На правах рукописи

Гудкова Раиса Борисовна

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ

14.00.47 – гастроэнтерология
14.00.36 – аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

003158374

Москва – 2007

Работа выполнена в Государственном учреждении здравоохранения города Москвы «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии» Департамента здравоохранения города Москвы (директор – доктор медицинских наук, профессор Лазебник Л.Б.)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Парфенов Асфольд Иванович

доктор медицинских наук, профессор Царегородцева Тамара Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Чернин Вячеслав Васильевич
доктор медицинских наук, профессор Филимонов Рэональд Минович
член–корр РАМН,
доктор медицинских наук, профессор Гущин Игорь Сергеевич

Ведущая организация:
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится « 19 » октября 2007г в 13^{00} часов на заседании диссертационного совета Д 850 002.01 в Государственном учреждении здравоохранения города Москвы «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии» Департамента здравоохранения города Москвы (111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д 86).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного учреждения здравоохранения города Москвы «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии» Департамента здравоохранения г Москвы (111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86).

Автореферат разослан « 17» сентября 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Комиссаренко И А

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Глютенчувствительная целиакия – ГЦ (синонимы – глютеновая энтеропатия, целиакия) – заболевание тонкой кишки, обусловленное иммунным ответом на растительный белок – глютен. Сложности диагностики ГЦ связаны с чрезвычайным разнообразием клинических проявлений от крайне тяжелого нарушения всасывания на фоне хронической диареи до малосимптомного течения [Парфенов А.И. и соавт, 1999; Cook H.B.et al., 2000; Fasano A. et al., 2003]. Затруднения в своевременном распознавании и лечении ГЦ вызывают временную, а иногда и стойкую утрату трудоспособности, приводящую к инвалидности [Крумс Л.М., 2002; Ferguson A. et al., 1993].

В настоящее время одним из путей раннего выявления ГЦ является применение неинвазивных иммунологических методов, позволяющих в сыворотке крови выявлять диагностически значимые антитела к глиадину, тканевой трансглютаминазе, эндомизию [Лазебник Л.Б. и соавт., 2004; Collin P., 2002; Baudon J.I. et al., 2004; Hill I.D., 2005]. Выработка при ГЦ антител различной специфичности обусловлена генетическими факторами, связанными с HLA–DQ2 и – DQ8 [Kagnoff M.F., 2004; Teresi S. et al., 2006].

Механизм токсического действия глютена на слизистую оболочку тонкой кишки до сих пор продолжает изучаться. Развитие иммунного ответа на глиадин при ГЦ определяется активацией иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой тонкой кишки [Аруин Л.И. и др., 1983; Alpan O. et al., 2001]. Усиление иммунных реакций связано с межэпителиальными лимфоцитами [Brandtzaeg P. et al., 1989; Jarvinen T.T. et al., 2004] и появлением «непрофессиональных» антиген – представляющих клеток, таких как эпителиоциты и эндотелиоциты [Sollid L.M., 2000; Kaukinen K. et al., 2002]. Иммунный ответ на глютен обусловлен образованием комплекса дезаминируемого глиадина с DQ2 и с тканевой трансглютаминазой [Maki M., 1997; Liu E. et al., 2005; Uibo O. et al., 2006]. Вновь образованный комплекс обладает сродством с HLA-DQ2 или HLA-DQ8 на В-лимфоцитах и активирует пролиферацию и дифференцировку плазматических клеток, синтезирующих специфические антитела к глиадину, тканевой трансглютаминазе, эндомизию. Определение антител используют при эпидемиологических обследованиях населения во многих странах

мира с целью выявления скрытых и малосимптомных форм заболевания [Ivarsson A. et al., 2003; Tesei N. et al., 2003].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных вопросам развития патологического иммунного ответа у больных ГЦ, начальные этапы этого процесса остаются неясными.

