика развития клинических симптомов находит свое патогенетическое отражение в характере цитокинового каскада: содержание про- (ИЛ-1β, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИНФ-γ) цитокинов, максимальное у пациентов до 6-ти лет, с возрастом нормализуется.

Выявлено минимальное содержание про- (ИЛ-1β) и максимальное противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов среди пациентов с неосложненной Ц. Показано, что формирование рефрактерного ответа на лечение связано с персистированием высокой активности ФНО-α у пациентов. В то же время, следует отметить, что высокая активность ИЛ-4 у детей до 3 лет жизни совпадала с регистраций пищевой аллергии в этот же период, которая значительно снижалась в последующие годы жизни.

Впервые в проведенной работе показан вклад цитокинов в развитие и течение Ц (рис. 13).

Рис. 13. Роль цитокинов в формировании фенотипа целиакии.

Целиакия в детском и подростковом возрасте является хронической аутоиммунной патологией, сопровождающейся развитием комплекса осложнений (задержкой полового и физического развития, анемией, снижением МПКТ, тиреопатией) [Lanzini A., 2005; Schuppan D., 2005; Schapira M., 2003]. Развитие таких осложнений как анемия, ЗФР связано с повышенной секрецией ИЛ-1β и ФНО-α, снижение МПКТ развивается на фоне активной продукции ИЛ-1β, таким образом, развитие осложнений связано с активацией провоспалительной компоненты цитокинового каскада (рис. 14).

Рис. 14. Роль цитокинов в формировании осложнений целиакии.

Наибольшая активность тканеспецифического антителоносительства наблюдается при типичной форме заболевания, с удовлетворительной динамикой в процессе терапии, в то же время при атипичной Ц антитела класса G продолжают циркулировать несмотря на проводимое лечение, это объясняется меньшей приверженностью к терапии пациентов у которых отсутствуют признаки энтерального синдрома.

Таким образом, цитокиновый дисбаланс вносит определенный вклад в формирование осложнений заболевания, а также характер его течения, с реализацией рефрактерного ответа на патогенетическую терапию. Осложненная и РЦ характеризуются низкой активностью противовоспалительных цитокинов, и, напротив, максимальной продукцией провоспалительных медиаторов. Тканеспецифическое антителоносительство у пациентов с Ц отражает не только активность иммунологического ответа на поступление антигена (глютена), но и имеет значение для оценки результатов лечения и объективного контроля за соблюдением БГД, в частности, при употреблении продуктов питания, содержащих скрытый глютен.

В дальнейшем, в связи с поставленной целью нами было изучено состояние здоровья и проведена оценка тканеспецифического антителоносительства, гуморального звена иммунитета и цитокинового пула среди родственников 1 степени родства пробанда с Ц, а также дана оценка наследуемости показателей цитокинового статуса.

Семейные случай заболевания регистрируются чаще при наличии пробанда с типичной Ц (11,5% против 1,9% при атипичной), кроме того, именно в этих семья чаще диагностируется онкологическая патология (p=0,0001), заболевания ЖКТ (p=0,0134) и аутоиммунные болезни (p=0,0068) среди родственников 1 степени родства.

Высокий уровень тканеспецифического антителоносительства к глютену зарегистрирован среди родственников 1 степени родства (отцы, матери и сибсы) пробандов с типичной Ц, а также среди сибсов пробандов атипичной Ц. Сибсы пробандов с Ц характеризуются максимальной частотой персистенции

антител к глютену (71,4%), преимущественно в семьях пробандов с типичной Ц (p=0,0009), что еще раз доказывает приоритетность проведения серологического скрининга в этой группе, как среди категории лиц с максимальным риском реализации Ц. Таким образом, родственники 1 степени родства, в частности, сибсы формируют группу иммунологического риска по развитию заболевания, причем диагноз среди обследованных сибсов был верифицирован у 17,4%.

Гипергаммаглобулинемия была характерна для всех членов семьи пробанда с Ц (рис. 15). Для аутоиммунных процессов гуморального типа, к которым относится и Ц, характерно накопление аутоантител преимущественно IgG-класса, патогенное действие которых реализуется в рамках цитотоксического механизма гиперчувствительности, однако необходимо иметь ввиду, что отнюдь не всегда мишенью аутоиммунного поражения у родственников является тот же орган, что и у пробанда [Shan L., 2003; Puri A.S., 2004; Kordonouri O., 2004; Aziz K.A., 2005]. Последнее обстоятельство еще раз демонстрирует актуальность выделения родственников 1 степени родства в группу высокого риска по реализации Ц и другой аутоиммунной патологии.

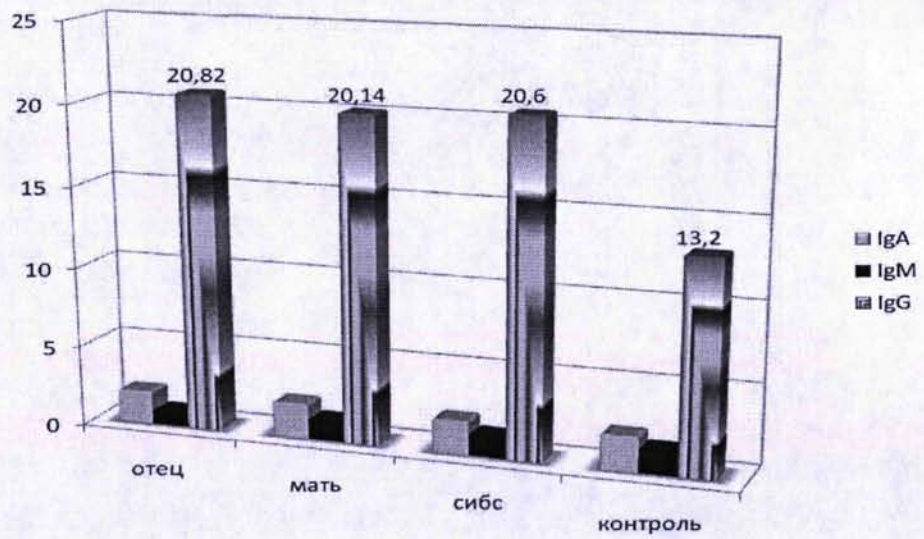


Рис. 15. Характеристика гуморального иммунитета у родственников 1 степени родства пробандов с целиакией.

Зарегистрированы особенности иммунологического статуса у родственников 1 степени родства пробандов с Ц в виде увеличения продукции провоспалительных – ИЛ-1β и ФНО-α (последний повышен только у сибсов) и противовоспалительных цитокинов – ИНФ-γ (только для матерей и сибсов), ИЛ-4 (оказался высоким лишь среди сибсов), ИЛ-10 (повышен у всех членов семьи пробанда с типичной Ц), концентрация антагониста ИЛ-1РА была максимальной в семьях детей больных атипичной Ц.

Возможно, выявленная отягощенность наследственности и значительно отличающиеся от нормы значения цитокинов указывают на наличие у родственников напряженности и дисбаланса иммунного ответа, что еще раз подчеркивает целесообразность выделения групп риска и проведения прицельного и специфического обследования в этих группах. Обращает на себя внимание высокая встречаемость заболевания среди сибсов в семьях пробандов с типичной формой заболевания, где зарегистрирована максимальная частота носительства антител к глютену, а также провоспалительная направленность цитокинового каскада среди этих детей (высокий уровень ИЛ-1β и ФНО-α), которая, вероятно, может объяснить не только тканеспецифическое антителоносительство, но и реализацию патологического фенотипа – целиакии в этой группе.

Генетический блок. Роль наследственности в развитии и течении Ц у детей была изучена на популяционном, семейном и индивидуальном уровнях с помощью метода родословных, внутрисемейного корреляционного анализа и анализа ассоциации полиморфизма генов HLA-системы и генов-модификаторов иммунного ответа с Ц, ее клиническими проявлениями и количественными признаками, характеризующими иммунопатологический процесс на слизистой оболочке тонкого кишечника. Известно, что наибольшее влияние оказывает локус аллелей человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) класса II [Vader W., 2003; Bevan S., et al. 1999]. С HLA–генами II класса ассоциируются многие аутоиммунные и иммунопатологические заболевания, в том числе и Ц [Kordonouri O., Danne T., 2004]. Проведенное исследование показало, что в

популяции больных Ц Томской области имеются значительные отличия в распространенности генотипов и аллелей *HLA–DQ2* в отличие от данных ряда европейских стран. HLA–типирование, проведенное 79 детям, выявило наличие HLA-маркеров Ц у всех обследованных.

Наиболее часто у детей с целиакией Томской области регистрировались специфичности: *DQA1*0501* (45%), *DQA1*0102* (31%), *DQB1*0201* (25%). Типичная Ц ассоциировалась с *DQA1*0301* (26,3% против 12,5%), атипичная связана с *DQA1*0102* (56% против 26,3%). 80% детей являлись носителями как *DQA1*, так и *DQB1*, комбинация *DQA1*0501 B1*0201* выявлена у 59,7%, что отличается от стран Северной Европы [Kagnoff M.F., 2000; Louka A.S., 2002, 2003; Kim C.Y., 2004; Margaritte-Jeannin P., 2004], но сопоставимо с результатами, полученными в казахской и узбекской популяциях [Камилова А.Т., 2008; Исабекова Т.К., 2008] (рис. 16).

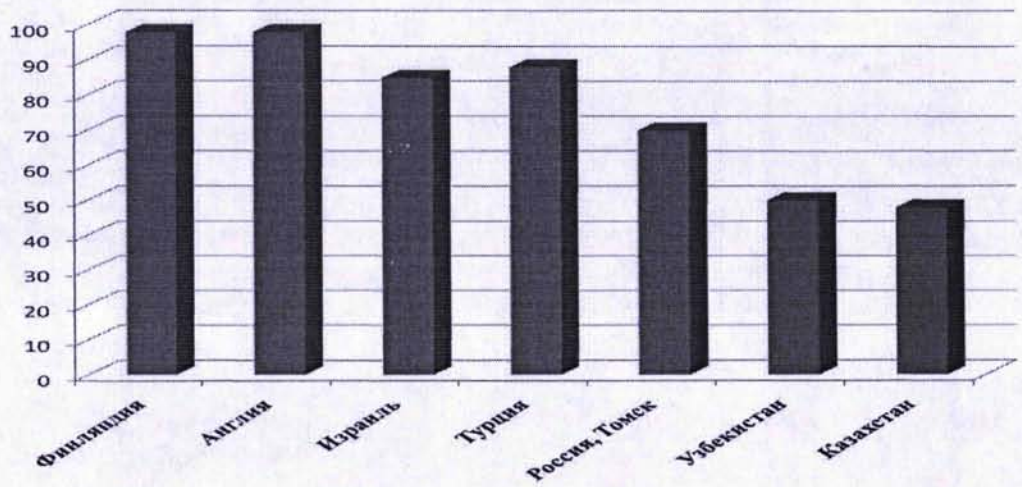


Рис. 16. Частота встречаемости HLA-аллелей *A1*0501, B1*0201* в мире при целиакии.

Пациенты с генотипом *DQA1*0501*0501* имели типичную форму заболевания, причем у большинства из них (71%) на фоне соблюдения БГД в течение 2-3 лет не наблюдалось клинической, серологической и морфологической компенсации Ц. В этой группе заболевание часто осложнялось снижением МПКТ (64%), анемией (71%), ЗФР (86%), дефицитом IgA (79%). У пациентов с генотипом *DQA1*0501*0102* с одинаковой частотой

регистрировались типичная и атипичная формы заболевания, с высокой частотой регистрировалась ЗФР (76%), отсутствие компенсации Ц имело место у половины детей. В группе больных с генотипом *DQA1*0102* у 2/3 пациентов наблюдалось типичное течение заболевания, осложненное ЗФР в 66% случаев, анемией в 50% случаев. В группе больных с генотипом *DQB1*0201*0201* имел место типичный симптомокомплекс заболевания с развитием анемии и ЗФР в 83% случаев. Среди гетерозиготных носителей *DQB1*0201* и *DQB1*0302* ЗФР диагностирована в 70% и 86% случаев, соответственно. Таким образом, типичная форма заболевания и высокая частота развития дефицитных состояний была характерна для гомозигот с генотипом *DQA1*0501*0501* и *DQB1*0201*0201*. Компенсация заболевания наиболее часто регистрируется среди детей с генотипом *DQB1*0201*0201*, в этой же группе отмечается статистически значимое снижение антител к глютену на фоне проводимой терапии.

Среди 92% сибсов зарегистрированы патологические HLA-маркеры. Повышенный уровень антител к глютену был выявлен у 71,4% сибсов, проведенное в последующем гистологическое исследование СОТК позволило верифицировать диагноз Ц у 3-х детей (17,4%). Таким образом, проведение HLA–типирования должно являться первым этапом в формировании групп риска среди родственников больных целиакией (группа генетического риска). В дальнейшем серологические маркеры заболевания (антиаглиадиновые антитела) были обнаружены у 71,4% сибсов, что позволило серологический этап (второй этап) диагностики использовать для выявления лиц с иммунологическими отклонениями (группа иммунологического риска). В результате морфологического исследования слизистой оболочки тонкого кишечника (третий – основной этап диагностики) Ц была диагностирована у 17,4% сибсов. При отрицательных результатах детям рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

Приоритетным в проведенном исследовании являются данные о высоком вкладе генетической компоненты в развитие изучаемых параметров иммунного статуса. Выявлено сочетание отягощенной наследственности по реализации Ц и другой аутоиммунной патологии у пробандов с типичной Ц. В связи с вышесказанным, следующим этапом явилось исследование вклада генов модификаторов иммунного ответа в развитие Ц. В настоящее активно изучается вклад генов-модификаторов иммунного ответа в развитие Ц, а также синтропных с нею заболеваний [Rossi T.M., 1993; James W.J., 2001; Collin P., 2002; Van Vliet G., 2004].

Сравнение частот аллелей изученных полиморфизмов между контрольной группой и выборкой больных целиакией не выявило ассоциаций ни для одного из полиморфных маркеров генов *VDR, IL1B, IL1RN, IL4, IL4RA.* На втором этапе выполнялся поиск ассоциации полиморфных маркеров с целиакией, вариантами клинического течения и осложнениями методом случай-контроль. При сравнении частот аллелей исследуемых маркеров генов-модификаторов иммунного ответа в зависимости от формы Ц была выявлена связь полиморфизма I50V гена *IL4RA* с атипичной формой Ц (OR=5,63, p=0,017). Белковые продукты генов *IL4* и *IL4RA*, оказывают одну из ключевых ролей в развитии гуморального иммунитета, и обнаруженные в настоящем исследовании ассоциации их полиморфных вариантов, свидетельствуют о значимой роли изменчивости генов Th2 иммунитета в формировании синтропных аутоиммунных заболеваний. ИЛ-4 вызывает переключение на IgG1 и IgE, интерферон–γ на IgG2 IgG3 и IgA. Нарушение регуляции цитокинов может привести к неконтролируемой активации иммунного ответа. Биологический эффект цитокинов реализуется в форме толерантности или иммунопатологии.

Показана протективная роль аллеля f в гомозиготном состоянии гена *VDR* в отношении снижения МПКТ (OR=0,27, p=0,034). Обнаружена ассоциация аллеля A2 VNTR полиморфизма гена *IL1RN* (OR=3,73, p=0,000) с развитием тиреопатии у детей с Ц. Функцией рецепторного антагониста к ИЛ-1β,

кодируемого геном *IL1RN* является взаимодействие с рецептором к цитокину. Уровень ИЛ-1РА в плазме крови скоординированно и совместно регулируется генами *IL1B* и *IL1RN*, а носительство *IL1RN* A2 ответственно за повышенный уровень как циркулирующего ИЛ-1РА, так и ИЛ-β, увеличенная активация экспрессии и продукции которого является следствием сверхвыработки ИЛ-1РА [Симбирцев А.С. и соавт., 2005]. Согласно этой версии, при реализации воспалительного ответа у носителей генетически обусловленного перевеса в сторону выработки ИЛ-1РА количество этого белка больше, чем необходимо для адекватной реализации воспаления, что вызывает компенсаторное образование еще большего количества ИЛ-1β. При этом и ИЛ-1РА в ответ вырабатывается больше. Таким образом, носительство сочетаний генов *IL1B* и *IL1RN*, определяющих перевес в сторону выработки ИЛ-1РА, приводит к более продолжительному воспалительному ответу. В целом, также следует учитывать, что в процессе воспаления соотношение продукции ИЛ-1β и ИЛ-1РА и, соответственно, способности клеток к их выработке, зависит как от степени и протяженности воспалительного ответа, обусловленных, в том числе, генетически, так и от влияния многих других факторов [Симбирцев А.С. и соавт., 2005].

На третьем этапе проведен поиск ассоциаций полиморфизмов с целиакией и её клиническими формами на семейном материале с использованием TDT метода. Анализируя семейный материал удалось выявить ассоциацию Ц, ЗФР с аллелем A1 полиморфизма +3953A1/A2 гена *IL1B* (TDT=5,823; p=0,016 и TDT=3,841; p=0,050 соответственно) и аллелем G полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* (TDT=12,00; p=0,001 и TDT=8,491; p=0,004 соответственно), а также ассоциация последнего с типичной формой заболевания (TDT=3,849; p=0,024). Для аллеля V полиморфизма I50V гена *IL4RA* найдена связь с атипичной формой Ц. Выявлена ассоциация аллеля A1 VNTR полиморфизма гена *IL1RN* (TDT=6,113; p=0,013), аллеля I полиморфизма *I50V* гена *IL4RA* (TDT=7,841; p=0,006) и аллеля G полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* (TDT=11,860; p=0,001) с развитием анемии. Исследования показали,

что аллель А2 VNTR полиморфизма гена *IL1RN* связан с тиреопатией. Показана связь аллеля А1 VNTR полиморфизма гена *IL1RN* (TDT=4,225; p=0,040) и аллеля G полиморфизма 3'-UTR G/C гена *IL4* (TDT=12,023; p=0,001) со снижением МПКТ.

В целом, в ходе проведенного исследования, наибольшая связь с Ц выявлена для изученных полиморфизмов генов *IL4*, *IL4RA,* а также генов локуса *IL1* и *IL1RN*, в итоге было показано, что гены-модификаторы иммунного ответа определяют тип Ц, а также развитие осложнений и ассоциированных с Ц заболеваний (рис. 17).

Выявлена связь аллеля А2 в гомозиготном состоянии гена *IL1RN*, генотипа А1А2 гена *IL1B,* аллеля С в гомозиготном состоянии гена *IL4,* аллеля f в гомозиготном состоянии гена *VDR* с высокими показателями провоспалительного цитокина ФНО-α. Напротив, носители аллеля G в гомозиготном состоянии гена *IL4,* аллеля F в гомозиготном состоянии *VDR* гена имеют максимальное содержание противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-1РА, ИНФ-γ). Ассоциация генов с продуктами их экспрессии представлена на рис. 17.

Рис. 17. Ассоциации исследованных генов с качественными и количественными признаками.

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

Значимую роль в развитии аутоиммунной патологии играет наследственный фактор, об этом свидетельствуют результаты проведенного анализа, даже в случаях отсутствия заболевания у ближайших родственников больных обнаруживается повышенный уровень антител и другие отклонения, свидетельствующие о склонности к аутоиммунным процессам [Greco L., 2001; Kim C.Y., 2004; Thijs W.J., 2005; Caminiti L., 2005]. Среди негенетических факторов, влияющих на развитие аутоиммунных заболеваний, наибольшую роль играет пол (как правило, у женщин эти заболевания встречаются чаще) [Tata L.J., 2005], что не нашло своего подтверждения в проведенном исследовании.

В семьях больных Ц вклад наследственных факторов в изменчивость исследованных иммунологических показателей оказался различен. Оценки коэффициентов наследуемости (h^2) иммунологических показателей в семьях больных целиакией варьировали в широких пределах от 38,6% до 87,8%. Наиболее высокие значения коэффициента наследуемости были зарегистрированы для противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4-87,8%, ИНФ-γ- 81,8%, и менее значимые для провоспалительных цитокинов ИЛ-1β – 52,0% и ФНО-α-43,4%. Показано, что наследование пробандами повышенной выработки антивоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИНФ-γ) происходит от матерей, от отцов дети наследуют как антивоспалительную (ИЛ-4, ИНФ-γ), так и провоспалительную (ИЛ-1β) направленность цитокинового каскада (рис. 18).

Рис. 18. Корреляционные связи и наследуемость показателей цитокинового статуса в семьях пробандов с целиакией.

Таким образом, в семьях детей с Ц установлены коэффициенты корреляции для параметров цитокинового статуса между родителями и детьми и получены коэффициенты наследуемости в отношении количества изучаемых медиаторов воспаления. Возможно, выявленная отягощенность наследственности и значительно отличающиеся от нормы значения цитокинов указывают на наличие у родственников напряженности и дисбаланса иммунного ответа, что еще раз подчеркивает целесообразность выделения групп риска и проведения прицельного и специфического обследования в этих группах. В целом, вовлечение в сложный механизм развития глютеновой энтеропатии цитокинов семейства ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-4, ИНФ-γ было показано с помощью различных методов исследования (изучение количественного состава, наследуемости, ассоциации генов, ответственных за экспрессию данных цитокинов с заболеванием), что повышает достоверность полученных результатов.

Рефрактерная целиакия. В последние годы особое внимание уделяется изучению РЦ, в связи с возникающими трудностями в терапевтической тактике ведения таких пациентов [Mulder C.J., 2000; Holmes G.K., 2002; Meijer J.W.,

2004; Daum S., 2005; Brousse N., 2005; Krauss N., 2006; Smedby K.E., 2006 Bernardo D., 2007; Al-Toma A., 2007]. В нашем исследовании впервые в России представлены генетические, иммунологические и клинические особенности рефрактерной Ц. В ходе выполнения работы было выявлено 41% больных с РЦ (70% с типичной и 30% пробандов с атипичной Ц), которые характеризовались наличием сохраняющейся ЗФР (100%), сочетанным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки (100%), а также отсутствием иммунологической (100%) (АГА А 82,58±46,62 ед/мл, АГА G 156, 34±45,89 ед/мл) и морфологической компенсации (100%) (IIIa стадия выявлена у 76% IIIb –у 24% детей) на фоне БГД в течение 2-х лет. Цитокиновый статус у таких пациентов отличался низким уровнем ИНФ-γ, ИЛ-10 и ИЛ-1РА. В ряде работ показано, что секреция ИНФ–γ дендритными клетками вызывает поляризацию иммунного ответа по Th-1 пути, а в более раннем исследовании нидерландских авторов выявлен высокий уровень экспрессии ИНФ–γ среди пациентов, несоблюдающих БГД [Forsberg G., 2003; Monteleone I., 2004; Di Sabatino A., 2007]. Как известно, являясь основным индуктором Th1-клеток, ИНФ-γ снижает секреторную активность Th2-клеток, в результате подавляется гуморальный и усиливается клеточного иммунный ответ, однако на сегодняшний день известно, аутоиммунные процессы клеточного типа, как правило, более тяжелые и менее чувствительные к лечебным воздействиям [Cellier C., 2000; Verkarre V., 2003; Van Overbeke L., 2005; Hadithi M., 2006]. Носители *DQA1*0501*0501* (70%), *DQA1*0102* (50%) *DQB1*0201* (65%), *DQB1*0302* (57%) имели рефрактерное течение заболевания. Особенности РЦ представлены на рис. 19.

Рис. 19. Характеристика рефрактерной целиакии.

<u>Программа реабилитации.</u> В последние годы многие авторы [Парфенов А.И. 1997; Feighery C., 1999; Ревякина, А.В., 2001; Farell R.J., 2002] считают необходимым включение в комплекс реабилитации пациентов с хроническими заболеваниями обучения в «Школе управления заболеванием» и психологическую поддержку больного и членов его семьи. В настоящее время в мировой медицинской практике признано, что одним из самых прогрессивных подходов к решению проблем, связанных с лечением хронических неинфекционных заболеваний, является организация системы обучения [Kasarda D.D., 1997; Csizmadia C.G., 1999; Парфенов А.И., 2003; Fasano A., 2003, 2005]. Участие в образовательной программе дает правильное представление о болезни, факторах риска её возникновения и условиях прогрессирующего течения. Это позволяет больному чётко выполнять комплекс рекомендаций в течение длительного времени, формирует активную жизненную позицию самих пациентов и их близких в дальнейшем процессе оздоровления. Кроме того, больному и членам его семьи необходима психологическая помощь, особенно в момент

подтверждения диагноза и назначения лечения, для адаптации в обществе в связи с пожизненным соблюдением диеты [Ревнова М.О., 2004].

Школа здоровья для пациентов с Ц является организационной формой профилактического консультирования и рассматривается как медицинская профилактическая услуга, т.е. имеет самостоятельное законченное значение и определенную стоимость и направлена на профилактику осложнений заболевания, своевременное лечение, оздоровление [Mayer M., 1991; Csizmadia C.G., 1999; Fasano A., 2003]. Внедрение школы для пациентов с Ц в реальную практику позволяет уже в течение одного года получить медицинскую и социально-экономическую эффективность этой новой организационно-функциональной модели профилактической деятельности.

Были исследованы возможности реабилитации детей с Ц в условиях детского отделения НИИ курортологии и физиотерапии. Традиционно используемые диагностические и терапевтические мероприятия были дополнены. Диагностические мероприятия включали определение антител к глютену и микроэлементного состава крови, а реабилитационные – назначение препаратов и продуктов питания для улучшения нутритивного статуса (ретаболил, смесь «Нутризон»), обучение в «Школе управления Целиакией» с индивидуальной работой психолога.

Оценка эффективности реабилитации детей на этапе санаторно-курортного лечения проводилась по нескольким критериям. Критериями медицинской оценки эффективности влияния программы на течение заболевания явились: повышение уровня знаний о причине заболевания, его терапии, а также проблеме «скрытого глютена» в 4 раза, методах диагностики Ц – в 3 раза, причине развития осложнений Ц в 5 раз. На рис. 20 представлены результаты динамики знаний о заболевании.

Рис. 20. Уровень информированности больных до и после обучения (примечание * – достоверно по сравнению с уровнем знаний до обучения, p=0,000)

Следующим критерием медицинской эффективности явилось снижение интенсивности тканеспецифического антителоносительства (p=0,000) по сравнению с пациентами, непосещавшими занятия (рис. 21).

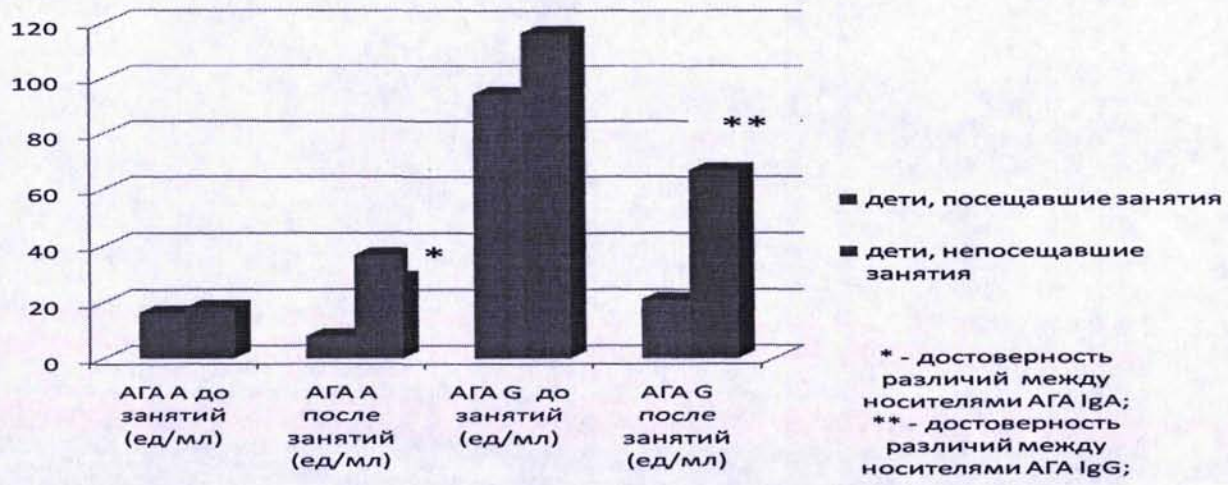


Рис. 21. Характеристика уровня антител к глютену в зависимости от уровня информированности.

Еще одним важным критерием, диктующим необходимость проведения занятий, явилось восстановление СОТК в группе больных, посещавших занятия, по сравнению с пациентами, не прошедшими данный этап реабилитации у которых сохранялись признаки гиперрегенераторной атрофии СОТК (p=0,000). В нашей работе впервые было показано, что применение в терапии детей с Ц, осложненной задержкой физического развития, препарата ретаболил и смеси для дополнительного энтерального питания «Нутризон» приводит к улучшению нутритивного статуса пациента, а в случае использования Нутризона, снижению активности провоспалительной компоненты цитокинового каскада (ФНО-α, ИЛ-1β).

В целом, анализ работы реабилитационного этапа показал, что в условиях Томской области разработанная комплексная реабилитация данной категории больных в местном НИИ курортологии и физиотерапии является необходимым, перспективным и экономически обоснованным этапом оздоровления. Впервые показано, что санаторно-курортное лечение является эффективным этапом иммунореабилитации для больных Ц детей, способствуя снижению «агрессивности» процессов воспаления на СОТК (рис. 22).

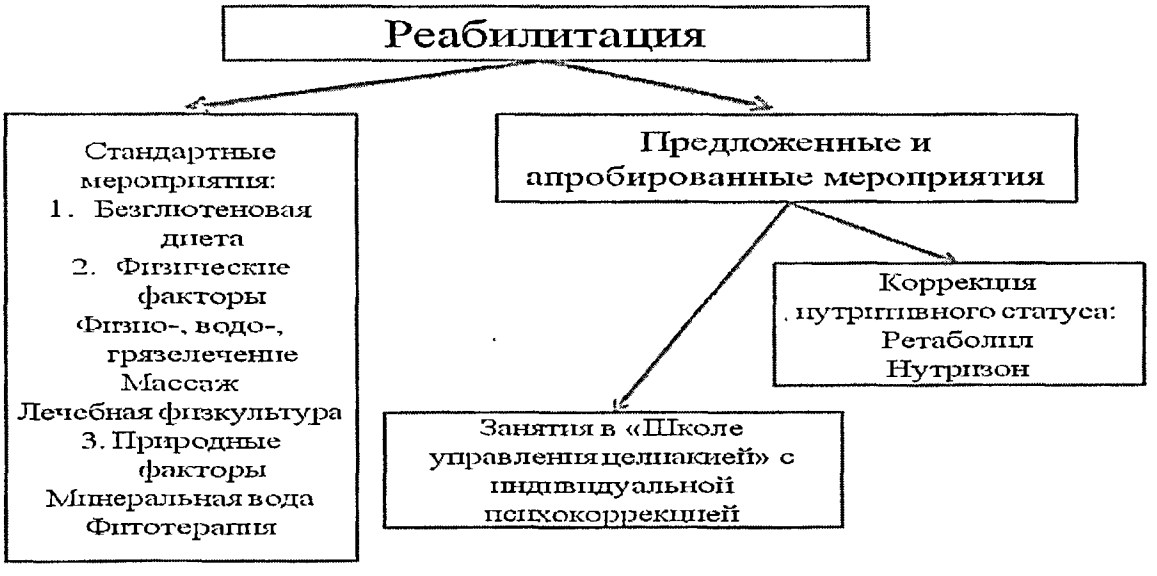


Рис. 22. Характеристика этапа реабилитации детей с целиакией.

Таким образом, в результате комплексного исследования состояния здоровья пробанда с целиакией и его родственников 1 степени родства представлена концепция о важной роли наследственной компоненты в развитии заболевания, проявляющейся в клинических особенностях целиакии, характере нарушений иммунного статуса у всех членов семьи. Установлена роль полиморфных вариантов генов модификаторов иммунного ответа *IL4*, *IL4RA,* а также генов локуса *IL1* и *IL1RN* в развитии болезни, ее течении, формировании осложнений и характере ответа на патогенетическую терапию, которая была подтверждена несколькими тестами (OR, TDT, коэффициент наследуемости - h^2). Впервые представлены особенности воспалительного процесса у больных Ц. Проведен анализ эпидемиологической ситуации в Томской области и выявлены особенности заболеваемости и выявляемости Ц, а так же частота осложнений. Представлены особенности клинического течения Ц у детей и подростков Томской области и предложена программа их реабилитации на этапе диспансерного наблюдения.

ВЫВОДЫ:

1. Выявляемость заболевания у детей Томской области в 2008 г. составила 40,83 на 100 000 детского населения. К особенностям клинических проявлений целиакии относятся: одинаковая частота встречаемости типичной и атипичной формы, отсутствие различий в заболеваемости между мальчиками и девочками, высокая частота развития дефицитных состояний (задержка физического развития (63%), анемия (67%), задержка полового развития (28%), снижение минеральной плотности костной ткани (25%) и ассоциированных заболеваний (тиреопатии (17%)), более ранняя манифестация энтерального синдрома и сочетанное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Для типичной целиакии свойственна максимальная концентрация тканеспецифических антител класса G и выраженные морфологические нарушения цитоархитектоники слизистой оболочки тонкого кишечника в виде гиперрегенераторной атрофии.

2. Дети, рожденные с симптомокомплексом задержки внутриутробного развития, при наличии у них патологических HLA-маркеров (*DQA1*0501B1*0201*) предрасположены к реализации типичной целиакии с яркой манифестацией и развитием многочисленных дефицитных состояний, а также демонстрируют провоспалительную направленность цитокинового каскада (повышение уровня ФНО-α, ИЛ-1β), снижение активности гуморального звена иммунитета (IgA), максимальную выраженность тканеспецифического антителоносительства и рефрактерность к лечению.
3. Пробанды с целиакией и родственники первой степени родства характеризуются однонаправленными изменениями со стороны гуморального звена иммунитета (гипергаммаглобулинемиия, тканеспецифическое антителоносительство), цитокинового статуса – в виде повышение уровня про-(ФНО-α, ИЛ-1β) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-1РА, ИНФ-γ) цитокинов, которые определяют тип Ц, развитие осложнений и характер ответа на патогенетическую терапию. Установлены высокие коэффициенты наследуемости для ИЛ-4 (88%), ИНФ-γ, (82%), ИЛ-1β (52%).
4. Маркеры целиакии по HLA-системе выявлены у всех больных целиакией Томской области и 92% сибсов. Патологический гаплотип *DQA1*501*501* ассоциировался с типичной формой заболевания (100%), развитием осложнений (анемия (71%), снижение минеральной плотности костной ткани (64%), задержка физического развития (86%), селективный дефицит IgA (79%)) и рефрактерным течением целиакии (71%).
5. Полиморфный вариант (+3953)A1/A2 гена *IL1* ассоциирован с целиакией (TDT=5,823; p=0,016). Установлена ассоциация гена *IL4* с типичной формой заболевания (TDT=12,00; p=0,001), задержкой физического развития (TDT=8,491; p=0,004), снижением минеральной плотности костной ткани (TDT=12,023; p=0,001). Обнаружена ассоциация гена *IL1RN* со снижением минеральной плотности костной ткани (TDT=4,225; p=0,040), *IL1B* с задержкой физического развития (TDT=3,841; p=0,050).

6. Внедрение обучающих программ в «Школе управления целиакией» приводит к увеличению в 4 раза информированности пациентов и количества детей с компенсированным течением заболевания. Использование дополнительного энтерального питания улучшает нутритивный статус пациентов, уменьшает содержание провоспалительных медиаторов (ИЛ-1β и ФНО-α), оптимизирует содержание гуморальных факторов, нивелирует дисбаланс микроэлементов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработан алгоритм диагностики целиакии у пациентов с наличием энтерального синдрома в особых случаях (рис. 23) и в группах высокого риска (рис. 24). Генетический этап диагностики у лиц с энтеральным синдромом показан в случаях: а) необоснованного назначения патогенетической терапии до проведения морфологического исследования; б) затруднении интерпретации данных морфологического исследования при наличии пре- и инфильтративных изменений слизистой оболочки тонкого кишечника, соответствующих I и II стадии (Marsh M.N., 1992).

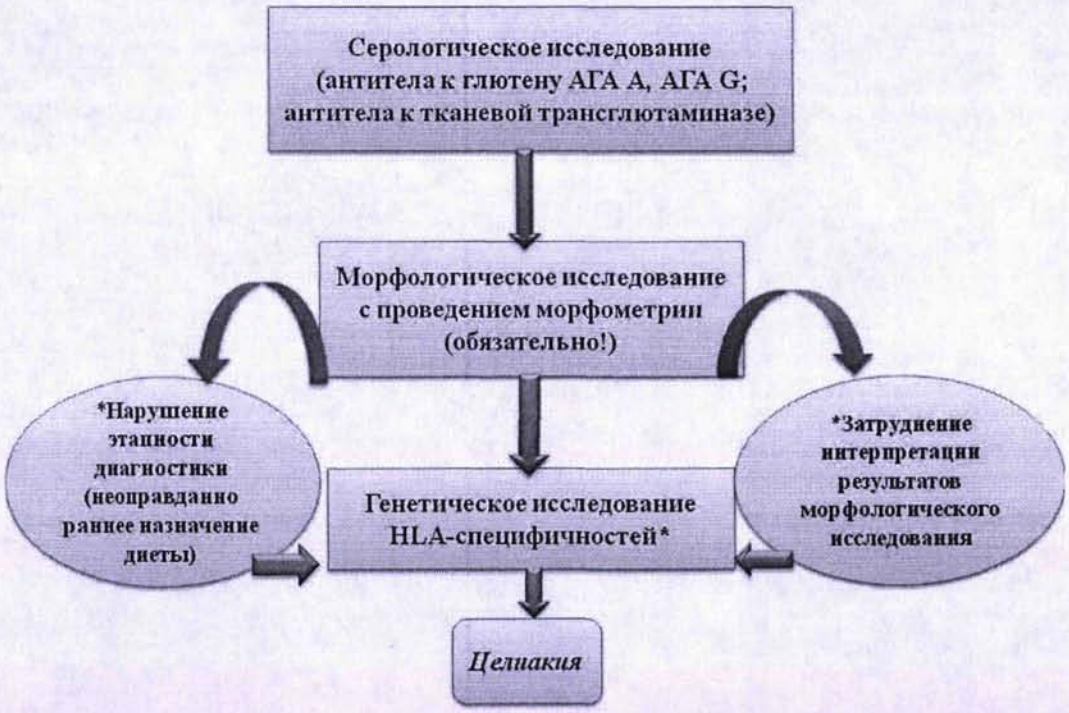


Рис. 23. Алгоритм диагностики целиакии у пациентов с энтеральным синдромом.

Рис. 24. Алгоритм диагностики целиакии в группах риска.

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

4. Выявлены критерии риска развития рефрактерной целиакии (рис. 25).

Рисунок 25. Критерии диагностики рефрактерной целиакии.

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

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998. 483 с.
2. Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Язиков Е.Г. Оценка экологического состояния юга Томской области по комплексу природных сред // Материалы V Международной биогеохимической школы «Актуальные проблемы геохимической экологии». Семипалатинск, Казахстан. - 2005 - С. 412-415.
3. Барановская Н.В. Геохимический состав крови человека как индикатор техногенного воздействия //Проблемы геологии и освоения недр. Труды V Международного симпозиума имени академика М.А. Усова студентов, аспирантов и молодых ученых, посвященного столетию горно – геологического образования в Сибири. – Томск: STT, 2001. – С. 492 – 493.
4. Бельмер С.В. Целиакия // Русс. мед. журн.— 1996.— Т. 4.— № 3.— С. 188—191.
5. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А. Целиакия: состояние проблемы. Лечащий врач. – 2003. - № 6. - С. 69–71.
6. Болезнь Уиппла / Данилова Т.Г., Андреев И.С., Данилов А.В. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 2004.— Т. 14. - № 5.— С. 49—55.
7. Влияние полиморфизма генов *IL1B, IL1RN, IL4, ILRA* на развитие синтропных аутоиммунных заболеваний у детей: сахарного диабета 1 типа, аутоиммунного тиреоидита, целиакии / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, А.А. Рудко, Л.П. Назаренко и др. // Медицинская иммунология. – 2006. - Т.8. - № 2. С. 226-227.
8. Возможности серологической диагностики целиакии / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, Е.Ю. Губская, Е.А. Перекрёстова // Лаб. диагност.— 2003.— № 4.— С. 3—7.
9. Вохмянина Н.В. Алгоритм лабораторного мониторинга больных целиакией. Автореф. дис....канд. мед.наук. - СПб.: ВМА им. С М. Кирова, 2002. – 19 с.
10. Выхаживание новорожденных с экстремально низкой массой тела./ Г.А. Шишко, Т.В. Гнедько, И.Б. Дзикович, Н.С. Богданович // Методические рекомендации. Минск. - 2002. - С. 35.
11. Геномика – медицине. Научное издание / Под ред. академика РАМН В.И. Иванова и академика РАН Л.Л. Киселева. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. – 392 с.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

13. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 3-12.
14. Данилова Т.Г. Болезнь Уиппла / Т.Г. Данилова, И.С. Андреев, А.В. Данилов // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— Т. 14. - № 5.— С. 49—55.
15. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. – М.: ИндексПринт, 1998. – 302 с.
16. Диетотерапия при синдроме мальабсорбции у детей раннего возраста / Пособие для врачей. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. - М., 2000. - 28 с.
17. Златкина А. Болезнь Уиппла / А. Златкина, Е. Белоусова, Г. Цодиков // Врач.— 2002.— № 2.— С. 7—10.
18. Интерфероновая система человека: биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой / Н.В. Шабалина, В.В. Длин, В.В. Малиновская и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – № 5. – С. 29-35.
19. Исследование генетических маркеров HLA II класса у детей казахской национальности, больных целиакией / Т.К. Исабекова, М.Н. Шарипова, А.К. Машкеев и др. // Материалы юбилейного XV Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Москва. - 2008. - С. 278-279.
20. К вопросу о дифференциальной диагностики целиакии и аллергической энтеропатии у детей / Е. А. Рославцева, Ю.А. Лысиков, Т.Э.Боровик, А.С. Потапов и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2004. - Т. 3 - №5. - С. 24–29.
21. Калинин А. Болезнь Уиппла: Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Врач.—2000.— № 3.— С.11—13.
22. Камилова А.Т. Иммуногенетические маркеры целиакии в узбекской популяции. Материалы юбилейного XV Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Москва. - 2008. - С. 279-280.
23. Казначеев В.А. Роль полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов в развитии атопической бронхиальной астмы / В.А. Казначеев, Ю.В. Гервазиев // Астма. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 73-84.
24. Клиническое значение оценки иммунологического статуса больных глютеновой энтеропатией / А.И. Парфенов, Л.М. Крумс, С.Г. Жукова и др. // Рос. гастроэнтеролог. журн. - 1997. - №7. - С. 37-41.
25. Клинико – генеалогическая и иммунологическая характеристика целиакии у детей г. Томска / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Л.П.