Реализация межклеточных взаимодействий при формировании иммунного ответа и при развитии дистрофического процесса, осуществляется действием цитокинов. При ГЦ в регуляции и активации различных звеньев гуморального и клеточного иммунитета участвуют многие цитокины: ИЛ-1, -15, -6, ФНО-α и ФНО-β, ИНФ-α [Lubin F.D. et al., 2003; Milicevic N.M. et al., 2005; Piercy J. et al., 2006; Plaen I.G. et al., 2006]. Обсуждается сложное действие ИЛ-4, продуцируемого Т-хелперами, в иммунном ответе на глиадин с активацией Т-супрессоров и В- лимфоцитов [Richards D.F. et al., 2000]. Однако, остаются неясными вопросы влияния концентрации цитокинов на сложный процесс регуляции антителообразования при ГЦ.

В настоящее время в мировой практике иммунологические тесты диагностики ГЦ широко внедряются. Использование серологических тестов помогает активно выявлять ГЦ, протекающую как с характерными клиническими симптомами, так и бессимптомные формы [Авдеев В.Г., 2004; Лаврова Т.Е., 2005; Циммерман Я.С. и др., 2005; 2006, Mc Manus R. et al., 2003].

Несмотря на совершенствование диагностических методов, ГЦ среди болезней органов пищеварения продолжает оставаться одним из наиболее трудно диагностируемых заболеваний, как в России, так и во всем мире. Детальное исследование антител различной специфичности открывает новые направления в исследовании иммунных механизмов развития ГЦ и позволит конкретнее трактовать патогенетические особенности развития аутоиммунных процессов при данной патологии, что делает проблему весьма актуальной.

Остается недостаточно изученным вопрос в возможности использования концентрации антител к тканевой трансглютаминазе и глиадину в оценке эффективности традиционных методов лечения, основанных на элиминации глютена из питания. Риск развития аутоиммунных проявлений значительно возрастает при нарушении аглютеновой диеты [Жукова С.Г., 1999; Norris J.M. et al., 2004].

Комплексное изучение иммунологических показателей в динамике и сопоставление антител различной специфичности

позволит ответить на вопросы о первоочередном применении серологических неинвазивных методов в ранней диагностике ГЦ, для оценки лечения, тщательности соблюдения аглютеновой диеты и реабилитации больных. Тем не менее, в доступной литературе недостаточно освящены вопросы клинико-иммунологического анализа ГЦ у взрослых пациентов. Имеющиеся исследования носят фрагментарный характер, не дают комплексной оценки гуморального и клеточного иммунитета в диагностике ГЦ и прогнозе течения болезни. Всё вышеизложенное определило цель и задачи настоящей работы.

Цель исследования – установить роль иммунных механизмов в развитии глютенчувствительной целиакии для совершенствования диагностики, оценки терапии и прогноза болезни.

Задачи исследования

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи

1. Определить частоту выявления и количественное содержание антител к глиадину (АГА IgA и АГА IgG) в периферической крови больных ГЦ в зависимости от степени тяжести синдрома нарушенного всасывания и их значение для диагностики ГЦ,
2. Выявить частоту выработки антител к тканевой трансглютаминазе (АТ тTG IgA и АТ тTG IgG) у больных ГЦ и определить значение их концентрации для диагностики;
3 Установить взаимосвязь антител к эндомизию (ЭМА IgA) и к ретикулину (АРА IgA) с выраженностью патологического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки для диагностики ГЦ;
4. Провести сравнительный анализ содержания молекулярного коллагена IV типа с различным течением ГЦ;
5. Изучить субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток и определить взаимосвязь показателей клеточного иммунитета с тяжестью течения ГЦ;
6. Оценить содержание сывороточных цитокинов с функционально различными свойствами в качестве показателя выраженности иммунного ответа в зависимости от варианта течения ГЦ;
7. Определить влияние аглютеновой диеты и глюкокортикоидов на показатели иммунного статуса больных ГЦ и дать прогностическую оценку в динамике лечения;
8. Разработать алгоритм исследования иммунного статуса больных на основе комплексной оценки аутологичных и гетерологичных

антител, коллагена и цитокинов для оптимизации диагностики ГЦ, оценки эффективности лечения и прогноза заболевания.