Назаренко, Т.В.Косянкова и др. // Бюллетень сибирской медицины. 2005. - №4. - Приложение №2. - С. 17-22.
26. Клинико – генетические параллели при целиакии у детей Томска / Е.И.Кондратьева, В.П.Пузырев, Л.П.Назаренко, А.А.Рудко и др. // Педиатрическая фармакология. – 2007. - Т. 4. - №5. – С. 25 – 32.
27. Кондратьева Е.И, Янкина Г.Н. Целиакия у детей, как медико-социальная проблема. ГастроNews Лайн.- 2007. - №3. - С. 31-34.
28. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н. К вопросу о классификации целиакии у детей. Материалы юбилейного XV Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Москва. - 2008. - С. 288-291.
29. Крумс Л.М., Екисенина Н., Иосава Л.И. значение изменений гомеостаза в патогенезе синдрома нарушенной абсорбции различной этиологии. Материалы XVIII Всерос. Конгресса терапевтов. - М., 1998. - Ч. II. С. 252-254.
30. Лечение больных целиакией (лекция) / Г. Н. Янкина, Е. И. Кондратьева // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии : научно-практический журнал Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2006. — № 20 . — С. 17-20.
31. Мараховский Ю.Х. Взгляд на целиакию на пороге XX1 века/ Ю.Х. Мараховский, К.Ю. Мараховский // Медицина (Минск).— 2001.—№ 1.— С. 22—25.
32. Медведева И. Аглютеновая диета // Врач.— 2003.—№ 5.— С. 55.
33. Мухина Ю.Г., Бельмер С.В.. Дифференциальная диагностика синдрома мальабсорбции у детей // Педиатрия. - 1996. - №2. - С. 87-95.
34. Немедикаментозная реабилитация при бронхиальной астме у детей / Н.А. Геппе, М.И. Анохин, Р.А. Даирова и др // Педиатрия. – 1994. – № 1. – С. 73-78.
35. Нетребенко О.К. Иммунонутриенты в питании детей / О.К. Нетребенко, Л.А. Щеплягина // Педиатрия.- 2006.- №2.- С 61-65.
36. Новые технологии питания детей, больных целиакией и лактазной недостаточностью / Пособие для врачей. Под ред. А.А. Баранова, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцевой и др. - М., 2005. - 88 с.
37. Ноздрюхина Л. Р., Гринкевич Н.И. /Нарушение микроэлементного обмена и пути его коррекции // - М.: Наука, 1990. – 280 с.
38. О регистре больных целиакией / Е. И. Кондратьева, П. Л. Щербаков, С. В. Бельмер, Г. Н. Янкина. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии: научно-практический журнал Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2006. — № 20 . — С. 67-68.

39. Опыт организации медицинской помощи больным целиакией / Е. И. Кондратьева, Т. А. Тухватулина, Л. П. Назаренко и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии : научно-практический журнал Сибирского отделения Российской академии медицинских наук . — 2006. — № 20 . — С. 73-76.
40. Организация лечебного питания детей в стационаре / Пособие для врачей. Под ред. А.А. Баранова, К.С. Ладодо. – М., 2001. – 240 с.
41. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. - 224 с.
42. Парфенов А.И. Глютеновая энтеропатия. Целиакия взрослых. Рос. журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроклтол. - 1997. - № 3. - С. 25-29.
43. Парфенов А.И. Коварство глютеновой энтеропатии и успехи ее иммунологической диагностики // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 1999.— №5.— С. 42—49.
44. Парфенов А.И. Синдром нарушенного всасывания и печень / А.И. Парфенов, Е.А. Сабельникова // Эксперим. клин. гастроентерол. - 2002. - №2. - С. 52-57.
45. Парфенов А.И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2002. – 380 с.
46. Парфенов А.И. Аутоиммунная концепция целиакии //Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2003.— № 2.—С. 38—39.
47. Парфенов А.И. Целиакия в XXI веке (передовая) / А.И. Парфенов // Тер. Архив. - 2003. - №2. - С. 5-9.
48. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Современная концепция, дефиниция и классификация целиакии. Материалы V съезда научного общества гастроэнтерологов России. М.: Анахарсис, 2005. – С. 473–475.
49. Передерий В.Г. Современные представления о распространенности, механизмах развития и диагностике целиакии / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 3.—С. 27—29.
50. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев, Л.М. Огородова и др // Генетика. – 2002. – Т. 38. - № 12. – С. 1710-1717.
51. Принципы современного подхода к диетотерапии у больных целиакией. М.О.Ревнова, И.Б. Владимиров // Клиническое питание. - 2004. - №2. - С. 50-51.
52. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей / Координатор проекта Бельмер С.В.// Вопросы детской диетологии. - 2004. - Т.2. - №1. - С.87-103.

53. Прилуцкий А.С., Майлян З.А. Целиакия: клинические аспекты и диагностика // Новости медицины и фармации. - 2003. - №5. - С. 34-36.
54. Пузырев, В.П. Патологическая анатомия генома человека / В.П. Пузырев, В.А. Степанов. – Новосибирск: Наука, 1997. – 224 с.
55. Ревнова О.А. Целиакия у детей. Учебно-методическое пособие. СПб., 2001. - 24 с.
56. «Редкие» болезни тонкой кишки: почему их редко и поздно диагностируют? / А.В. Калинин, Л.И. Буторова, В.В. Вертелецкий и др. // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2003.— № 2.— С. 15—22.
57. Ревякина, А.В. Эффективность реабилитации детей с аллергическими заболеваниями / А.В. Ревякина, Е.В. Бондаренко, И.В. Аджимуратова // Педиатрия. – 2001. - № 5. – С. 87-93.
58. Решетник Л. А. Клинико – гигиеническая оценка микроэлементных дисбалансов у детей Прибайкалья: Автореф. дисс. … доктора мед. наук.- Иркутск, 2000. – 43 с.
59. Рославцева Е.А.. К вопросу о дифференциальной диагностики целиакии и аллергической энтеропатии у детей / Е.А. Рославцева, Ю.А. Лысиков, Т.Э. Боровик и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2004. - Т. 3. - №5. - С. 24-29.
60. Сабельникова Е.А. Изменения печени при глютеновой энтеропатии / Е.А. Сабельникова, А.И. Парфенов, Т.М. Царегородцева // Тер. арх. - 2003. - №2. - С. 31-35.
61. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – Москва. - 2001.- Том 2.- Вып. 1. - С. 36-41.
62. Современный взгляд на проблему пищевой непереносимости / Т.Е. Лаврова, В. А. Ревякина, Т.Э. Боровик, Е. А. Рославцева // Вопросы современной педиатрии. - 2004. - Т. 3. - № 6. - С. 40-49.
63. Состояние компонентов природной среды Томской области по данным эколого – геохимического мониторинга и здоровье населения / Н.В. Барановская, Л.П. Рихванов, Е.Г.Язиков и др. // Безопасность жизнедеятельности. - 2008.- №1. – С. 29 – 37.
64. Стройкова М.В. Скрининг населения центрального региона России на антитела класса IgA к тканевой трансглютаминазе и применение данного метода обследования для диагностики целиакии у детей. Автореф. на соиск. ст. канд. мед. наук. – Рязань, 2007. – 29 с.
65. Частота целиакии у больных с хронической диареей / А. И. Парфенов, Р. Б. Гудкова, Л. М. Крумс, Е. А. Сабельникова и др. // Терапевтический архив. – 2003. - №9. - С. 47—50.
66. Фрейдин М.Б. Роль генов интерлейкинов и их рецепторов в формировании предрасположенности к атопической

бронхиальной астме: Автореф. дис...канд. биол. наук. – Томск, 2001. – 20 с.
67. Хорошилов И.Е. Энтеральное питание в гастроэнтерологии: вчера, сегодня, завтра // Фарматека. – 2005. - № 14. – С. 109-132.
68. Эколого-геохимические особенности природных сред Томского района и заболеваемость населения / Рихванов Л.П., Язиков Е.Г., Сухих Ю.И., Барановская Н.В. и др. – Изд-во ИП Серкова Т.И., Томск, 2006 . – 220 с.
69. Эммануэль В.Л., Вохмянина Н.В., Ревнова М.О. Лабораторная диагностика целиакии // Иммунология.— 2000.—№5.— С. 37—40.
70. Янкина Г.Н. Питание детей при целиакии. Бюллетень сибирской медицины. - 2005. - Приложение 2. - С.50-55.
71. Ярилин А.А. симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А.А. Ярилин // Иммунология. - 2001. - №4. - С. 16-20.
72. Яхонтова О.И., Рутгайзер Я.М., Валенкевич Л.Н. Хронические болезни кишечника.— СПб: ДЕАН, 2002.— 320 с.
73. A pilot study of recombinant human interleukin-10 in adults with refractory coeliac disease / C.J. Mulder, P.J. Wahab, J.W. Meijer, E. Metselaar et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 13. - № 10. – P.1183-1188.
74. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease / E.J. Hoffenberg, J. Haas, A. Drescher et al. // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 137. - № 3. - P 361–366.
75. Abdominal US Scan in adult celiac disease patients: liver steatosis is a marker of lack of control of celiac disease / R. Cavarallo, S. Limauri, F. Labanca et al.// DDW. - 2000. - P. 21-24.
76. Abrams J.A. Seronegative celiac disease: increase prevalence with lesser degrees of villous atrophy / J.A. Abrams, B. Diamond, H. Rotterdam // Dig. Dis. Sci. - 2004. - Vol. 49. - P. 546-550.
77. Adult coeliac disease: prevalens and clinical significance / H.B. Cook, M.J. Burt, J.A. Collett et al. // J. Gastroenterol. Hepatol.- 2000. – Vol. 15. - № 9. - P. 1032-1036.
78. Acerini C.L. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM: clinical characteristic and respons to gluten-free diet / C.L. Acerini, M.L. Ahmed, K.M. Ross // Diabetic. Med. - 2002. - Vol. 15. - P. 38-44.
79. Aktay A.N. The prevalens and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin / A.N. Aktay, P.G. Lee, V. Kumar // Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2001. - Vol. 33. - P. 462-465.
80. Al-Toma A. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre

experience / A. Al-Toma, W.H. Verbeek, M. Hadithi // Gut. - 2007. - Vol. 56. - P. 1373-1378.

81. Al-Toma A. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma / A. Al-Toma, M.S. Goerres, J.W. Meijer // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2006. - Vol. 4. - P. 315-319.

82. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands / C.G. Csizmadia, M.L. Mearin, von Blomberg et al. // Lancet. - 2004. - Vol. 353. - P. 813-814.

83. An immunodominant DQ8 restricted gliadin peptide activates small intestinal response in vitro cultured mucosa from HLA-DQ8 positive but not HLA-DQ8 negative coliac patient / G. Mazzarella, M. Maglio, F. Paparo et al. // Gut. - 2003. - Vol. 52. - P. 57-62.

84. Antagonists and non-toxic variants of the dominant wheat gliadin T cell epitope in coeliac disease / J.A. Tye-Din, R.P. Anderson, D.A. van Heel, D.P. Jewell et al. // Gut. - 2006. - Vol. 55. - P. 485-491.

85. Antibody pattern in childhood celiac disease / G. Bottaro, U. Volta, M.Spina et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2007. – Vol. 24. - P. 559–562.

86. Agardh D. Tissue Transglutaminase immunoglobulin isotypes in children with untreated and treated celiac disease / D. Agardh, S. Borulf, A. Lennark // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2003. - Vol. 36. - P. 77-82.

87. Arato A. Frequency of coeliac disease in Hangarian children with type 1 diabetes mellitus / A. Arato, A. Korner, G. Veres // Eur. J. Pediatr. - 2002. - Vol. 162. - P. 1-5.

88. Arthur J.R. Selenium in the immune system / J.R. Arthur, R.C. McKenzie, G.J. Beckett // J.Nutr. 2003. - Vol. 133. - P. 1457–1459.

89. Association of -1087 IL10 and -308 TNFA gene polymorphisms with serological markers of coeliac disease / M. Hahn-Zoric, A.M. Hytonen, L.A. Hanson et al.//J. Clin. Immunol. - 2003. - Vol. 23. - № 4. - P. 291-296.

90. Babu S. One third of HLA DQ2 homozygous patient with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies / S. Babu, F. Bao, L. Yu // J. Autoimmun. - 1999. - Vol. 13. - P. 143.

91. Barera G. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study / G. Barera, R. Bonfanti, M. Viscardi // Pediatrics. - 2002. - Vol. 109. - P. 833-838.

92. Bao F. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease associated transglutaminase antibodies / F. Bao, L. Yu, S. Babu // J. Autoimmun. - 2006. - Vol. 13. - P. 143-148.

93. Beckett C.G. Analysis of interleukin-4 and interleukin-10 and their association with the lymphocytic infiltrate in the small intestine of patients with coeliac disease / C.G. Beckett, D. Dell'Olio, M. Kontakou // Gut. - 2006. - Vol. 39. - P. 818-823.
94. Bernardo D. Decreased circulating iNKT cell numbers in refractory coeliac disease / D. Bernardo, I.M. Hoogstraten, W.H. Verbeek // Clin. Immunol. - 2007. - Vol. 30. - P. 1124-1128.
95. Berasain S. Pathological and virological findings in patient with hypertransnaminasaemia of unknown aetiology / S. Berasain, M. Betes, A. Panizo// Gut. - 2000. - Vol. 47. - P. 429-435.
96. Bingley P.J. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study / P.J. Bingley, A.J. Williams, A.J. Norcross // BMJ. - 2004. - Vol. 328. - P. 322-323.
97. Bjarnason I. Studiese of intestinal lymphoid tissue. XIV-HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte population in first de gree relatives of patients with celiac disease / I. Bjarnason, M.N. Marsh, J. Shaw // Gut. - 2000. - Vol. 31. - P. 30-36.
98. Brousse N. Malignant complications of coeliac disease / N. Brousse, J.W. Meijer // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 19. - P. 401-412.
99. Buri C. Cytotoxic T cells are preferentially activated in the duodenal epithelium from patients with florid coeliac disease / C. Buri, P. Burri, P. Bähler // J. Pathol. - 2005. - Vol. 206. - P. 178-185.
100. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease / I. Djilali-Saiah, J. Schmitz, E. Harfouch-Hammoud, J.F. Mougenot et al. // Gut. – 2002. – Vol. 43. - № 2. – P. 187-189.
101. Catassi C. The spectrum of celiac disease in children / Clin. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 11. - № 3. – P. 485–507.
102. Catassi C. New developments in childhood celiac disease / C. Catassi, A. Fasano // Curr. Gastroenterol. Rep. - 2002. - Vol. 4. - P. 238-243.
103. Catassi C. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers / C. Catassi, I. Bearzi, G.K. Holmes // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 128. - P. 79-86.
104. Catassi C. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease / C. Catassi, E. Fabiani, G. Corrao // JAMA. - 2002. - Vol. 287. - P. 1413-1419.
105. Celiac disease in general population: should we treat asymptomatic cases? / C. Catassi, E. Fabiani, I.M. Ratsch et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 24. - № 5. – P. 10–13.
106. Celiac disease: from inflammation to atrophy: a long-term follow-up study / M.L. Lahdeaho, K. Kaukinen, P. Collin, T. Ruuska et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2005. – Vol. 41. - № 1. – P. 44-48.

107. Celiac disease in an adult Turkish population with type 1 diabetes mellitus / C. Aygun, S. Uraz, T. Damci, Z. Osar et al. // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50. - № 8. – P. 1462-1466.
108. Cellier C. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma / C. Cellier, E. Delabesse, C. Helmer // French Coeliac Disease Study Group. Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 203-208.
109. Christl S. U. Fatty liver in adult celiac disease / S. U. Christl, J. G. Muller // Am. J. Gastroenterol. - 1999. - Vol. 124. - № 22. - P. 691-694.
110. Cirrhosis in children with celiac disease / H. Demir, A. Yuce, M. Caglar, G. Kale et al. // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. - № 7. – P. 630-633.
111. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association / K. Rostami, E.A. Steegers, W.Y. Wong, D.D. Braat et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 96. - № 2. – P. 146-149.
112. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications / G. Gobbi, F. Bouquet, L. Greco, A. Lambertini et al. // The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. Lancet. – 2002. – Vol. 22. – P. 439-443.
113. Coeliac disease in children with Type 1 diabetes mellitus: the effect of the gluten-free diet / I. Sanchez-Albisua, J. Wolf, A. Neu, H. Geiger et al. // Diabet Med. – 2005. – Vol. 22. - № 8. – P. 1079-1082.
114. Collin P. Atypical coeliac disease found with serological screening. Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 25. - № 3. – P. 245–250.
115. Collin P. Endocrinological disoders and coeliac disease / P. Collin, K. Kaukinen // Endocr. Rev. - 2002. - Vol. 23. - P. 464-483.
116. Cytokines and adhesion molecules in duodenal mucosa of children with delayed-type food allergy / G. Veres, M. Westerholm-Ormio, J. Kokkonen, A. Arato, E. Savilahti // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2003. - Vol. 37. - P. 27-34.
117. Cytokine gene polymorphisms and genetic association with coeliac disease in the Finnish population/ N. Woolley, K. Mustalahti, M. Maki, J. Partanen // Scand. J. Immunol. - 2005. - Vol. 61. - № 1. - P. 51-56.
118. Dahele A. The role of serological tests in redefining coeliac disease / A. Dahele, S. Ghosh // Proc. R. Coll. Physicians. Edinb. - 2000. - Vol. 30. - P. 100-103.
119. Daum S. Refractory coeliac disease / S. Daum, C. Cellier, C.J. Mulder // Best Pract Res Clin Gastroenterol. - 2005. - Vol. 19. - P. 413-424.
120. Depla A.C. Anaemia: monosymptomatic celiac disease. A report of 3 cases. Hepatogastroenterologia. – 2000. – Vol. 37. - № 1. – P. 90–91.

121. Dewar D.H. Clinical features and diagnosis of celiac disease / D.H. Dewar, P.J. Ciclitira // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 128. - P. 19-24.
122. Di Sabatino A. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease / A. Di Sabatino, R. Ciccocioppo, F. Cupelli // Gut. - 2006. - Vol. 55. - P. 469-477.
123. Dieterich W. Identification of tissue trunsglutaminase as the autoantigen of coliac disease / W. Dieterich, T. Echnis, M. Bauer // Nat. Med. - 1997. - Vol. 3. - P. 797-801.
124. Dicke W.K. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease/ W.K. Dicke, H.A. Weijers, J.H. van de Kamer // Acta Paediatr. - 1953. - Vol. 42. - P. 34-42.
125. Doganci T. Celiac disease with various presentations/ T. Doganci, S. Bozkurt // Pediatr. Int. – 2004. – Vol. 46. - № 6. – P. 693-696.
126. Duggan J.M. Coeliac disease: the great imitator // Med. J. Aust. – 2004. – Vol. 180. - № 10. – P. 524-526.
127. Duodenal Histology in Patients with Celiac Disease after Treatment with a Gluten-free Diet / S.K. Lee, W. Lo, L. Memeo, H. Rotterdam, P.H. Green et al. // Gastrointest. Endosc. – 2003. – Vol. 57. - № 2. – P. 187-191.
128. Effect of elemental diet on mucosal immunopathology and clinical symptoms in type 1 refractory celiac disease / R.W. Olaussen, A. Lovik, S. Tollefsen et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. - № 9. – P. 875-885.
129. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition on small intestinal gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity/ J. Li, K.A. Kudsk, P. Janu, K. B. Renegar // Surgery. - 1997. - Vol. 121. - P. 542–549.
130. Evidence for the role of interferon-alfa production by dendritic cells in the Th1 response in celiac disease / A. Di Sabatino, K.M. Pickard, J.N. Gordon, V. Salvati et al. // Gastroenterology. - 2007. - Vol. 133. - P. 1175-1187.
131. Evaluation of cytokine polymorphisms (TNFalpha, IFNgamma and IL-10) in Down patients with coeliac disease / F. Cataldo, L. Scola, M. Piccione, M. Giuffre et al. // Dig. Liver. Dis. – 2005. – Vol. 37. - № 12. – P. 923-927.
132. Farrell R.J. Celiac sprue / R.J. Farrell, C.P. Kelly // The New England Journ. of Medicine.— 2002.— Vol. 346.— N 3.— P. 180—188.
133. Farstad I.N. Heterogeneity of intraepithelial lymphocytes in refractory sprue: potential implications of CD30 expression / I.N. Farstad, F.E. Johansen, L. Vlatkovic // Gut. - 2002. - Vol. 51. - P. 372-378.

134. Fasano A. Celiac Disease – How to Handle a Clinical Chameleon. NEJM. - 2003. - Vol. 348. - P. 2568-2570.
135. Fasano A. Clinical presentation of coeliac disease in the pediatric population / A. Fasano // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 128. - P. 68-73.
136. Feighery C. Coeliac disease (clinical review) // BMJ. - 1999. - Vol 319. - P. 236-239.
137. Ferguson A. Clinical and pathological spectrum of celiac disease – active, silent, latent, potential / A. Ferguson, R. Arranz, S. O'Mahony // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 150–`151.
138. Fleckenstein B. Molecular characterisation of covalent complexes between tissue transglutaminase and gliadin peptides / B. Fleckenstein, S.W. Qiao, M.R. Larsen // J. Biol. Chem. - 2004. - Vol. 279. - P. 17607-17616.
139. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families / J. Liu, S.H. Juo, P. Holopainen, J. Terwilliger et al. // Am J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 70. - № 1. – P. 51-59.
140. Genome-wide linkage analysis for celiac disease in North American families / S.L. Neuhausen, M. Feolo, N.J. Camp, J. Farnham et al. // Am J. Med. Genet. -2002. – Vol. 22. – P. 1-9.
141. Genome-wide linkage analysis of Scandinavian affected sib-pairs supports presence of susceptibility loci for celiac disease on chromosomes 5 and 11 / A.T. Naluai, S. Nilsson, A.H. Gudjonsdottir, A.S. Louka et al. // Eur. J. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 9. - 12. – P. 938-944.
142. Gianfrani C. Adaptive and innate immune responses in celiac disease / C. Gianfrani, S. Auricchio, R. Troncone // Immunol. Lett. – 2005. – Vol. 15. - № 2. – P. 141-145.
143. Gliadin-specific type 1 regulatory T cells from the intestinal mucosa of treated celiac patients inhibit pathogenic T cells / C. Gianfrani, M.K. Levings, C. Sartirana, G. Mazzarella et al. // J. Immunol. - 2006. - Vol. 15. - P. 4178-4186.
144. Gluten and gliadin: precipitaiting factors in coeliac disease / D.D. Kasarda, M. Maki, P. Collin et al. // Tampere: Coeliac Study Group Institute of Medical Technology, 2001. – P. 195-212.
145. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease / E.M. Nilsen, F.L. Jahnsen, K.E. Lundin, F.E. Johansen et al. // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 115. - P. 551-563.
146. Gluten specific, HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon gamma / K.E. Lundin, E.M. Nilsen, P. Krajci, H. Scott et al. // Gut. - 2005. - Vol. 37. - P. 766-776.

147. Gluten activation of peripheral blood T cells induces a Th0-like cytokine pattern in both coeliac patients and controls / H.A. Gjertsen, E.M. Nilsen, K. Jensen, P. Brandtzaeg et al. // Clin. Exp. Immunol. - 2006. - Vol. 103. - P. 295-303.
148. Goerres M.S. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease / M.S. Goerres, J.W. Meijer, P.J. Wahab // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2003. - Vol. 18. - P. 487-494.
149. Greco L. SIGEP Study Group for Autoimmune Disoders in Celiac Disease. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disoders in patients with celiac disease / L. Greco, A. Ventura // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 117. - P. 297-303.
150. Green P.H. Diagnosis of coeliac disease / P.H. Green, K. Rostami, M.N. Marsh // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 19. - № 3. – P. 389-400.
151. Grimble R. F. Modification of inflammatory aspects of immune function bynutrients. Nutr.Res. - 2004. - Vol. 18. - P. 1297–1317.
152. Growth and adult height in atypical coeliac patients, with or without growth hormone deficiency / S. Salardi, E. Cacciari, U. Volta, R. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 18. - № 8. – P. 769-775.
153. Hadithi M. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease / M. Hadithi, M. Mallant, J. Oudejans // J. Nucl. Med. - 2006. - Vol. 47. - P. 1622-1627.
154. Hadithi M. Abdominal computed tomography in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma / M. Hadithi, M. Mallant, A.B. Al-Toma // World J. Gastroenterol. - 2007. - Vol. 13. - P. 1696-1700.
155. Hansson T. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow up of childhood coeliac disease / T. Hansson, I. Dahlbloom, S. Rogberg // Pediatr. Res. - 2002. - Vol. 51. - P. 700-705.
156. Hansen D. High prevalence of celiac disease in Danish children with type 1 diabetes mellitus / D. Hansen, F.N. Bennedbaek, L.K. Hansen // Acta Pediatr. - 2001. - Vol. 90. - P. 1238-1243.
157. Harnden A.R. Insulin dependent diabetes mellitus and celiac disease / A.R. Harnden, R.S. Brown // J. Royal Soc Med. - 2001. - Vol. 84. - P. 436.
158. Hepatic lesions in adult in coeliac disease / M.B. Jacobsen, O. Fausa, K. Ejlio et al. // Scand. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 25. - № 7. - P. 656-662.
159. Herschko C. Iron and infection. Iron Nutr. Health Dis. - 2006. - Vol. 22. - P. 231–238.

160. High prevalence of celiac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? / C.J. Hovell, J.A. Collett, G. Vautier. et al. // Med. J. - 2001. - Vol. 175. - № 5. - P. 247-250.
161. Hoffenberg E.J. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease / E.J. Hoffenberg, L.M. Emery, K.J. Barriga // Pediatrics. - 2004. - Vol. 113. - P. 1254-1259.
162. Holmes G.K. Screening for celiac disease in type 1 diabetes / G.K. Holmes // Arch. Dis. Child. - 2002. - Vol. 87. - P. 495-499.
163. Hummel M. Refractory sprue syndrome with clonal intraepithelial lymphocytes evolving into overt enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma / M. Hummel, S. Daum, D. Weiss // Digestion. - 2000. - Vol. 62. - P. 60-65.
164. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope / P. Degano, R.P. Anderson, A.J. Godkin, D.P. Jewell et al. // Nat. Med. - 2000. - Vol. 6. - P. 337-342.
165. IgA antibodies of coeliac disease patients recognise a dominant T cell epitope of A-gliadin / E.A. Bateman, B.L. Ferry, A. Hall, S.A. Misbah et al. // Gut. - 2004. - Vol. 53. - P. 1274-1278.
166. IL-10 polymorphisms are associated with early-onset celiac disease and severe mucosal damage in patients of Caucasian origin / D Barisani, S. Ceroni, R. Meneveri, B.M. Cesana et al. // Genet. Med. – 2006. – Vol. 8. - № 3. – P. 169-174.
167. Inflammatory cytokines in small intestinal mucosa of patients with potential coeliac disease / M. Westerholm-Ormio, J. Garioch, I. Ketola, E. Savilahti // Clin. Exp. Immunol. - 2002. - Vol. 128. - P. 94-101.
168. Immunologic activity in the small intestinal mucosa of pediatric patients with type 1 diabetes / M. Westerholm-Ormio, O. Vaarala, P. Pihkala, J. Ilonen et al. // Diabetes. - 2003. - Vol. 52. - P. 2287-2295.
169. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease / A. Picarelli, M. Di-Tola, L. Sabbatella, et al. // Am J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 74. - № 1. - P. 137–140.
170. Incidence and presentation of coeliac disease in South Glamorgan / N.D. Hawkes, G.L. Swift, P.M. Smith et al. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2000. - Vol. 12. - P. 345-349.
171. Intestinal T-cells respons to high-molecular-weight glutenins in celiac disease / O. Molberg, Flaete N. Solheim, T. Jensen et al. // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 125. - P. 337-344.
172. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease / K. Kaukinen, K. Turjanmaa, M. Maki et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35. - № 9. – P. 942–946.
173. Is coeliac disease screening in risk groups justified? A fourteen-year follow-up with special focus on compliance and quality of life / M.

Viljamaa, P. Collin, H. Huhtala, H. Sievanen et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 22. - № 4. – P. 317-324.
174. Isolated rice intolerance: clinical and immunologic characteristics in four infants / F. Cavataio, A. Caroccio, G. Montalto, G. Iacono // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 128. - P. 58–60.
175. James W.J. Coeliac disease: the cause of the various asotiated disorders? / W.J. James, B.B. Scott // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2001. - Vol. 13. - P. 1119-1121.
176. Jahnsen F.L. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon-γ in patients with celiac disease / F.L. Jahnsen, E.M. Nilsen, K.E.A. Lundin // Gastroenterology. - 2004. - Vol. 115. - P. 551-563.
177. Kagnoff M.F. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease / M.F. Kagnoff, R.K. Austin, J.J. Hubert // Exp. Med. - 2004. - Vol. 160. - P. 1544-1557.
178. Kasarda D.D. Gluten et gliadin: precipitation factors in coeliac disease. Tampere: Coeliac Study Group Institute of Medical Technology / D.D. Kasarda // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2003. - P. 195-212.
179. Kaukenen K. Celiac disease without villous atrophy: revision of criteria called for / K. Kaukenen, M. Maki, J. Partanen // Dig. Dis. Sci. - 2001. - Vol. 46. - P. 879-887.
180. Krauss N. Monitoring nonresponsive patients who have celiac disease / N. Krauss, D. Schuppan // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. - 2006. - Vol. 16. - P. 317-327.
181. Koletzko S. Prevalence of celiac disease in diabetic children and adolescents: a multicentre study / S. Koletzko, A. Burgin-Wolff, B. Koletzko // Eur. J. Pediatr. - 2003. - Vol. 148. - P. 113.
182. Kolho K.L. Undiagnosed Coeliak Disease Is Common in Finish Adults / K.L. Kolho, M.A. Farkkila, E. Saviahti // Am. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 93. - № 12. - P. 1280-1283.
183. Kumar V. Celiac disease and immunoglobulin A deficience: how effective are the serological methods for diagnosis? / V. Kumar, M. Jarzabek-Chorzelka, J. Sulej // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2002. - Vol. 9. - P. 1295-1230.
184. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease / E.K. Janatuinen, T.A. Kemppainen, P.H. Pikkarainen et al. // Gut. – 2000. – Vol. 46. - № 3. - P. 327–331.
185. Lähteenoja H. Increase in T-cell subsets of oral mucosa: a late immune response in patients with treated coeliac disease? / H. Lähteenoja, A. Toivanen, M. Viander // Scand. J. Immunol. - 2000. - Vol. 52. - P. 602-608.
186. Latent and potential coeliac disease / R. Troncone, L. Grego, M. Mayer et al. // Acta Paediatr Suppl. - 1996. - Vol. 412. - P. 10-14.

187. Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes / R.S. Houlston, I.P. Tomlinson, D. Ford, S. Seal et al. // Hum. Mol. Genet. – 1997. - Vol. 6. - № 8. – P. 1335-1339.
188. Liu E. Genetic testing: Who should do the testing and what is the role of genetic testing in the setting of celiac disease / E. Liu, M. Rewers, G.S. Eisenbarth // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 128. - № 4. - P. 128-136.
189. Lorini R. Celiac disease and type 1 diabetes mellitus in childhood : follow-up study / R. Lorini, M.S. Scotta, L. Cortona // Diabetes complications. - 1996. - Vol. 10. - P. 154-159.
190. Louka A.S. HLA in celiac disease families : a novel test of risk modification by the «other» haplotype when at least one DQA1*05-DQB1*02 haplotype is carried / A.S. Louka, S. Nilsson, M. Olsson // Tissue antigens. - 2002. - Vol. 60. - P. 147-154.
191. Lundin K.E.A. Gliadin peptide specific intestinal T-cells in coeliac disease / K.E.A.Lundin, L.M. Sollid // Gut. - 2002. - Vol. 52. - P. 162-164.
192. Mahon J. Is persistent adenovirus 12 infection involved in celiac disease? A search for viral DNA using the polymerase chain reaction / J. Mahon, G.E. Blair, G.M. Wood // Gut. - 2001. - Vol. 32. - P. 1114-1116.
193. Maki M. Prevalence of Celiac Disease among children in Finland / M. Maki, K. Mustalahti, J. Kokkonen // NEJM. - 2003. - Vol. 348. - P. 2517-2524.
194. Manchini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Manchini, A.O. Carbonare, I.F. Haremans // Immunochemistri. – 1965. - №2. – P. 235.
195. Maiuri L. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease / L. Maiuri, C. Ciacci, S. Auricchio // Gastroenterology. - 2000. - Vol. 119. - P. 996-1006.
196. Margaritte-Jeannin P. HLA-DQ relative risk for coeliac disease in European populations: a study of European Genetics Cluster on Coeliac Disease / P. Margaritte-Jeannin, M.C. Babron, M. Bourgey // Tissue Antigens. - 2004. - Vol. 63. - P. 562-567.
197. Marsh M.N. Mucosal pathology in gluten sensitivity/ Ed. M.N. Marsh // – Oxford: Blackwell Scientific. - 1992. - P. 136-191.
198. Marsh M.N. Studies of intestinal lymphoid tissue XIV HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first degree relatives of patients with coeliac disease/ M.N. Marsh, I. Bjarnason, J. Show // Gut. - 1990. - Vol 31. - № 1. - P. 32-36.
199. Martin F. Overview and pathogenesis of coeliac disease / F. Martin // Gastroenterology. - 2005. - Vol. 128. - №4. - P. 75-78.

200. McDermott J.H. Celiac disease presenting as resistant hypothyroidism / J.H. McDermott, A. Coss, C.H. Walsh // Thyroid. – 2005. – Vol. 15. - № 4. - P. 386-388.
201. Mention J.J. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease / J.J. Mention, M. Ben Ahmed, B. Bègue // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 125. - P.730-745.
202. Meijer J.W. Coeliac disease and (extra)intestinal T-cell lymphomas: definition, diagnosis and treatment / J.W. Meijer, C.J. Mulder, M.G. Goerres // Scand. J. Gastroenterol. - 2004. - Vol. 241. - P. 78-84.
203. Meyer D. Osteoporosis in North American adult population with celiac disease / D. Meyer, S. Stavropolous, B. Diamond // Am. J. Gastroenterol. - 2001. - Vol. 96. - P. 112-119.
204. Molberg O. Gliadin T cell epitope selection by tissue transglutaminase in celiac disease: Role of enzyme specifity and pH influence on the transamidation versus diamidation process / O. Molberg, B. Fleckenstein, S.W. Qiao // J. Biol. Chem. - 2002. - Vol. 277. - P. 34109-34116.
205. Murdock A.M. Diagnostic criteria for coeliac disease: time for change? / A.M. Murdock, S.D. Johnston // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 17. - № 1. – P. 41-43.
206. Murray J.A. Serodiagnostics of celiac disease. Clin. Lab. Med. – 1997. – Vol. 17. - № 3. - P. 445–464.
207. Murray J.A. Trends in the identification and clinical featurea of celiac disease in North American community / J.A. Murray // Clin. Gastroenterol. Hepatol. - 2003. - Vol. 1. - P. 19-27.
208. Murray J.A. Celiac disease in patients with an affected member type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? Gastroenterology. - 2005. - Vol. 128. - № 4. - P. 145-147.
209. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease / M. Maki, K. Holan, S. Koskimies et al. // Arch. Dis. Child. – 2000. – Vol. 65. – P. 1137–1141.
210. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomized double blind study / L. Hogberg, P. Laurin, K. Falth-Magnusson et al. // Gut. - 2004. -Vol. 53. - P. 649-654.
211. O'Keeffe J. Flow cytometric measurement of intracellular migration inhibition factor and tumour necrosis factor alpha in the mucosa of patients with coeliac disease / J. O'Keeffe, S. Lynch, A. Whelan // Clin. Exp. Immunol. - 2001. - Vol. 125. - P. 376-382.
212. Patterson R.N., Johnston S.D. Iron deficiency anemia: are the British Society of Gastroenterology guidelines being adhered to? //Med. J. – 2003. - Vol. 79. - P. 226–228.
213. Paradopoulos G.K. Interplay between genetics and environment in the development of celiac disease: perspectives for a healthy life/ G.K.

Paradopoulos, C. Wijmenga, F. Koning // J. Clin. Invest. - 2001. - Vol. 108. - P. 1261-1266.

214. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease / G. Forsberg, O. Hernell, S. Melgar, A. Israelsson et al. // Gastroenterology. - 2003. - Vol. 125. - P. 1560-1561.

215. Poon E. Cutaneous spectrum of coeliac disease / E. Poon, R. Nixon // Australas J. Dermatol. – 2001. - Vol. 42. - № 2. – P. 136-138.

216. Prevalens of Celiac disease among children in Finland / M. Maki, K. Mustalanti, M. Kokkonen et al. // NEJM. - 2003. - Vol. 348. - P. 2517-2524.

217. Prevalens of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study / A. Fasano, I. Berti, T. Gerarduzzi et al. // Arch. Intern. Med. - 2003. - Vol. 163. - P. 286-292.

218. Raised pro-inflammatory cytokines interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha in coeliac disease mucosa detected by immunohistochemistry / Przemioslo R.T., Kontakou M., Nobili V., Ciclitira P.J. // Gut. - 2004. - Vol. 35. - P. 1398-1403.

219. Refractory coeliac disease: a window between coeliac disease and enteropathy associated T cell lymphoma / C.J. Mulder, P.J. Wahab, B. Moshaver, J.W. Meijer // Scand. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 232.- P. 32-37.

220. Regulation of the T helper cell type 1 transcription factor T-bet in coeliac disease mucosa / I. Monteleone, G. Monteleone, G. Del Vecchio Blanco et al. // Gut. - 2004. - Vol. 53. - P. 1090-1095.

221. Rosenberg N.R. Should coeliac disease be considered in the work up of patients with chronic peripheral neuropathy? / N.R. Rosenberg, M. Vermeulen // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2005. – Vol. 76. - № 10. – P. 1415-1419.

222. Rossi T.M. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus / T.M. Rossi, C.H. Albini, V. Kumar // J. Pediatr. - 1993. - Vol. 123. - P. 262-264.

223. Rossi T.M. Serologic indicators of celiac disease / T.M. Rossi, A. Tjota // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2008. – Vol. 26. – P. 205–210.

224. Salmaco C. Comparision of ELISA for tissue transglutaminase antibodies in pediatric and adult patients with celiac disease / C. Salmaco, A. Acmant, G. Pesce // Allergy. - 2001. - Vol. 56. - P. 544-547.

225. Salvati V.M. Interleikin 18 and assotiated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease / V.M. Salvati, T.T. MacDonald, Bajaj-Elliot // Gut. - 2002. - Vol. 50. - P. 186-190.

226. Sanders D.S. Changing face of adult celiac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire / D.S. Sanders, D.P. Hurlstone, R.O. Stokes // Postgraduate Medical Journal. - 2002. - Vol. 78. - P. 31-33.
227. Savilahti E. Jejuna of patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) show signs of immune activation / E. Savilahti, T. Ormälä, T. Saukkonen // Clin. Exp. Immunol. - 2005. - Vol. 116. - P. 70-77.
228. Scaramuzza A. Clinical aspects of celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus / A. Scaramuzza, R. Lorini, L.Vitali // Pediatr. Endocrinol. Metab. - 1996. - Vol. 9. - P. 101-111.
229. Schmitz U. Iron-defisiency anemia as the sole manifestation of celiac disease / U. Schmitz, Y. Ko, S. Seewald // Clin. Investig. - 2004. - Vol. 72. - № 7. - P. 512-521.
230. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis / E. Lindh, S. Ljunghall, K. Larsson et al. // J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 231. – P. 403–406.
231. Shankar A. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection / A. Shankar, A. Prasad // Am.J.Clin.Nutr. - 1998. - Vol. 68. - P. 447-463.
232. Small-bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in coeliac disease without villous atrophy: a prospective and randomized clinical study / M. Peraaho, P. Collin, J. Partanen, N. Woolley et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. - № 5. – P. 564-572.
233. Smedby K.E. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma / K.E. Smedby, M. Akerman, H. Hildebrand // Gut. - 2005. - Vol. 54. - P. 54-59.
234. Smedby K.E. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype / K.E. Smedby, H. Hjalgrim, J. Askling // J. Natl. Cancer Inst. - 2006. - Vol. 98. - P. 51-60.
235. Somech R. Celiac disease: extraintestinal manifestations, associated diseases, and complications / R. Somech, Z. Spirer // Adv. Pediatr. – 2007. – Vol. 49. – P. 191-201.
236. Sollid L.M. The molecular basis of coeliac disease / L.M. Sollid // Annu. Rev. Immunol. - 2000. - Vol. 18. - P. 53-81.
237. Sollid L.M. HLA in celiac disease: unrevelling the complex genetics of a complex disorder / L.M. Sollid, A.S. Louka // Tissue antigens. - 2003. - Vol. 61. - P. 105-117.
238. Srinivasan U. Emergence of classic enteropathy after longstanding gluten sensitive oral ulceration. BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P. 206 – 207.