Научная новизна

- Впервые при ГЦ доказана взаимосвязь общих и местных реакций иммунной системы, определяющих формирование системного гуморального иммунного ответа с выработкой антител к тканевой трансглютаминазе и глиадину и степень изменений иммунокомпетентных клеток лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой тонкой кишки, служащих диагностическими и прогностическими маркерами.
- Обоснована ведущая роль иммунной системы в патогенезе ГЦ и прогнозировании тяжести течения целиакии по результатам оценки гуморального иммунитета – сочетанному выявлению АГА IgA и АГА IgG, также АТ тТГ IgA и АТ тТГ IgG.
- Впервые показано, что при ГЦ иммунный ответ представлен сложным каскадом реакций, включающих выработку антител различной специфичности: к растительному белку – глиадину, к ферменту, участвующему в его метаболизме – тканевой трансглютаминазе и к коллагенсодержащим собственным тканям – эндомизию и ретикулину
- Выявлены характерные для ГЦ изменения в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой тонкой кишки. Увеличенное количество цитотоксических Т – лимфоцитов в эпителии и Т-хелперов в собственной пластинке в совокупности отражает активацию иммунных реакций, направленных на усиление распознавания гетерологичных и аутологичных антигенов при ГЦ.
- Установлена зависимость концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4 и ФНО-α от степени тяжести течения целиакии, протекающей с выраженными проявлениями клеточных и гуморальных реакций, и от строгости соблюдения аглютеновой диеты.
- Впервые доказан аутоиммунный характер патологического процесса, связанный с повышением уровня сывороточного молекулярного коллагена IV типа, антител к эндомизию и ретикулину, содержащих коллаген, а также антител к тТГ – ферменту, участвующему в метаболизме глиадина и коллагена.
- Доказана целесообразность использования иммунологических современных высокоинформативных специфичных методов в

диагностике, оценке эффективности лечения больных и для прогнозирования течения ГЦ.

Практическая значимость

- Определение содержания в периферической крови антител IgA к глиадину, к тканевой трансглютаминазе и к эндомизию способствует ранней диагностике ГЦ, а также позволяет судить об интенсивности стимуляции иммунной системы, ассоциированной со слизистой оболочкой тонкой кишки. Обоснована необходимость обязательного включения определение АГА и АТ тТГ в стандарты обследования больных с хронической диареей, анемией и потерей массы тела.
- Рекомендовано одновременное определение специфичных для ГЦ антител двух классов иммуноглобулинов, что позволит серологическими неивазивными методами оценивать эффективность лечения с соблюдением аглютеновой диеты.
- Обоснована строгая элиминация антигенов с исключением глютенсодержащих продуктов из диеты у больных ГЦ в связи с усилением гуморального иммунного ответа и цитотоксической активности лимфоцитов, приводящих к дистрофическому процессу в тонкой кишке.
- Для оценки ремиссии у больных ГЦ, пожизненно соблюдающих аглютеновую диету, предложен наиболее эффективный метод определения антител типа IgG. АГА и тТГ.
- Сочетанное повышение содержания антител к глиадину и к компонентам собственных тканей на фоне длительного соблюдения аглютеновой диеты у больных ГЦ следует рассматривать как показатель сенсибилизации и неблагоприятного течения заболевания, требующий применения глюкокортикоидов в качестве кратковременной терапии.
- Разработан алгоритм иммунологического обследования больных ГЦ, способствующий диагностике тяжелого и малосимптомного вариантов течения заболевания, оценке обострений и ремиссий, прогноза патологического процесса, а также обеспечивающий контроль над тщательностью соблюдения аглютеновой диеты.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При ГЦ формируется специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ на растительный белок глютен с вовлечением в патологический процесс лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой тонкой кишки.