239. Stem M. Comparative evolution of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standartization. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. -2000. - Vol. 31. - P. 513-518.
240. Sturges R.P. Cereal chemistry, molecular biology and toxicity in coeliac disease. Gut. – 1991. - Vol. 32, № 9. - P. 1055 – 1060.
241. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue/ Shan L., Molberg O., Parrot I., et al. // Science. - 2002. - Vol. 297. - P. 2275-2279.
242. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes of celiac disease / C.Y. Kim, H. Quaresten, E. Bergseng et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2004. - Vol. 101. - P. 4175 -4179.
243. Subclinical coeliac disease in schoolchildren from northern Sardinia / G. Meloni, A. Dore, M. Fanciulli et al. // Lancet. - 1999. - Vol. 353. - P. 17-17.
244. T cells in peripheral blood after gluten challenge in coeliac disease / R.P. Anderson, D.A. van Heel, J.A. Tye-Din, M. Barnardo et al. // Gut. - 2005. - Vol. 54. - P. 1217-1223.
245. TNF - alpha, IFN - gamma and IL-10 gene polymorphisms in a sample of Sicilian patients with coeliac disease / D. Lio, L. Scola, G.I. Forte et al. // Dig. Liver Dis. - 2005. - Vol. 37. - № 10. - P. 756-760.
246. The IL-1 gene family and bone involvement in celiac disease / M.L. Moreno, J.B. Crusius, A. Chernavsky, E. Sugai et al. // Immunogenetics. – 2005. – Vol. 57. - № 8. – P. 618-620.
247. The prevalence of coeliac disease in infertility / G.F. Meloni, S. Dessole, N. Vargiu et al. // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14. – P. 2759–2761.
248. The prevalens of celiac disease in at-risk groups of children in the Unated States / I. Hill, A. Fasano, R. Schwartz et al. // J. Pediatr. - 2000. - Vol. 136. - P. 86-90.
249. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia / A.G. Kalayci, Y. Kanber, A. Birinci, L. Yildiz et al. // Acta Paediatr. – 2005. – Vol. 94. - № 6. – P. 678-681.
250. The simultaneous presence of IL-1B and TNFA two-positions risk haplotypes enhances the susceptibility for celiac disease / A.C. Cherñavsky, M.C. Páez, N. Periolo, P. Correa et al. // Cytokine. - 2008. - Vol. 42. - № 1. – P. 48-54.
251. Ting J.P. Genetic control of MHC class II expression / J.P. Ting, J. Trowsdale // Cell. - 2002. - Vol. 109. - P. 21-33.
252. Vader W. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides / W. Vader, Y. Kooy, P. Van Veelen // Gastroenterology. - 2002. - Vol. 122. - P. 1729-1737.
253. Van Overbeke L. What is the role of celiac disease in enteropathy-type intestinal lymphoma? / L. Van Overbeke, N. Ectors, J. Tack // A

retrospective study of nine cases. Acta Gastroenterol. Belg. - 2005. - Vol. 68. - P. 419-423.

254. Van Vliet G. Screening for neonatal endocrinopathies: rationale, methods and results / G. Van Vliet, P. Czernichow // Semin. Neonatol. - 2004. - Vol. 9. - P. 75-85.

255. Ventura A. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease / A. Ventura, E. Neri, C. Ughi // J. Pediatr. - 2000. - Vol. 137. - P. 263-265.

256. Verkarre V. Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease / V. Verkarre, V. Asnafi, T. Lecomte // Gut. - 2003. - Vol. 52. - P. 205-211.

257. Weiss D. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue / D. Weiss, S. Daum, M. Hummel // Gut. - 2001. - Vol. 49. - P. 804-812.

258. Wright D.H. The major complications of coeliac disease / D.H. Wright // Baillieres Clin Gastroenterol. - 1995. - Vol. 9. - P. 351-369.

Приложение 1

Таблица 25

Характеристика скорости роста у больных целиакией, Me (Q1-Q3)

Показатели	Общая группа, n=41	Мальчики, n=20	Девочки, n=21	Целиакия типичная, n=23	Целиакия атипичная, n=18
SDS-роста	-1,91±1,10 -(1,19-2,6)	-1,99±1,06 -(1,27-2,72)	-1,83±1,16 -(1,04-2,41)	-1,97±1,21 - (1,09-2,65)	-1,79±0,90 -(1,38-2,26)
SDS-скорости роста	-1,81±1,05 -(1,02-2,58)	-1,95±1,00 -(1,04-2,68)	-1,68±1,08 -(1,00-2,34)	-1,83±1,11 - (1,00-2,58)	-1,78±0,93 -(1,08-2,55)

Примечание: n – количество пациентов.

Таблица 57

Характеристика ростовых показателей родственников пробандов с целиакией 1 – ой и 2 -ой степени родства, (X±m)

Члены семьи	Общая группа	Целиакия типичная	Целиакия атипичная
	1	2	3
Отец, рост, см	n=86, 170,72±2,94 p_{2-3}=0,7617	n=50, 176,02±0,82	n=36, 172,6±1,29
Мать, рост, см	n=86, 158,90±2,73	n=50, 161,8±0,83	n=36, 163,25±1,03
Бабушка 1, см	n=64, 160,17±0,7	n=39, 160,54±0,89	n=25, 159,6±1,16
Дедушка 1, см	n=62, 171,74±0,94	n=38, 172,63±1,22	n=24, 170,33±1,45
Бабушка 2, см	n=64, 162,5±0,87	n=40, 163,00±1,16	n=24, 161,67±1,28
Дедушка 2, см	n=62, 171,8±0,83	n=38, 172,66±0,92	n=24, 170,54±1,56

Примечание: p – достоверность различий между типичной и атипичной формой целиакии; n – общее количество обследованных; Бабушка 1, дедушка 1 – родственники по линии матери пробанда; Бабушка 2, дедушка 2 – родственники по линии отца пробанда.

Приложение 2 Таблица 69

Распределение генотипов генов интерлейкинов и гена рецептора к витамину D у больных целиакией

Ген/ Полимор-физм	Гено-тип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	h_{obs+}±s.e. h_{exp}±s.e.	D
IL1RN VNTR	A1A1 A1A2 A2A2	48 19 5	45,84 23,32 2,84	1,168 P=0,280	1=0,7986 2=0,2013	h_{obs}=0,264 ±0,052 h_{exp}=0,408±0,058	- 0,354
IL1B + 3953 A1/A2	A1A1 A1A2 A2A2	43 30 2	44,77 26,47 3,77	0,445 P=0,505	1=0,7733 2=0,2266	h_{obs}=0,400 ±0,057 h_{exp}=0,459±0,058	- 0,129
IL4 G/C 3'-UTR	CC GC GG	4 27 44	3,99 27,01 43,99	0,000 P=1,0	C=0,2333 G=0,7666	h_{obs}=0,360 ±0,055 h_{exp}=1,554±0,001	- 0,768
IL4RA I50V	II IV VV	27 34 14	25,69 36,62 12,69	1,050 P=0,823	I=0,5866 V=0,4133	h_{obs}=0,453 ±0,057 h_{exp}=0,838±0,043	- 0,459
VDR F/f	FF Ff ff	31 26 18	25,69 36,62 12,69	4,183 P=0,041	F=0,5866 f=0,4133	h_{obs}=0,347 ±0,055 h_{exp}=0,838±0,043	- 0,586
VDR B/b	BB Bb bb	11 29 35	8,67 33,66 32,67	0,564 P=0,453	B=0,340 b=0,660	h_{obs}=0,387 ±0,056 h_{exp}=1,388±0,001	- 0,711

Примечание. N.O.- наблюдаемая численность генотипов; N.E. -ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; h_{obs}±s.e. и h_{exp}±s.e.- соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 70

Распределение генотипов генов интерлейкинов и гена рецептора к витамину D у матерей больных целиакией

Ген/ Полимор-физм	Гено-тип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	h_{obs+}±s.e. h_{exp}±s.e.	D
IL1RN VNTR	A1A1 A1A2 A2A2	44 11 8	38,89 21,21 2,89	12,242 P=0,000	1=0,7857 2=0,2142	h_{obs}=0,175 ±0,048 h_{exp}=0,435±0,062	- 0,599
IL1B + 3953 A1/A2	A1A1 A1A2 A2A2	36 23 4	35,81 23,37 3,81	0,001 P=0,982	1=0,7539 2=0,2460	h_{obs}=0,365 ±0,061 h_{exp}=0,500±0,063	- 0,270
IL4 G/C 3'-UTR	CC GC GG	5 38 20	9,14 29,71 24,14	2,726 P=0,099	C=0,3809 G=0,6190	h_{obs}=0,603 ±0,062 h_{exp}=1,258±0,001	- 0,521
IL4RA I50V	II IV VV	21 26 16	18,35 31,30 13,35	0,800 P=0,371	I=0,5396 V=0,4603	h_{obs}=0,413 ±0,062 h_{exp}=0,935±0,031	- 0,559
VDR F/f	FF Ff ff	22 28 13	20,57 30,86 11,57	0,122 P=0,727	F=0,5714 f=0,4285	h_{obs}=0,444 ±0,063 h_{exp}=0,871±0,042	- 0,490
VDR B/b	BB Bb bb	12 24 27	9,14 29,71 24,14	1,158 P=0,282	B=0,3809 b=0,6190	h_{obs}=0,381 ±0,061 h_{exp}=1,258±0,001	- 0,697

Примечание. N.O.- наблюдаемая численность генотипов; N.E. -ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; h_{obs}±s.e. и h_{exp}±s.e.- соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 71

Распределение генотипов генов интерлейкинов и гена рецептора к витамину D у отцов больных целиакией

Ген/ Полимор-физм	Гено-тип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	h_{obs+}±s.e. h_{exp}±s.e.	D
IL1RN VNTR	A1A1 A1A2 A2A2	29 15 3	28,35 16,31 2,35	0,052 P=0,820	1=0,7765 2=0,2234	h_{obs}=0,319 ±0,068 h_{exp}=0,457±0,073	- 0,301
IL1B + 3953 A1/A2	A1A1 A1A2 A2A2	30 16 2	30,08 15,83 2,08	0,0001 P=1,000	1=0,7916 2=0,2083	h_{obs}=0,333 ±0,068 h_{exp}=0,426±0,071	- 0,217
IL4 G/C 3'-UTR	CC GC GG	1 21 26	2,76 17,49 27,76	0,668 P=0,414	C=0,2395 G=0,7604	h_{obs}=0,438±0,072 h_{exp}=1,553±0,001	- 0,718
IL4RA I50V	II IV VV	14 27 7	15,76 23,49 8,76	0,233 P=0,629	I=0,5729 V=0,4270	h_{obs}=0,563 ±0,072 h_{exp}=0,872±0,048	- 0,355
VDR F/f	FF Ff ff	15 21 12	13,55 23,91 10,55	0,196 P=0,658	F=0,5313 f=0,4688	h_{obs}=0,438 ±0,72 h_{exp}=0,957±0,029	- 0,543
VDR B/b	BB Bb bb	7 26 15	8,33 23,33 16,33	0,084 P=0,772	B=0,4167 b=0,5834	h_{obs}=0,542 ±0,072 h_{exp}=1,191±0,001	- 0,545

Примечание. N.O.- наблюдаемая численность генотипов; N.E. -ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; h_{obs}±s.e. и h_{exp}±s.e.- соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 72

Распределение генотипов генов интерлейкинов и гена рецептора к витамину D у сибсов больных целиакией

Ген/ Полимор-физм	Гено-тип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	h_{obs+}±s.e. h_{exp}±s.e.	D
IL1RN VNTR	A1A1 A1A2 A2A2	16 4 1	15,43 5,14 0,43	0,479 P=0,489	1=0,8571 2=0,1429	h_{obs}=0,190 ±0,086 h_{exp}=0,300±0,100	- 0,365
IL1B +3953 A1/A2	A1A1 A1A2 A2A2	8 12 1	9,33 9,33 2,33	0,491 P=0,483	1=0,6667 2=0,3334	h_{obs}=0,571 ±0,108 h_{exp}=0,700±0,100	- 0,184
IL4 G/C 3'-UTR	CC GC GG	4 10 7	3,86 10,29 6,86	0,001 P=0,972	C=0,4286 G=0,5715	h_{obs}=0,476±0,109 h_{exp}=1,200±0,100	- 0,603
IL4RA I50V	II IV VV	11 8 2	10,71 8,57 1,71	0,011 P=0,915	I=0,7143 V=0,2857	h_{obs}=0,381 ±0,106 h_{exp}=0,600±0,107	- 0,365
VDR F/f	FF Ff ff	5 12 4	5,76 10,48 4,76	0,032 P=0,857	F=0,5238 f=0,4762	h_{obs}=0,571 ±0,108 h_{exp}=1,00±0,000	- 0,429
VDR B/b	BB Bb bb	1 10 10	1,71 8,57 10,71	0,061 P=0,804	B=0,2857 b=0,7143	h_{obs}=0,476 ±0,109 h_{exp}=1,500±0,001	- 0,683

Примечание. N.O.- наблюдаемая численность генотипов; N.E. -ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; h_{obs}±s.e. и h_{exp}±s.e.- соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 73

Полиморфизм генов интерлейкинов у больных и в группе контроля

Выборка	Гено-тип	N.O.	N.E.	χ^2 d.f.=1	Частота аллеля	h_{obs}±s.e. h_{exp}±s.e.	D
VNTR полиморфизм гена IL1RN							
Целиакия	11 12 22	51 25 5	62,96 30,86 6,17	4,688 P=0,096	1=0,784 2=0,216	h_{obs}=0,309 ±0,003 h_{exp}=0,339±0,037	- 0,089
Контроль	11 12 22	87 21 10	73,73 17,80 8,47	0,857 P=0,355	1=0,826 2=0,174	h_{obs}=0,178 ±0,001 h_{exp}=0,287±0,032	- 0,492
+ 3953 A1/A2 гена IL1B							
Целиакия	A1A1 A1A2 A2A2	47 32 2	58,02 39,51 2,47	1,581 P=0,454	1=0,778 2=0,222	h_{obs}=0,395 ±0,003 h_{exp}=0,346±0,036	0,143
Контроль	A1A1 A1A2 A2A2	75 37 5	64,10 31,62 4,27	0,151 P=0,698	1=0,799 2=0,026	h_{obs}=0,316 ±0,002 h_{exp}=0,321±0,031	- 0,015
G/C 3'-UTR полиморфизм гена IL4							
Целиакия	CC GC GG	4 29 48	4,94 35,80 59,26	1,092 P=0,579	C=0,228 G=0,772	h_{obs}=0,358 ±0,003 h_{exp}=0,352±0,036	0,016
Контроль	CC GC GG	5 53 65	4,07 43,09 52,85	0,269 P=0,604	C=0,256 G=0,744	h_{obs}=0,431 ±0,002 h_{exp}=0,381±0,027	0,131
Полиморфизм I50V гена IL4RA							
Целиакия	II IV VV	33 35 13	40,47 43,21 16,05	1,764 P=0,414	I=0,623 V=0,377	h_{obs}=0,432 ±0,003 h_{exp}=0,470±0,019	- 0,080
Контроль	II IV VV	40 64 18	32,79 52,46 14,75	0,323 P=0,647	I=0,590 V=0,410	h_{obs}=0,525 ±0,002 h_{exp}=0,484±0,011	0,084
Целиакия F/f гена VDR	FF Ff ff	31 33 17	38,27 40,74 20,99	1,489 P=0,475	F=0,623 f=0,377	h_{obs}=0,367 ±0,005 h_{exp}=0,500±0,002	- 0,265
Контроль F/f гена VDR	FF Ff ff	42 54 17	37,17 47,79 15,04	0,00 P=1,0	F=0,611 f=0,389	h_{obs}=0,478 ±0,002 h_{exp}=0,476±0,014	0,005
Целиакия B/b гена VDR	BB Bb bb	16 29 36	19,75 35,80 44,44	2,546 P=0,280	B=0,377 b=0,623	h_{obs}=0,358 ±0,003 h_{exp}=0,470±0,019	- 0,237
Контроль B/b гена VDR	BB Bb bb	11 40 47	11,22 40,82 47,96	1,171 p=0,279	B=0,316 b=0,684	h_{obs}=0,408 ±0,002 h_{exp}=0,433±0,024	- 0,056

Примечание. N.O.- наблюдаемая численность генотипов; N.E. -ожидаемая численность генотипов; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому исходя из равновесия Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; h_{obs}±s.e. и h_{exp}±s.e.- соответственно наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность с ошибкой; D - относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой.

Таблица 74*

Анализ «случай – контроль» полиморфных маркеров генов у целиакией и в контрольной группе

Ген/ Полимор физм	Гено-типы/ аллели	Контроль		Целиакия		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
IL1RN VNTR	A1A1	87	*73*	51	*63*	4,688	0,096	0,76 (0,45<OR<1,30)
	A1A2	21	*17*	25	*31*			
	A2A2	10	*10*	5	*6*			
	A1	195	*83*	127	*78*	0,857	0,355	
	A2	41	*17*	35	*22*			
IL1B + 3953 A1/A2	A1A1	75	*64*	47	*61*	1,58	0,454	0,88 (0,52<OR<1,48)
	A1A2	37	*32*	32	*32*			
	A2A2	5	*4*	2	*7*			
	A1	187	*80*	126	*78*	0,151	0,698	
	A2	47	*20*	36	*22*			
IL4 G/C 3'-UTR	GG	65	*53*	48	*59*	1,092	0,579	0,86 (0,53<OR<1,40)
	GC	53	*43*	29	*36*			
	CC	5	*4*	4	*5*			
	G	183	*74*	125	*77*	0,269	0,604	
	C	63	*26*	37	*23*			
IL4RA I50V	II	40	*33*	33	*41*	1,764	0,414	1,15 (0,75<OR<1,76)
	IV	64	*52*	35	*43*			
	VV	18	*15*	13	*16*			
	I	144	*59*	101	*62*	0,323	0,570	
	V	100	*41*	61	*38*			
F/f гена *VDR*	FF	42	*34*	31	*38*	1,489	0,475	0,90 (0,59<OR<1,39)
	Ff	54	*44*	33	*41*			
	ff	17	*22*	17	*21*			
	F	138	*61*	95	*59*	0,141	0,708	
	f	88	*39*	67	*41*			
B/b гена *VDR*	BB	11	*11*	16	*20*	2,546	0,280	1,31 (0,82<OR<2,07)
	Bb	40	*41*	29	*36*			
	bb	47	*48*	36	*44*			
	B	62	*32*	61	*38*	1,171	0,279	
	b	134	*68*	101	*62*			

*Примечание: N – абсолютное число наблюдаемых генотипов. p приведено для теста χ^2.

Таблица 75*

Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов

Ген/ Полиморфизм	Гено-типы/ аллели	ЦТ		ЦА		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
IL1RN VNTR	A1A1	35	*67*	16	*57*	0,965	0,617	1,49 (0,63<OR<3,49)
	A1A2	15	*29*	10	*36*			
	A2A2	2	*4*	2	*7*			
	A1	85	*82*	42	*75*	0,638	0,424	
	A2	19	*18*	14	*25*			
IL1B + 3953 A1/A2	A1A1	31	*60*	16	*55*	1,503	0,472	1,02 (0,44<OR<2,35)
	A1A2	19	*37*	13	*45*			
	A2A2	2	*3*	0	*0*			
	A1	81	*78*	45	*76*	0,023	0,878	
	A2	23	*22*	13	*24*			
IL4 G/C 3'-UTR	GG	31	*60*	17	*59*	0,376	0,829	1,12 (0,49<OR<2,55)
	GC	19	*37*	10	*34*			
	CC	2	*3*	2	*7*			
	G	81	*78*	44	*76*	0,010	0,921	
	C	23	*22*	14	*24*			
IL4RA I50V	II	22	*42*	11	*38*	**12,20**	**0,002**	**2,01 (1,00<OR<4,10)**
	IV	27	*52*	8	*29*			
	VV	3	*6*	10	*33*			
	I	71	*68*	30	*52*	**3,666**	**0,046**	
	V	33	*32*	28	*48*			
	II +IV	49	*94*	29	*74*	**5,666**	**0,017**	**5,63 (1,27<OR<28,37)**
	VV	**3**	***6***	**10**	***26***			
F/f гена *VDR*	FF	23	*44*	8	*28*	2,470	0,291	1,74 (0,86<OR<3,51)
	Ff	20	*38*	13	*44*			
	ff	9	*18*	8	*28*			
	F	66	*63*	29	*50*	2,255	0,133	
	f	38	*37*	29	*50*			
B/b гена *VDR*	BB	10	*19*	6	*21*	0,844	0,656	0,78 (0,38<OR<1,59)
	Bb	17	*33*	12	*41*			
	bb	25	*48*	11	*38*			
	B	37	*36*	24	*41*	0,315	0,574	
	b	67	*64*	34	*59*			

Таблица 76*

Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов у больных целиакией без осложнений и у больных целиакией + ЗФР

Ген/ Полиморфизм	Генотипы/ аллели	Ц без ЗФР		Ц+ЗФР		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
IL1RN VNTR	A1A1	19	*68*	32	*62*	4,257	0,119	0,93 (0,39<OR<2,22)
	A1A2	6	*21*	19	*37*			
	A2A2	3	*11*	1	*1*			
	A1	44	*79*	83	*75*	0,000	0,984	
	A2	12	*21*	21	*25*			
IL1B + 3953 A1/A2	A1A1	15	*54*	32	*60*	0,478	0,787	0,79 (0,34<OR<1,81)
	A1A2	12	*43*	20	*38*			
	A2A2	1	*3*	1	*2*			
	A1	42	*75*	84	*79*	0,176	0,675	
	A2	14	*25*	22	*21*			
IL4 G/C 3'-UTR	GG	15	*54*	33	*62*	0,800	0,670	0,72 (0,32<OR<1,63)
	GC	11	*39*	18	*34*			
	CC	2	*7*	2	*4*			
	G	41	*73*	84	*79*	0,453	0,501	
	C	15	*27*	22	*21*			
IL4RA I50V	II	11	*39*	22	*42*	0,946	0,623	0,80 (0,39<OR<1,64)
	IV	11	*39*	24	*45*			
	VV	6	*22*	7	*13*			
	I	33	*59*	68	*64*	0,232	0,630	
	V	23	*41*	38	*36*			
F/f гена *VDR*	FF	8	*29*	23	*37*	3,612	0,164	0,72 (0,36<OR<1,42)
	Ff	11	*39*	22	*35*			
	ff	9	*32*	8	*28*			
	F	37	*56*	68	*64*	0,745	0,388	
	f	29	*44*	38	*36*			
B/b гена *VDR*	BB	6	*21*	10	*19*	0,259	0,879	0,99 (0,48<OR<2,04)
	Bb	9	*32*	20	*38*			
	bb	13	*47*	23	*43*			
	B	21	*38*	40	*47*	0,020	0,887	
	b	35	*62*	66	*53*			

Таблица 77*

Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов у больных целиакией без осложнений и у больных целиакией + анемия (А)

Ген/ Полимор-физм	Гено-типы/ аллели	Ц без А		Ц+А		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
IL1RN VNTR	A1A1	9	*69*	42	*63*	0,850	0,654	0,90 (0,25<OR<3,55)
	A1A2	4	*31*	21	*31*			
	A2A2	0	*0*	4	*6*			
	A1	13	*76*	105	*78*	0,020	0,893	
	A2	4	*24*	29	*22*			
IL1B + 3953 A1/A2	A1A1	8	*62*	39	*57*	2,043	0,360	0,94 (0,32<OR<2,90)
	A1A2	4	*31*	28	*41*			
	A2A2	1	*7*	1	*2*			
	A1	20	*77*	106	*78*	0,022	0,886	
	A2	6	*23*	30	*22*			
IL4 G/C 3'-UTR	GG	5	*38*	43	*63*	2,776	0,250	0,49 (0,18<OR<1,34)
	GC	7	*54*	22	*32*			
	CC	1	*8*	3	*5*			
	G	17	*65*	108	*79*	1,706	0,192	
	C	9	*35*	28	*21*			
IL4RA I50V	II	0	*0*	33	*49*	-	-	-
	IV	0	*0*	30	*44*			
	VV	13	*100*	5	*7*			
	I	0	*0*	96	*74*	-	-	
	V	26	*100*	45	*26*			
F/f гена *VDR*	FF	2	*13*	29	*43*	3,478	0,176	0,45 (0,18<OR<1,15)
	Ff	7	*61*	26	*38*			
	ff	4	*39*	13	*19*			
	F	11	*56*	84	*64*	2,652	0,103	
	f	15	*44*	52	*36*			
B/b гена *VDR*	BB	3	*23*	13	*19*	2,908	0,234	0,70 (0,26<OR<1,85)
	Bb	2	*15*	27	*40*			
	bb	8	*62*	28	*41*			
	B	8	*31*	53	*39*	0,325	0,569	
	b	18	*69*	83	*61*			

Таблица 78*

Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов у больных целиакией без осложнений и целиакией + снижение МПКТ

Ген/ Полиморфизм	Генотипы/ аллели	Ц без снижения МПКТ		Ц+ снижение МПКТ		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
IL1RN VNTR	A1A1	23	*72*	28	*58*	5,261	0,069	1,21 (0,51<OR<2,89)
	A1A2	6	*19*	19	*40*			
	A2A2	3	*9*	1	*2*			
	A1	52	*81*	75	*78*	0,080	0,780	
	A2	12	*19*	21	*22*			
IL1B + 3953 A1/A2	A1A1	16	*50*	31	*63*	1,406	0,497	0,66 (0,30<OR<1,50)
	A1A2	15	*47*	17	*35*			
	A2A2	1	*3*	1	*2*			
	A1	47	*73*	79	*81*	0,775	0,379	
	A2	17	*27*	19	*19*			
IL4 G/C 3'-UTR	GG	19	*59*	29	*59*	-	-	0,95 (0,42<OR<2,16)
	GC	9	*28*	20	*41*			
	CC	4	*13*	0	*0*			
	G	47	*73*	58	*74*	0,005	0,946	
	C	17	*27*	20	*26*			
IL4RA I50V	II	14	*44*	19	*39*	0,757	0,685	1,01 (0,50<OR<2,04)
	IV	12	*38*	23	*47*			
	VV	6	*18*	7	*14*			
	I	40	*63*	61	*63*	0,018	0,894	
	V	24	*37*	37	*37*			
F/f гена *VDR*	FF	12	*38*	19	*39*	**6,592**	**0,037**	0,62 (0,31<OR<1,23)
	Ff	9	*28*	24	*49*			
	ff	11	*34*	6	*12*			
	FF+Ff	21	*33*	11	*65*	**4,466**	**0,034**	**0,27 (0,07<OR<0,92)**
	ff	**43**	***67***	**6**	***35***			
B/b гена *VDR*	BB	7	*22*	9	*18*	0,337	0,845	1,23 (0,61<OR<2,48)
	Bb	12	*38*	17	*35*			
	bb	13	*40*	23	*47*			
	B	26	*42*	35	*36*	0,216	0,642	
	b	38	*58*	63	*64*			

Таблица 79*

Анализ «случай – контроль» изучаемых полиморфных маркеров генов у больных целиакией без осложнений и с целиакией + тиреопатия (Т)

Ген/ Полиморфизм	Генотипы/ аллели	Ц без Т		Ц+Т		χ^2	p	OR
		N	%	N	%			
IL1RN VNTR	A1A1	24	*73*	27	*57*	2,648	0,266	**3,89 (1,77<OR<8,70)**
	A1A2	7	*21*	18	*38*			
	A2A2	2	*6*	2	*5*			
	A1	55	*83*	72	*57*	**12,96**	**0,000**	
	A2	**11**	***17***	**56**	***43***			
IL1B +3953 A1/A2	A1A1	19	*58*	28	*58*	1,497	0,473	1,10 (0,49<OR<2,52)
	A1A2	14	*42*	18	*38*			
	A2A2	0	*0*	2	*4*			
	A1	52	*79*	74	*77*	0,004	0,949	
	A2	14	*21*	22	*23*			
IL4 G/C 3'-UTR	GG	19	*58*	29	*60*	-	0,051	0,00 (0,00<OR<1,0)
	GC	10	*30*	19	*40*			
	CC	4	*12*	0	*0*			
	GG+GC	29	*73*	48	*80*	0,509	0,024	
	CC	4	*27*	0	*20*			
IL4RA I50V	II	12	*36*	21	*44*	0,648	0,723	0,88 (0,44<OR<1,77)
	IV	16	*48*	19	*40*			
	VV	5	*18*	8	*16*			
	I	40	*61*	61	*64*	0,046	0,831	
	V	26	*39*	35	*36*			
F/f гена *VDR*	FF	12	*36*	19	*40*	1,363	0,506	0,75 (0,38<OR<1,49)
	Ff	12	*36*	21	*44*			
	ff	9	*28*	8	*12*			
	F	36	*55*	59	*61*	1,512	0,474	
	f	30	*45*	37	*39*			
B/b гена *VDR*	BB	7	*21*	9	*19*	0,168	0,920	1,02 (0,51<OR<2,04)
	Bb	11	*33*	18	*38*			
	bb	15	*46*	21	*43*			
	B	25	*38*	36	*38*	0,013	0,908	
	b	41	*62*	60	*62*			

Таблица 80

Число аллелей, унаследованных больными целиакией потомками от гетерозиготных родителей

Ген	Полимор-физм	Патология	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
IL1B	(+3953) A1/A2	Целиакия	**A1**	**41**	**5,823**	**0,016**
			A2	21		
		Целиакия типичная	A1	25	3,184	0,074
			A2	13		
		Целиакия атипичная	A1	16	2,042	0,153
			A2	8		
IL1RN	VNTR	Целиакия	A1	22	0,000	1,000
			A2	21		
		Целиакия типичная	A1	12	0,000	1,000
			A2	11		
		Целиакия атипичная	A1	10	0,000	1,000
			A2	10		
IL4	G/C 3′-UTR	Целиакия	**G**	**53**	**12,00**	**0,001**
			C	22		
		Целиакия типичная	**G**	**33**	**7,848**	**0,005**
			C	13		
		Целиакия атипичная	G	20	3,448	0,063
			C	9		
IL4RA	I50V	Целиакия	I	49	1,684	0,193
			V	36		
		Целиакия типичная	I	38	3,213	0,073
			V	23		
		Целиакия атипичная	I	11	0,042	0,838
			V	13		
VDR	F/f	Целиакия	F	33	0,000	1,000
			f	34		
		Целиакия типичная	F	20	0,735	0,391
			f	14		
		Целиакия атипичная	F	13	1,091	0,296
			f	20		
VDR	B/b	Целиакия	B	42	0,049	0,824
			b	39		

Продолжение таблицы 80

		Целиакия типичная	B	24	0,078	0,779
			b	27		
		Целиакия атипичная	B	18	0,833	0,361
			b	12		

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; d.f. – число степеней свободы.

Таблица 81

Частоты аллелей исследуемых полиморфизмов генов, унаследованных больными целиакией с ЗФР от гетерозиготных родителей

Ген	Полиморфизм	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
IL1B	(+3953) A1/A2	**A1**	**29**	**3,841**	**0,050**
		A2	15		
IL1RN	VNTR	A1	16	0,033	0,855
		A2	14		
IL4	G/C 3′-UTR	**G**	**40**	**8,491**	**0,004**
		C	17		
IL4RA	I50V	**I**	**36**	2,017	0,156
		V	24		
VDR	F/f	F	24	0,089	0,766
		f	21		
VDR	B/b	B	27	0,327	0,568
		b	22		

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; d.f. – число степеней свободы.

Таблица 82

Частоты аллелей исследуемых полиморфизмов генов, унаследованных больными целиакией с анемией от гетерозиготных родителей

Ген	Полиморфизм	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
IL1B	(+3953) A1/A2	A1	16	0,000	1,000
		A2	15		
IL1RN	VNTR	**A1**	**36**	**6,113**	**0,013**
		A2	17		
IL4	G/C 3′-UTR	**G**	**42**	**11,860**	**0,001**
		C	15		
IL4RA	I50V	**I**	**51**	**7,841**	**0,006**
		V	26		
VDR	F/f	F	27	0,180	0,671
		f	23		
VDR	B/b	B	33	0,015	0,902
		b	33		

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; d.f. – число степеней свободы.

Таблица 83

Частоты аллелей исследуемых полиморфизмов генов, унаследованных больными целиакией со снижением МПКТ от гетерозиготных родителей

Ген	Полиморфизм	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
IL1B	(+3953) A1/A2	A1	15	0,346	0,556
		A2	11		
IL1RN	VNTR	**A1**	**27**	**4,225**	**0,040**
		A2	13		
IL4	G/C 3′-UTR	**G**	**34**	**12,023**	**0,001**
		C	10		
IL4RA	I50V	I	39	2,215	0,137
		V	26		
VDR	F/f	F	26	0,340	0,560
		f	21		
VDR	B/b	B	22	0,500	0,480
		b	28		

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; d.f. – число степеней свободы.

Таблица 84

Частоты аллелей исследуемых полиморфизмов генов, унаследованных больными целиакией с тиреопатиями от гетерозиготных родителей

Ген	Полиморфизм	Аллели	Количество перенесенных аллелей	TDT	p (d.f.=1)
IL1B	(+3953) A1/A2	A1	11	0,500	0,480
		A2	7		
IL1RN	VNTR	A1	5	0,125	0,724
		A2	3		
IL4	G/C 3′-UTR	G	12	0,148	0,700
		C	15		
IL4RA	I50V	I	19	0,028	0,868
		V	17		
VDR	F/f	F	9	0,409	0,522
		f	13		
VDR	B/b	B	7	2,783	0,095
		b	16		

Примечание: p – достигнутый уровень значимости; d.f. – число степеней свободы.

Приложение 3

Таблица 85

Уровень цитокинов до и после лечения в общей группе больных целиакией в зависимости от генотипов гена *IL1RN,* Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	A1A1, n=48		A1A2, n=23		A2A2, n=5		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	238,62 43,79 – 419,5	9,085 0,379 – 61,83	256,7 12,29 – 409,0	0,765 0,304 – 67,05	293,85 120,9 – 554,02	150,92 50,32 – 251,51	*0,000 **0,000 ***0,286	p_{1-2}=0,350 p_{1-3}=0,793 p_{2-3}=0,679	p_{1-2}=0,803 p_{1-3}=0,116 p_{2-3}=0,128
ФНО-α	62,0 23,53 – 245,2	11,6 0,845-53,43	29,4 15,2 – 87,2	11,71 0,456-35,01	198,19 27,94 – 444,05	8,024 0,719-164,07	*0,045 **0,670 ***0,333	p_{1-2}=0,069 p_{1-3}=0,069 **p_{2-3}=0,047**	p_{1-2}=0,495 p_{1-3}=0,952 p_{2-3}=0,739
ИЛ-1Ра	72,65 9,548 – 464,84	0,875 0,241-44,40	118,0 2,97 – 389,0	1,856 0,243-120,4	350,86 121,5 – 705,21	39,41 0,494-244,81	*0,000 **0,014 ***0,218	p_{1-2}=0,529 p_{1-3}=0,257 p_{2-3}=0,096	p_{1-2}=0,243 p_{1-3}=0,062 p_{2-3}=0,396
ИЛ-10	102,65 13,05 – 414,7	122,6 55,55 – 634,55	219,7 32,34 – 441,0	300,9 117,2-651,01	173,64 31,69 – 453	296,6 168,21-393	*0,120 **0,304 ***0,815	p_{1-2}=0,506 p_{1-3}=0,939 p_{2-3}=0,736	p_{1-2}=0,754 p_{1-3}=0,667 p_{2-3}=0,400
ИНФ-γ	15,94 0,593 – 51,15	0,922 0,069-14,61	5,760 0,253 – 49,36	0,63 0,059-16,01	12,15 0,189 – 34,54	0,388 0,022-3,36	**0,017* **0,702 ***0,200	p_{1-2}=0,975 p_{1-3}=0,568 p_{2-3}=0,585	p_{1-2}=0,109 p_{1-3}=0,368 p_{2-3}=0,542
ИЛ-4	42,56 0,589 – 108,66	0,557 0,302-21,43	0,65 0,227 – 88,6	0,405 0,302-1,344	5,05 0,428 – 1014,25	8,79 2,033-31,125	**0,000* **0,032 ***0,369	p_{1-2}=0,743 p_{1-3}=0,069 p_{2-3}=0,116	p_{1-2}=0,347 p_{1-3}=0,970 p_{2-3}=0,603

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом A1A1 до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом A1A2 до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом A2A2 до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A1A2; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A2A2; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A2 и A2A2.

Таблица 86

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных типичной целиакией в зависимости от генотипов гена *IL1RN*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	A1A1, n=34		A1A2, n=14		A2A2, n=3		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	233,1 58,23 – 477,5	2,334 0,398 – 56,31	270,5 12,29 – 409,0	0,865 0,304 – 98,17	381,07 45,11 – 717,04	157,33 0,632 – 314,03	***0,011** ****0,004** *****0,607**	p_{1-2}=0,387 p_{1-3}=0,832 p_{2-3}=0,690	p_{1-2}=0,758 p_{1-3}=0,213 p_{2-3}=0,151
ФНО-α	62,51 23,56 – 217,5	11,6 0,846-33,34	26,2 19,1 – 57,72	7,21 0,474-31,23	444,05 367,1 – 521,0	164,08 15,15-313,0	*0,116 **0,250 ***0,236	p_{1-2}=0,052 p_{1-3}=0,151 **p_{2-3}=0,000**	p_{1-2}=0,226 p_{1-3}=0,620 *p_{2-3}=0,020*
ИЛ-1Ра	72,65 13,54 – 351,68	0,543 0,23-41,13	217,5 2,97 – 444,09	30,80 0,740-120,4	285,36 56,0 – 514,73	244,81 78,0-411,63	***0,000** ****0,005** *****0,899**	p_{1-2}=0,833 p_{1-3}=0,719 p_{2-3}=0,743	p_{1-2}=0,621 **p_{1-3}=0,004** **p_{2-3}=0,010**
ИЛ-10	102,65 13,07– 371,9	120,2 56,0 – 644,1	279,8 74,7 – 576,3	401,0 254,01-557,5	173,64 36,29 – 311,0	296,60 267,21-326,0	*0,120 **0,304 ***0,815	p_{1-2}=0,129 *p_{1-3}=0,032* p_{2-3}=0,151	p_{1-2}=0,759 p_{1-3}=0,758 p_{2-3}=0,462
ИНФ-γ	9,9 0,568 – 50,0	0,767 0,072-15,08	11,75 0,707 – 49,5	1,044 0,059-16,23	34,54 24,0 – 45,09	3,36 0,733-5,987	*0,098 **0,760 ***0,103	p_{1-2}=0,509 p_{1-3}=0,912 p_{2-3}=0,726	p_{1-2}=0,058 p_{1-3}=0,678 p_{2-3}=0,622
ИЛ-4	66,20 1,9 – 115,03	0,557 0,304-13,04	0,616 0,227 – 3,117	0,372 0,224-0,558	4,878 0,256 – 9,50	31,12 15,00-47,25	***0,003** **0,169 ***0,258**	p_{1-2}=0,252 p_{1-3}=0,435 p_{2-3}=0,629	p_{1-2}=0,075 p_{1-3}=0,470 **p_{2-3}=0,000**

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом A1A1 до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом A1A2 до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом A2A2 до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A1A2; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A2A2; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A2 и A2A2.

Таблица 87

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных атипичной целиакией в зависимости от генотипов гена *IL1RN*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	A1A1, n=14		A1A2, n=9		A2A2, n=2		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	265,35 22,73 – 391,3	27,65 0,361 – 67,34	202,0 27,44 – 341,05	0,526 0,312 – 33,78	293,85 196,7 – 391,0	144,5 100,0 – 189,0	**0,011* **0,106 ***0,297	p_{1-2}=0,996 p_{1-3}=0,791 p_{2-3}=0,845	p_{1-2}=0,904 p_{1-3}=0,401 p_{2-3}=0,506
ФНО-α	59,59 20,3 – 322,9	20,54 0,299-80,19	29,4 15,2 – 91,0	15,01 0,456-111,5	27,94 26,6 – 29,28	0,719 0,540-0,898	*0,230 **0,903 ****0,002*	p_{1-2}=0,575 p_{1-3}=0,480 p_{2-3}=0,499	p_{1-2}=0,610 p_{1-3}=0,419 p_{2-3}=0,422
ИЛ-1Ра	109,35 1,96 – 664,0	8,06 0,413-53,74	15,0 4,45 – 173,0	0,427 0,243-47,0	541,35 187,0 – 895,7	0,494 0,164-0,824	*0,008 **0,579 ***0,266	p_{1-2}=0,234 p_{1-3}=0,363 p_{2-3}=0,075	p_{1-2}=0,278 p_{1-3}=0,296 p_{2-3}=0,548
ИЛ-10	117,88 6,155 – 732,0	169,45 48,31 – 625,0	32,34 13,0 – 318,51	172,01 95,25-651,01	311,04 27,08 – 595,0	264,6 69,21-460,0	*0,703 **0,143 ***0,905	p_{1-2}=0,345 p_{1-3}=0,869 p_{2-3}=0,375	p_{1-2}=0,753 p_{1-3}=0,829 p_{2-3}=0,745
ИНФ-γ	43,25 11,12 – 67,1	4,177 0,05-14,15	0,621 0,253 – 34,76	0,199 0,061-3,875	0,189 0,072 – 0,306	0,022 0,001-0,044	**0,046* **0,449 ***0,296	p_{1-2}=0,110 p_{1-3}=0,326 p_{2-3}=0,390	p_{1-2}=0,455 p_{1-3}=0,390 p_{2-3}=0,556
ИЛ-4	3,294 0,252 – 42,13	1,047 0,302-32,01	12,77 0,341 – 487,0	0,565 0,387-35,74	1009,8 0,6 – 2000,19	2,034 1,471-2,596	*0,148 **0,100 ***0,423	p_{1-2}=0,311 **p_{1-3}=0,014** p_{2-3}=0,111	p_{1-2}=0,646 p_{1-3}=0,399 p_{2-3}=0,460

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом A1A1 до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом A1A2 до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом A2A2 до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A1A2; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A2A2; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A2 и A2A2.

Таблица 88

Уровень цитокинов до и после лечения в общей группе больных целиакией в зависимости от генотипов гена *IL1B*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	A1A1, n=44		A1A2, n=30		A2A2, n=2		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	238,61 32,62 – 356,56	1,903 0,379 – 56,32	255,45 53,01 – 537,9	19,02 0,215 – 72,01	7,36 0,43 – 14,29	33,99 0,011 – 67,97	**0,013* **0,005 ***0,522	p_{1-2}=0,587 p_{1-3}=0,534 p_{2-3}=0,396	p_{1-2}=0,629 p_{1-3}=0,754 p_{2-3}=0,642
ФНО-α	27,94 16,15 – 72,57	6,376 0,54-28,81	80,5 27,08 – 331,11	31,64 0,85-111,5	55,76 24,5 – 87,02	20,69 0,288-41,11	*0,437 **0,*027* ***0,*446*	*p_{1-2}=0,034* p_{1-3}=0,697 p_{2-3}=0,427	p_{1-2}=0,723 p_{1-3}=0,664 p_{2-3}=0,507
ИЛ-1Ра	72,65 13,54 – 245,75	0,84 0,253-43,15	205,0 2,97 – 576,3	13,46 0,201-78,0	314,55 32,1 – 597,0	0,342 0,257-0,427	*0,000 **0,000 ***0,381	p_{1-2}=0,054 p_{1-3}=0,417 p_{2-3}=0,955	p_{1-2}=0,079 p_{1-3}=0,453 p_{2-3}=0,416
ИЛ-10	76,75 9,577– 332,05	123,75 73,22 – 516,55	148,55 25,91 – 441,0	235,95 68,77-738,03	761,55 654,8 – 868,3	563,85 481,01-646,7	*0,155 **0,156 ***0,280	p_{1-2}=0,487 *p_{1-3}=0,040* p_{2-3}=0,060	p_{1-2}=0,419 p_{1-3}=0,513 p_{2-3}=0,732
ИНФ-γ	4,345 0,326 – 42,4	0,50 0,06-3,2	45,04 11,12 – 56,07	5,271 0,72-16,07	0,551 0,251 – 0,852	0,063 0,062-0,064	**0,083* **0,174 ***0,245	p_{1-2}=0,138 p_{1-3}=0,592 p_{2-3}=0,479	p_{1-2}=0,187 p_{1-3}=0,598 p_{2-3}=0,666
ИЛ-4	40,3 0,586 – 115,84	0,557 0,343-15,92	7,8 0,260 – 67,55	0,508 0,301-15,0	17,504 0,008 – 35,0	0,359 0,260-0,459	*0,005 **0,012 ***0,430	p_{1-2}=0,722 p_{1-3}=0,551 p_{2-3}=0,537	p_{1-2}=0,418 p_{1-3}=0,447 p_{2-3}=0,474

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом A1A1 до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом A1A2 до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом A2A2 до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A1A2; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A2A2; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A2 и A2A2.

235

Таблица 89

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных типичной целиакией в зависимости от генотипов гена *IL1B*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	A1A1, n=29		A1A2, n=19		A2A2, n=2		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	242,13 35,45 – 322,12	2,711 0,632 – 56,31	244,8 92,31 – 594,0	0,455 0,172 – 72,01	7,36 0,43 – 14,29	33,99 0,011 – 67,97	***0,045** ****0,017** *****0,522**	p_{1-2}=0,601 p_{1-3}=0,548 p_{2-3}=0,395	p_{1-2}=0,968 p_{1-3}=0,737 p_{2-3}=0,759
ФНО-α	30,7 17,4 – 87,2	11,71 0,845-28,8	51,59 25,7 – 367,1	13,73 0,782-61,62	55,76 24,5 – 87,02	20,69 0,288-41,11	*0,383 ****0,075** *****0,446**	p_{1-2}=0,205 p_{1-3}=0,647 p_{2-3}=0,438	p_{1-2}=0,944 p_{1-3}=0,687 p_{2-3}=0,585
ИЛ-1Ра	68,3 13,54 – 288,5	0,756 0,254-35,75	269,0 4,31 – 576,3	43,63 0,155-120,4	314,55 32,1 – 597,0	0,342 0,257-0,427	***0,002** ****0,004** *****0,381**	p_{1-2}=**0,037** p_{1-3}=0,269 p_{2-3}=0,983	p_{1-2}=0,189 p_{1-3}=0,463 p_{2-3}=0,360
ИЛ-10	114,2 15,11– 345,6	135,04 77,23 – 537,1	112,4 25,81 – 371,9	267,21 68,77-917,2	761,55 654,8 – 868,3	563,85 481,01-646,7	*0,352 **0,151 ***0,280	p_{1-2}=0,970 p_{1-3}=0,093 p_{2-3}=0,069	p_{1-2}=0,458 p_{1-3}=0,622 p_{2-3}=0,878
ИНФ-γ	5,76 0,564 – 20,38	0,757 0,088-15,08	45,09 4,15 – 51,0	3,871 0,058-16,07	0,551 0,251 – 0,852	0,063 0,062-0,064	***0,155** **0,443 *****0,245**	p_{1-2}=0,418 p_{1-3}=0,586 p_{2-3}=0,546	p_{1-2}=0,305 p_{1-3}=0,568 p_{2-3}=0,678
ИЛ-4	65,11 0,696 – 88,6	0,405 0,302-12,13	9,5 0,256 – 102,3	0,558 0,304-15,0	17,504 0,008 – 35,0	0,359 0,260-0,459	***0,012** ****0,044** *****0,430**	p_{1-2}=0,631 p_{1-3}=0,521 p_{2-3}=0,531	p_{1-2}=0,755 p_{1-3}=0,505 p_{2-3}=0,513

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом A1A1 до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом A1A2 до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом A2A2 до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A1A2; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A2A2; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A2 и A2A2.

Таблица 90

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных атипичной целиакией в зависимости от генотипов гена *IL1B*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	A1A1, n=15		A1A2, n=11		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	202,0 27,44 – 391,0	0,526 0,312 – 56,33	284,0 22,73 – 447,7	43,21 23,12 – 132,31	***0,012** ****0,033**	p_{1-2}=0,718	p_{1-2}=0,457
ФНО-α	26,6 15,2 – 45,19	1,75 0,244-80,19	109,0 27,08 – 331,11	50,0 1,258-171,0	*0,988 ****0,214**	p_{1-2}=0,078	p_{1-2}=0,587
ИЛ-1Ра	142,0 11,8 – 203,0	1,856 0,241-47,0	39,7 1,87 – 611,73	0,994 0,201-67,11	***0,019** **0,073	p_{1-2}=0,589	p_{1-2}=0,253
ИЛ-10	27,08 2,269– 318,51	117,2 69,21 – 464,7	150,0 25,91 – 766,0	183,9 48,31-709,5	*0,170 **0,781	p_{1-2}=0,191	p_{1-2}=0704
ИНФ-γ	0,564 0,177 – 49,36	0,061 0,042-0,49	34,76 11,12 – 79,0	10,07 0,881-31,39	*0,078 **0,090	**p_{1-2}=0,047**	p_{1-2}=0,071
ИЛ-4	1,653 0,123 – 487,0	1,471 0,387-35,74	6,1 0,26 – 42,13	0,452 0,235-21,86	*0,086 **0,156	p_{1-2}=0,382	p_{1-2}=0,357

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом A1A1 до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом A1A2 до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами A1A1 и A1A2;

234

Таблица 91

Уровень цитокинов до и после лечения в общей группе больных целиакией в зависимости от генотипов гена *IL4*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	CC, n=4		CG, n=26		GG, n=46		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	264,4 239,95 – 368,6	185,15 28,33 – 324,85	213,8 22,51 – 341,05	4,376 0,445 – 67,34	254,3 35,45 – 409,0	0,975 0,312 – 67,05	***0,249** ****0,000** *****0,003**	p_{1-2}=0,810 p_{1-3}=0,724 p_{2-3}=0,287	p_{1-2}=0,077 **p_{1-3}=0,029** p_{2-3}=0,952
ФНО-α	86,54 20,07 – 181,75	36,76 11,88-164,15	55,11 23,5 – 322,9	27,705 0,872-163,7	47,85 20,26 – 91,0	2,667 0,540-32,3	*0,878 **0,318 *****0,038**	p_{1-2}=0,541 p_{1-3}=0,771 p_{2-3}=0,319	p_{1-2}=0,766 p_{1-3}=0,634 p_{2-3}=0,108
ИЛ-1Ра	29,85 15,9 – 397,85	0,776 0,368-159,11	28,87 2,754 – 177,15	0,798 0,23-34,87	176,0 5,56 – 514,73	8,019 0,250-0,75,0	*0,547 ****0,008** *****0,000**	p_{1-2}=0,620 p_{1-3}=0,640 **p_{2-3}=0,041**	p_{1-2}=0,153 p_{1-3}=0,756 p_{2-3}=0,120
ИЛ-10	158,5 97,68– 269,45	119,95 74,13 – 373,85	103,6 25,91 – 345,6	145,02 56,0-537,1	99,75 6,15 – 515,8	238,1 80,03-738,03	*0,798 **0,562 ***0,068	p_{1-2}=0,670 p_{1-3}=0,595 p_{2-3}=0,590	p_{1-2}=0,665 p_{1-3}=0,364 p_{2-3}=0,104
ИНФ-γ	36,91 14,69 – 49,89	23,73 15,57-42,3	14,43 0,619 – 51,31	0,767 0,062-13,21	11,85 0,45 – 49,08	0,675 0,057-5,987	*0,820 **0,501 *****0,029**	p_{1-2}=0,707 p_{1-3}=0,807 p_{2-3}=0,818	p_{1-2}=0,938 **p_{1-3}=0,022** p_{2-3}=0,119
ИЛ-4	200,03 33,63 – 619,5	0,669 0,281-7,025	7,585 0,488 – 85,35	0,459 0,358-7,25	7,8 0,256 – 102,3	0,723 0,302-32,01	*0,154 ****0,031** *****0,006**	p_{1-2}=0,155 p_{1-3}=0,453 p_{2-3}=0,479	p_{1-2}=0,591 p_{1-3}=0,352 p_{2-3}=0,158

Примечание: *- достоверность различий у лиц с генотипом CC до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом CG до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом GG до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами CC и CG; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами CC и GG; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами CG и GG.

Таблица 92

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных типичной целиакией в зависимости от генотипов гена *IL4*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	CC, n=2		CG, n=17		GG, n=31		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	239,95 235,1 – 244,8	185,15 56,31 – 314,0	92,31 22,51 – 311,6	1,85 0,423 – 55,0	276,0 45,11 – 537,9	0,965 0,304 – 72,01	**0,712* ****0,012* *****0,009*	p_{1-2}=0,994 p_{1-3}=0,653 p_{2-3}=0,198	p_{1-2}=0,070 p_{1-3}=0,106 p_{2-3}=0,667
ФНО-α	181,75 146,0 – 217,5	150,91 23,52-278,3	30,7 17,4 – 87,02	11,2 0,845-41,11	51,59 21,7 – 272,9	11,71 0,722-32,3	*0,837 **0,815 *****0,027*	p_{1-2}=0,696 p_{1-3}=0,935 p_{2-3}=0,488	p_{1-2}=0,771 p_{1-3}=0,354 p_{2-3}=0,401
ИЛ-1Ра	388,0 20,0 – 756,1	159,11 1,14-317,08	67,2 13,54 – 141,0	0,557 0,23-25,86	166,0 5,56 – 514,73	9,975 0,253-100,3	*0,625 ****0,026* *****0,000*	p_{1-2}=0,611 p_{1-3}=0,577 p_{2-3}=0,027	p_{1-2}=0,020 p_{1-3}=0,216 p_{2-3}=0;134
ИЛ-10	269,5 167,0– 371,9	76,88 31,06 – 122,7	245,1 76,5 – 457,5	135,04 68,77-537,1	112,3 15,53 – 515,8	267,21 80,03-917,2	*0,228 **0,889 *****0,070*	p_{1-2}=0,931 p_{1-3}=0,916 p_{2-3}=0,895	p_{1-2}=0,262 p_{1-3}=0,284 p_{2-3}=0,080
ИНФ-γ	26,37 4,15 – 48,59	15,57 15,08-16,07	1,1 0,619 – 51,0	0,754 0,088-16,01	15,41 0,568 – 49,5	0,757 0,059-5,987	*0,675 **0,966 *****0,063*	p_{1-2}=0,813 p_{1-3}=0,765 p_{2-3}=0,811	p_{1-2}=0,759 p_{1-3}=0,607 p_{2-3}=0,132
ИЛ-4	200,03 34,07 – 366,0	7,025 1,01-13,04	35,0 1,834 – 85,35	0,371 0,282-0,533	9,5 0,256 – 102,3	0,597 0,302-15,0	*0,365 **0,103 *****0,010*	p_{1-2}=0,610 p_{1-3}=0,835 p_{2-3}=0,554	p_{1-2}=0,956 p_{1-3}=0,661 p_{2-3}=0,211

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом CC до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом CG до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом GG до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами CC и CG; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами CC и GG; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами CG и GG.

Таблица 93

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных атипичной целиакией в зависимости от генотипов гена *IL4*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	CC, n=2		CG, n=9		GG, n=15		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	368,6 284,0 – 453,2	168,02 0,35 – 335,7	308,5 202,0 – 341,05	25,85 0,602 – 67,34	165,11 22,73 – 391,0	0,965 0,312 – 67,05	*0,397 **0,033 ***0,019	p_{1-2}=0,821 p_{1-3}=0,275 p_{2-3}=0,214	p_{1-2}=0,519 p_{1-3}=0,171 p_{2-3}=0,559
ФНО-α	20,07 13,07 – 27,08	25,22 0,456-50,0	322,9 45,19 – 406,0	56,87 32,05-266,1	26,6 15,2 – 62,0	1,258 0,244-80,19	*0,859 **0,221 ***0,943	p_{1-2}=0,270 p_{1-3}=0,572 **p_{2-3}=0,009**	p_{1-2}=0,335 p_{1-3}=0,738 p_{2-3}=0,097
ИЛ-1Ра	25,75 11,8 – 39,7	0,368 0,323-0,413	15,04 1,96 – 515,11	3,061 0,243-47,0	179,0 4,45 – 664,0	0,994 0,243-66,78	*0,210 **0,101 ***0,015	p_{1-2}=0,434 p_{1-3}=0,281 p_{2-3}=0,530	p_{1-2}=0,420 p_{1-3}=0,544 p_{2-3}=0,538
ИЛ-10	97,68 45,37– 150,0	371,1 117,2 – 625,0	32,34 25,91 – 147,1	155,0 48,31-464,7	27,08 1,127 – 595,0	172,01 78,18-651,01	*0,402 **0,309 ***0,691	p_{1-2}=0,740 p_{1-3}=0,485 p_{2-3}=0,414	p_{1-2}=0,834 p_{1-3}=0,807 p_{2-3}=0,990
ИНФ-γ	38,22 25,24 – 51,2	42,3 31,39-53,21	49,36 16,42 – 56,7	0,881 0,046-7,0	0,621 0,177 – 36,21	0,199 0,043-10,07	*0,832 **0,120 ***0,156	p_{1-2}=0,711 p_{1-3}=0,786 p_{2-3}=0,225	p_{1-2}=0,108 **p_{1-3}=0,004** p_{2-3}=0,567
ИЛ-4	453,09 33,19 – 873,0	0,281 0,235-0,328	0,488 0,252 – 12,77	7,25 0,495-21,86	6,1 0,159 – 116,66	1,471 0,186-54,77	*0,393 **0,184 ***0,162	p_{1-2}=0,240 p_{1-3}=0,567 p_{2-3}=0,675	p_{1-2}=0,268 p_{1-3}=0,397 p_{2-3}=0,489

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом CC до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом CG до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом GG до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами CC и CG; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами CC и GG; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами CG и GG.

Таблица 94

Уровень цитокинов до и после лечения в общей группе больных целиакией в зависимости от генотипов гена *IL4RA*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	II, n=30		IV, n=34		VV, n=12		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	230,55 34,45 – 341,05	3,99 0,445 – 56,33	250,75 45,11 – 447,7	7,485 0,336– 100,0	146,34 22,92 – 349,9	1,656 0,349 – 32,98	***0,012** ****0,021** *****0,005**	p_{1-2}=0,974 p_{1-3}=0,292 p_{2-3}=0,390	p_{1-2}=0,628 p_{1-3}=0,182 p_{2-3}=0,178
ФНО-α	49,02 20,8 – 367,1	11,45 0,085-33,34	54,38 20,26 – 123,4	25,06 0,652-53,21	37,29 17,7 – 74,51	6,376 0,350-110,28	***0,029** **0,511 ***0,594	p_{1-2}=0,086 p_{1-3}=0,496 p_{2-3}=0,700	p_{1-2}=0,819 p_{1-3}=0,892 p_{2-3}=0,968
ИЛ-1Ра	98,93 1,59 – 351,68	0,589 0,173-64,57	80,04 13,8 – 456,0	1,067 0,292-71,32	125,0 17,52 – 296,0	15,22 0,375-56,14	***0,003** ****0,000** *****0,030**	p_{1-2}=0,547 p_{1-3}=0,965 p_{2-3}=0,626	p_{1-2}=0,898 p_{1-3}=0,573 p_{2-3}=0,539
ИЛ-10	52,64 5,392– 203,1	157,72 56,0 – 644,1	222,65 27,08 – 515,8	299,67 80,03-557,5	117,88 38,68 – 546,35	136,1 81,2-555,7	*0,182 **0,170 ***0,823	p_{1-2}=0,334 p_{1-3}=0,680 p_{2-3}=0,746	p_{1-2}=0,544 p_{1-3}=0,626 p_{2-3}=0,346
ИНФ-γ	13,94 0,251 – 51,0	0,585 0,052-3,875	11,85 0,896 – 49,08	1,557 0,066-15,23	14,71 0,599– 50,74	0,817 0,054-10,57	***0,017** **0,088 ***0,589	p_{1-2}=0,647 p_{1-3}=0,434 p_{2-3}=0,455	p_{1-2}=0,360 p_{1-3}=0,135 p_{2-3}=0,181
ИЛ-4	9,435 0,159 – 76,13	0,473 0,301-35,74	33,63 0,061 – 203,01	0,577 0,235-2,982	1,837 0,191 – 51,15	0,459 0,393-24,49	***0,042** ****0,005** ***0,170	p_{1-2}=0,251 p_{1-3}=0,923 p_{2-3}=0,477	p_{1-2}=0,139 p_{1-3}=0,541 p_{2-3}=0,603

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом II до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом IV до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом VV до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами II и IV; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами II и VV; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами IV и VV.

141

Таблица 95

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных типичной целиакией в зависимости от генотипов гена *IL4RA*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	II, n=21		IV, n=26		VV, n=3		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	257,9 58,23 – 594,0	1,957 0,455 – 72,01	243,46 29,8 – 447,5	0,698 0,304– 56,31	67,08 14,29 – 225,6	2,711 0,165– 67,97	***0,027** ****0,038** *****0,306*	p_{1-2}=0,850 p_{1-3}=0,421 p_{2-3}=0,546	p_{1-2}=0,197 p_{1-3}=0,458 p_{2-3}=0,679
ФНО-α	49,82 23,56 – 367,1	2,876 0,846-15,15	54,65 18,9 – 137,33	25,06 0,722-53,21	62,0 19,1 – 87,02	41,11 3,722-163,7	*0,062 **0,499 ***0,809	p_{1-2}=0,179 p_{1-3}=0,385 p_{2-3}=0,522	p_{1-2}=0,696 p_{1-3}=0,666 p_{2-3}=0,879
ИЛ-1Ра	121,0 5,556 – 351,68	0,752 0,173-57,9	64,0 13,54 – 444,09	3,60 0,253-78,0	77,0 32,1 – 389,0	34,87 0,257-135,5	***0,009** ****0,002** *****0,412*	p_{1-2}=0,914 p_{1-3}=0,698 p_{2-3}=0,735	p_{1-2}=0,759 p_{1-3}=0,989 p_{2-3}=0,872
ИЛ-10	76,5 13,04– 203,1	180,4 56,0 – 496,0	252,25 45,47 – 515,8	303,45 96,6-557,5	645,8 77,0 – 766,0	88,85 73,55-646,7	*0,322 **0,153 ***0,465	p_{1-2}=0,476 p_{1-3}=0,342 p_{2-3}=0,362	p_{1-2}=0,483 p_{1-3}=0,706 p_{2-3}=0,486
ИНФ-γ	20,38 0,564 – 52,57	0,780 0,064-4,555	11,75 1,10 – 48,59	1,044 0,072-15,23	0,852 0,091– 13,0	0,754 0,062-530,1	***0,024** **0,145 ***0,384	p_{1-2}=0,649 p_{1-3}=0,338 p_{2-3}=0,555	p_{1-2}=0,488 **p_{1-3}=0,007** *p_{2-3}=0,005*
ИЛ-4	42,99 0,256 – 76,13	0,405 0,302-21,0	21,78 0,610 – 102,3	0,555 0,358-2,98	35,0 2,021 – 67,30	0,459 0,133-0,459	*0,069 ****0,009** ***0,141	p_{1-2}=0,742 p_{1-3}=0,559 p_{2-3}=0,462	p_{1-2}=0,248 p_{1-3}=0,329 p_{2-3}=0,497

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом II до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом IV до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом VV до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами II и IV; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами II и VV; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами IV и VV.

Таблица 96

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных атипичной целиакией в зависимости от генотипов гена *IL4RA*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	II, n=9		IV, n=8		VV, n=9		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	202,0 22,73 – 253,0	23,12 0,312 – 43,21	309,59 124,85 – 419,35	83,67 33,69– 250,25	277,7 27,44 – 391,3	0,602 0,351– 32,18	*0,125 **0,086 ***0,010	p_{1-2}=0,595 p_{1-3}=0,995 p_{2-3}=0,540	p_{1-2}=0,358 p_{1-3}=0,407 **p_{2-3}=0,031**
ФНО-α	36,0 19,3 – 353,03	34,21 1,75-152,0	43,23 26,84 – 100,0	16,47 0,419-80,75	29,4 16,3 – 62,0	2,459 0,244-56,87	*0,286 **0,943 ***0,573	p_{1-2}=0,220 p_{1-3}=0,873 p_{2-3}=0,569	p_{1-2}=0,807 p_{1-3}=0,881 p_{2-3}=0,930
ИЛ-1Ра	4,45 1,38 – 142,0	0,243 0,176-66,78	262,0 32,22 – 705,4	0,909 0,521-33,4	173,0 15,04 – 203,0	3,061 0,427-45,17	*0,202 **0,068 ***0,056	p_{1-2}=0,255 p_{1-3}=0,716 p_{2-3}=0,383	p_{1-2}=0,570 p_{1-3}=0,654 p_{2-3}=0,466
ИЛ-10	13,0 0,637– 32,34	125,0 78,18 – 709,5	165,3 20,08 – 518,0	177,95 57,15-542,5	88,67 32,0 – 318,15	155,0 110,0-464,7	*0,336 **0,934 ***0,402	p_{1-2}=0,543 p_{1-3}=0,889 p_{2-3}=0,571	p_{1-2}=0,738 p_{1-3}=0,844 p_{2-3}=0,876
ИНФ-γ	0,564 0,130 – 34,76	0,079 0,043-0,212	18,18 0,463 – 67,53	11,61 0,047-22,3	49,63 1,038– 51,2	0,881 0,046-7,0	*0,317 **0,235 ***0,040	p_{1-2}=0,974 p_{1-3}=0,752 p_{2-3}=0,611	p_{1-2}=0,525 p_{1-3}=0,993 p_{2-3}=0,454
ИЛ-4	0,341 0,159 – 12,77	0,495 0,301-35,74	37,66 7,30 – 593,8	1,552 0,210-12,22	0,488 0,123 – 33,6	0,565 0,4-32,01	*0,391 **0,196 ***0,207	p_{1-2}=0,191 p_{1-3}=0,551 p_{2-3}=0,334	p_{1-2}=0,413 p_{1-3}=0,736 p_{2-3}=0,524

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом II до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом IV до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом VV до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами II и IV; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами II и VV; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами IV и VV.

243

Таблица 97

Уровень цитокинов до и после лечения в общей группе больных целиакией в зависимости от полиморфизма F/f гена *VDR*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	FF n=29		Ff, n=30		ff, n=17		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	256,7 35,45 – 645,9	0,986 0,215 – 100,0	195,35 22,51 – 409,0	2,280 0,351– 67,05	242,13 45,11 – 335,19	13,12 0,361– 67,34	***0,018** ****0,014** *****0,001**	p_{1-2}=0,266 p_{1-3}=0,232 p_{2-3}=0,598	p_{1-2}=0,648 p_{1-3}=0,596 p_{2-3}=0,867
ФНО-α	45,89 20,8 – 78,05	1,860 0,72-21,44	40,26 19,10 – 109,0	27,70 0,456-56,87	114,6 26,3 – 478,1	34,52 0,846-34,21	*0,284 **0,312 ***0,111	p_{1-2}=0,955 **p_{1-3}=0,040** *p_{2-3}=0,045*	p_{1-2}=0,850 p_{1-3}=0,367 p_{2-3}=0,408
ИЛ-1Ра	121,0 15,0 – 444,9	6,064 0,173-47,0	78,43 11,8 – 456,0	1,304 0,257-67,11	20,0 2,745 – 203,0	0,824 0,292-27,39	***0,001** ****0,001** *****0,024**	p_{1-2}=0,639 p_{1-3}=0,546 p_{2-3}=0,365	p_{1-2}=0,883 p_{1-3}=0,251 p_{2-3}=0,234
ИЛ-10	88,67 15,53– 682,0	254,01 77,23 – 795,3	175,1 32,0 – 457,5	163,5 80,03-625,0	87,2 13,04 – 245,1	110,0 48,31-429,8	*0,162 **0,150 ***0,390	p_{1-2}=0,536 p_{1-3}=0,108 p_{2-3}=0,087	p_{1-2}=0,143 p_{1-3}=0,057 p_{2-3}=0,212
ИНФ-γ	11,12 0,306 – 50,0	0,540 0,051-14,15	14,20 0,852 – 51,2	0,830 0,199-16,01	15,87 0,347– 45,0	1,354 0,062-7,0	*0,075 **0,515 *****0,030**	p_{1-2}=0,399 p_{1-3}=0,255 p_{2-3}=0,285	p_{1-2}=0,449 p_{1-3}=0,429 p_{2-3}=0,383
ИЛ-4	6,1 0,206 – 102,3	0,597 0,302-32,01	8,2 0,546 – 47,0	0,459 0,235-1,633	67,55 0,572 – 366,0	0,553 0,387-13,04	***0,010** ****0,030** *****0,042**	p_{1-2}=0,859 p_{1-3}=0,148 p_{2-3}=0,215	p_{1-2}=0,662 p_{1-3}=0,661 p_{2-3}=0,977

Примечание: *- достоверность различий у лиц с генотипом FF до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом Ff до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом ff до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами FF и Ff; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами FF и ff; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами Ff и ff.

Таблица 98

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных типичной целиакией в зависимости от полиморфизма F/f гена *VDR*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	FF, n=22		Ff, n=19		ff, n=9		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	297,65 35,45 – 645,9	0,871 0,215 – 112,4	163,5 22,51 – 409,0	1,850 0,455– 67,97	235,1 45,11 – 257,9	1,957 0,341– 56,31	***0,031** ****0,049** *****0,049**	p_{1-2}=0,370 p_{1-3}=0,329 p_{2-3}=0,591	p_{1-2}=0,585 p_{1-3}=0,735 p_{2-3}=0,946
ФНО-α	49,39 20,8 – 137,33	2,368 0,652-21,44	49,82 20,26 – 87,02	26,61 0,540-41,11	114,6 26,3 – 521,0	23,52 1,113-28,82	*0,156 **0,330 ***0,424	p_{1-2}=0,865 p_{1-3}=0,260 p_{2-3}=0,251	p_{1-2}=0,875 p_{1-3}=0,323 p_{2-3}=0,376
ИЛ-1Ра	143,5 25,64 – 476,0	8,019 0,173-71,32	141,0 32,1 – 456,0	13,86 0,257-120,05	13,54 2,745 – 20,0	0,756 0,292-1,14	***0,002** ****0,004** ***0,379	p_{1-2}=0,891 **p_{1-3}=0,029** **p_{2-3}=0,043**	p_{1-2}=0,786 p_{1-3}=0,213 p_{2-3}=0,172
ИЛ-10	94,4 15,53– 682,0	286,60 96,6 – 1188,0	219,7 76,23 – 518,51	135,4 73,55-552,22	114,2 13,04 – 245,1	98,01 31,06-429,8	*0,130 **0,935 ***0,281	p_{1-2}=0,614 p_{1-3}=0,188 p_{2-3}=0,083	p_{1-2}=0,053 p_{1-3}=0,087 p_{2-3}=0,517
ИНФ-γ	9,955 0,45 – 50,0	0,873 0,059-15,23	4,520 0,852 – 49,5	0,754 0,072-9,8	24,0 10,92– 48,59	3,90 0,088-15,08	*0,099 **0,764 ***0,074	p_{1-2}=0,158 p_{1-3}=0,402 p_{2-3}=0,498	p_{1-2}=0,596 p_{1-3}=0,593 p_{2-3}=0,608
ИЛ-4	60,05 0,206 – 115,03	0,501 0,302-34,01	2,4 0,623 – 47,0	0,459 0,224-1,01	76,13 9,5 – 85,35	0,553 0,380-13,04	*0,017 **0,103 ***0128	p_{1-2}=0,936 p_{1-3}=0,575 p_{2-3}=0,624	p_{1-2}=0,218 p_{1-3}=0,650 p_{2-3}=0,598

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом FF до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом Ff до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом ff до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами FF и Ff; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами FF и ff; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами Ff и ff.

Таблица 99

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных атипичной целиакией в зависимости от полиморфизма F/f гена *VDR*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	FF, n=7		Ff, n=11		ff, n=8		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	196,7 22,73 – 674,5	16,05 0,135– 100,0	163,5 10,11 – 447,7	23,12 0,312– 67,05	306,44 114,72 – 366,02	29,81 0,443– 99,82	*0,177 **0,041 ***0,005	p_{1-2}=0,615 p_{1-3}=0,721 p_{2-3}=0,846	p_{1-2}=0,839 p_{1-3}=0,618 p_{2-3}=0,704
ФНО-α	36,0 20,3 – 57,18	1,750 0,898-152,0	27,08 13,07 – 123,87	50,0 0,299-111,5	180,25 22,79 – 442,05	17,254 0,392-150,15	*0,457 **0,778 ***0,175	p_{1-2}=0,221 p_{1-3}=0,093 p_{2-3}=0,116	p_{1-2}=0,974 p_{1-3}=0,931 p_{2-3}=0,886
ИЛ-1Ра	15,04 1,38 – 187,0	3,061 0,164-47,0	24,74 4,45 – 717,82	0,63 0,243-66,78	191,0 87,48 – 563,42	6,942 0,335-64,69	*0,207 **0,119 ***0,025	p_{1-2}=0,488 p_{1-3}=0,254 p_{2-3}=0,685	p_{1-2}=0,509 p_{1-3}=0,636 p_{2-3}=0,624
ИЛ-10	88,67 13,0– 732,0	125,0 47,0 – 464,7	45,37 1,127 – 441,0	172,01 92,50-830,6	29,12 9,469 – 292,5	182,0 51,08-390,25	*0,887 **0,217 ***0,464	p_{1-2}=0,896 p_{1-3}=0,508 p_{2-3}=0,553	p_{1-2}=0,254 p_{1-3}=0,949 p_{2-3}=0,235
ИНФ-γ	11,12 0,13 – 50,29	0,044 0,029-0,050	49,36 0,621 – 79,0	10,07 0,199-53,21	0,692 0,215– 25,59	0,922 0,051-5,437	*0,012 **0,096 ***0,196	p_{1-2}=0,175 p_{1-3}=0,589 p_{2-3}=0,102	p_{1-2}=0,080 p_{1-3}=0,650 p_{2-3}=0,077
ИЛ-4	0,60 0,159 – 33,6	1,471 0,186-32,01	14,0 0,260 – 116,66	0,565 0,235-54,77	6,629 0,137 – 560,5	1,545 0,430-14,55	*0,371 **0169 ***0,148	p_{1-2}=0,653 p_{1-3}=0,294 p_{2-3}=0,308	p_{1-2}=0,469 p_{1-3}=0,952 p_{2-3}=0,505

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом FF до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом Ff до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом ff до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами FF и Ff; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами FF и ff; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами Ff и ff.

Таблица 100

Уровень цитокинов до и после лечения в общей группе больных целиакией в зависимости от полиморфизма B/b гена *VDR*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	BB, n=15		Bb, n=28		bb, n=33		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	311,0 29,8 – 477,5	43,21 0,398– 121,4	183,55 25,99 – 459,9	12,62 0,30– 107,48	256,7 67,08 – 311,6	0,965 0,351– 32,18	***0,005** ****0,025** *****0,015**	p_{1-2}=0,708 p_{1-3}=0,497 p_{2-3}=0,583	p_{1-2}=0,724 p_{1-3}=0,213 p_{2-3}=0,086
ФНО-α	45,19 20,8 – 413,9	2,876 0,722-32,05	62,13 19,1 – 285,26	24,02 0,981-131,75	30,7 20,26 – 70,0	3,722 0,456-33,34	*0,131 **0,437 ***0,116	p_{1-2}=0,408 p_{1-3}=0,068 p_{2-3}=0,180	p_{1-2}=0,522 p_{1-3}=0,361 p_{2-3}=0,059
ИЛ-1Ра	59,7 1,96 – 515,09	0,756 0,201-71,32	131,0 3,71 – 322,1	0,840 0,243-70,89	91,78 20,0 – 444,09	6,064 0,323-57,9	***0,043** ****0,011** *****0,000**	p_{1-2}=0,705 p_{1-3}=0,561 p_{2-3}=0,844	p_{1-2}=0,615 p_{1-3}=0,457 p_{2-3}=0,162
ИЛ-10	177,0 13,08– 766,0	117,9 47,71 – 709,5	81,85 9,577 – 224,1	177,95 86,71-506,55	150,0 27,08 – 576,3	298,45 80,03-795,03	*0,931 ****0,040** ***0,202	**p_{1-2}=0,035** p_{1-3}=0,575 **p_{2-3}=0,032**	p_{1-2}=0,647 p_{1-3}=0,777 p_{2-3}=0,339
ИНФ-γ	6,80 0,45– 45,87	0,72 0,051-13,21	7,535 0,387 – 40,65	0,351 0,062-8,02	25,24 0,986– 52,57	1,311 0,066-15,23	*0,160 ****0,011** ***0,129	p_{1-2}=0,565 p_{1-3}=0,205 **p_{2-3}=0,049**	p_{1-2}=0,760 p_{1-3}=0,328 p_{2-3}=0,159
ИЛ-4	55,0 0,206 – 203,01	2,904 0,405-34,01	33,93 0,559 – 115,84	0,577 0,369-41,49	1,653 0,252 – 67,55	0,371 0,235-1,471	***0,039** ****0,034** *****0,011**	p_{1-2}=0,652 p_{1-3}=0,996 p_{2-3}=0,566	p_{1-2}=0,816 **p_{1-3}=0,036** **p_{2-3}=0,016**

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом BB до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом Bb до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом bb до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами BB и Bb; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами BB и bb; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами Bb и bb.

242

Таблица 101

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных типичной целиакией в зависимости от полиморфизма B/b гена *VDR*, Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	BB, n=10		Bb, n=16		bb, n=24		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	312,51 136,17 – 594,0	8,438 0,360– 45,56	202,71 25,99 – 587,35	12,62 0,332– 230,5	230,35 40,37 – 309,7	0,960 0,374– 34,75	***0,003** **0,093 ****0,041**	p_{1-2}=0,760 p_{1-3}=0,639 p_{2-3}=0,760	p_{1-2}=0,369 p_{1-3}=0,444 **p_{2-3}=0,042**
ФНО-α	45,80 23,56 – 413,9	7,293 0,845-12,14	72,57 18,15 – 292,3	24,02 1,486-159,7	47,06 20,98 – 78,6	3,216 0,324-31,76	*0,327 **0,545 ***0,062	p_{1-2}=0,893 p_{1-3}=0,274 p_{2-3}=0,267	p_{1-2}=0,641 p_{1-3}=0,202 p_{2-3}=0,505
ИЛ-1Ра	89,54 13,80 – 515,09	6,103 0,203-120,05	88,5 0,203 – 120,05	0,424 4,263-236,75	85,82 17,02 – 450,04	8,019 0,355-61,23	*0,083 **0,128 ****0,000**	p_{1-2}=0,430 p_{1-3}=0,892 p_{2-3}=0,286	p_{1-2}=0,865 p_{1-3}=0,201 p_{2-3}=0,339
ИЛ-10	218,2 13,04– 515,8	97,56 47,71 – 537,1	102,65 40,88 – 224,1	244,7 97,3-555,3	193,35 44,81 – 629,15	299,67 76,79-806,45	*0,975 **0,085 ***0,297	p_{1-2}=0,138 p_{1-3}=0,765 p_{2-3}=0,063	p_{1-2}=0,969 p_{1-3}=0,707 p_{2-3}=0,604
ИНФ-γ	2,696 0,45– 13,11	0,526 0,052-2,50	11,75 0,543 – 50,50	0,736 0,080-16,15	18,20 0,998– 51,32	1,147 0,288-15,15	*0,314 **0,058 ***0,237	p_{1-2}=0,111 p_{1-3}=0,172 *p_{2-3}=0,167*	p_{1-2}=1,0 p_{1-3}=0,328 p_{2-3}=0,328
ИЛ-4	60,05 0,206 – 85,35	7,517 0,405-43,40	34,53 2,502 – 97,01	0,577 0,383-34,12	2,210 0,418 – 95,45	0,361 0,164-1,097	*0,149 **0,086 ****0,019**	p_{1-2}=0,634 p_{1-3}=0,562 p_{2-3}=0,864	p_{1-2}=0,802 **p_{1-3}=0,002** **p_{2-3}=0,007**

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом BB до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом Bb до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом bb до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами BB и Bb; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами BB и bb; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами Bb и bb;

Таблица 103

Уровень цитокинов до и после лечения в группе больных атипичной целиакией в зависимости от полиморфизма B/b гена *VDR*, , Me (Q1-Q3)

Показатель, пкг/мл	BB, n=5		Bb, n=12		bb, n=9		p-достоверность между группами до и после лечения	p-достоверность между генотипами до лечения	p-достоверность между генотипами после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
ИЛ-1β	22,73 18,4 – 335,19	67,34 43,21– 132,31	183,55 18,77 – 366,02	13,18 0,30– 61,69	284,0 253,0 – 391,3	16,05 0,351– 32,18	*0,632 **0,060 *****0,000**	p_{1-2}=0,559 p_{1-3}=0,155 p_{2-3}=0,563	p_{1-2}=0,570 p_{1-3}=0,406 p_{2-3}=0,809
ФНО-α	45,19 20,3 – 331,11	1,258 0,299-32,05	46,59 24,29 – 231,01	24,61 0,392-131,75	26,6 16,3 – 62,0	9,030 0,898-56,87	*0,299 **0,633 ***0,852	p_{1-2}=0,286 p_{1-3}=0,170 p_{2-3}=0,313	p_{1-2}=0,586 p_{1-3}=0,786 p_{2-3}=0,737
ИЛ-1Ра	15,04 1,96 – 24,74	0,630 0,201-3,06	157,5 2,570 – 683,97	23,99 0,335-70,89	179,0 20,0 – 203,0	1,856 0,323-45,17	*0,315 ****0,044** *****0,049**	p_{1-2}=0,263 p_{1-3}=0,450 p_{2-3}=0,524	p_{1-2}=0,295 p_{1-3}=0,187 p_{2-3}=0,347
ИЛ-10	147,1 87,67– 766,0	464,7 48,31 – 709,5	19,45 0,882 – 309,25	148,5 66,01-357,0	45,37 27,08 – 318,51	155,0 110,0-625,0	*0,892 **0,284 ***0,449	p_{1-2}=0,148 p_{1-3}=0,494 p_{2-3}=0,452	p_{1-2}=0,373 p_{1-3}=0,810 p_{2-3}=0,480
ИНФ-γ	50,29 16,42– 56,07	7,0 0,046-13,21	0,829 0,191 – 24,76	0,139 0,036-2,182	49,36 0,347– 66,0	1,354 0,045-31,39	*0,216 **0,091 ***0,207	p_{1-2}=0,059 p_{1-3}=0,997 p_{2-3}=0,111	p_{1-2}=0,075 p_{1-3}=0,779 **p_{2-3}=0,045**
ИЛ-4	6,1 0,488 – 553,6	1,633 0,452-16,98	13,38 0,250 – 301,83	1,545 0,158-45,25	0,60 0,252 – 33,19	0,565 0,328-32,01	*0,151 **0,151 ***0,370	p_{1-2}=0,403 p_{1-3}=0,543 p_{2-3}=0,662	p_{1-2}=0,802 **p_{1-3}=0,002** **p_{2-3}=0,007**

Примечание: *-достоверность различий у лиц с генотипом BB до и после лечения; **-достоверность различий у лиц с генотипом Bb до и после лечения; ***-достоверность различий у лиц с генотипом bb до и после лечения; p_{1-2} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами BB и Bb; p_{1-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами BB и bb; p_{2-3} – достоверность различия показателей между группами пациентов с генотипами Bb и bb.