2. В механизмах развития усиленного иммунного ответа на глютен при ГЦ имеет значение нарастание структурных изменений в слизистой оболочке тонкой кишки с развитием иммунного воспаления и деструктивно-дистрофических нарушений.
3. Разная степень выраженности клинико-морфологических и иммунных нарушений определяется длительностью развивающегося патологического процесса, низкая выраженность которого характерна для ГЦ СНВ I степени, а значительные изменения – для средней формы течения ГЦ СНВ II и для СНВ III степени тяжести. Одновременно выявляемые антитела IgA и IgG, специфичные к глиадину и тканевой трансглютаминазе, имеют значение для ранней диагностики ГЦ Степень выраженности изменений при тяжелой форме течения ГЦ коррелирует с лимфо - плазмацитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки, а при легкой форме течения– с лимфоцитарной активностью.
4. При типичной форме течения ГЦ аутоиммунные реакции коррелируют с дистрофическими изменениями коллагенсодержащих структур тонкой кишки и появлением в сыворотке молекул коллагена IV типа, что обосновывает терапию глюкокортикоидами.
5. При пожизненном соблюдении аглютеновой диеты, больные ГЦ нуждаются в ежегодном серологическом контроле, как наиболее доступном неинвазивном методе и объективно оценивающем иммунный ответ на глиадин Изменения показателей иммунного статуса при лечении свидетельствуют о нарушении аглютеновой диеты или отсутствии эффекта при неблагоприятном прогнозе болезни.
6. Внедрение в широкую врачебную практику серологических тестов приводит к ранней диагностике ГЦ и уменьшению количества больных с остеопорозом и анемией.

Внедрение результатов исследования

- Наиболее значимые результаты исследования внедрены в научно-практическую работу клинических отделений в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы. По материалам диссертации опубликовано 4 издания методических рекомендаций «Диагностика и лечение хронических заболеваний тонкой кишки» (М., 1984),

«Диагностика и лечение глютеновой энтеропатии» (М., 1992); «Глютеновая энтеропатия» (М., 1998); «Глютеновая энтеропатия – междисциплинарная патология» (М., 2006).

- Основные положения и выводы представленного исследования используются в лекциях, при проведении семинаров и научно-практических конференций для врачей. Положения диссертационной работы включены в программу «Школа гастроэнтеролога».

Личное участие автора

Автором выполнены все иммунологические и иммуногистохимические исследования; обобщены и проанализированы полученные данные.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены, обсуждены и опубликованы в материалах международных и отечественных конференций и съездов.

- научные сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ежегодно с 1984 по 2007 гг.);
- 1 съезд иммунологов России (Новосибирск, 1992);
- Международный Славяно-Балтийский научный форум – Европейская школа гастроэнтерологов (Санкт-Петербург, 2002, 2004, 2005, 2006);
- Всероссийский научный Форум с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». (2003, 2004, 2005, 2006);
- V конференция гастроэнтерологов Южного Федерального Округа РФ (Ростов-на-Дону, 2005);
- Международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2005 и 2006);
- V съезд научного общества гастроэнтерологов России и XXXII сессия ЦНИИГ (Москва, 2005);
- VI съезд Научного общества гастроэнтерологов России и XXXIII сессия ЦНИИГ (Москва, 2006);
- I Всероссийский съезд диетологов и нутрициологов (М., 2006);
- VII съезд Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2007);
- XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 16-20 апреля 2007)

- Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании Ученого Совета Центрального научно – исследовательского института гастроэнтерологии 16 марта 2007 г.

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 80 научных работ, из них 33 – в ведущих рецензируемых изданиях. Приоритетность полученных результатов подтверждена тремя патентами на изобретение.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, изложения материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы включает 475 источников, из которых 122 отечественных и 353 иностранных авторов. Диссертация изложена на 225 страницах, иллюстрирована 34 таблицами и 24 рисунками. Основные положения исследования и выводы полностью отражены в опубликованных работах.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для установления и выявления особенностей иммунного ответа, характерного для ГЦ, проявившейся после 18 лет, проведена выборка больных с впервые диагностированной болезнью в отделении патологии тонкой кишки ЦНИИ гастроэнтерологии за период с 1986 по 2005 годы.

Таблица 1

Общая характеристика больных ГЦ по полу и возрасту

Возраст	Глютенчувствительная целиакия					Контроль			
	всего	Мужчины		Женщины		мужчины		женщины	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
С 18 до 44 лет	92	8	7,2	84	75,0	12	44,4	15	55,6
с 45 до 59 лет	18	1	0,8	17	15,1	-	-	-	-
Более 60 лет	2	-	-	2	1,8	-	-	-	-
Итого.	112	9	8	103	92	12	44,4	15	55,6

В исследование было включено 112 больных ГЦ с впервые установленным диагнозом, среди которых было 9 (8%) мужчин и 103 (92%) женщины, в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст – 36,7±9,2 года) (табл. 1).

У большинства больных (92 пациента) глютенчувствительная целиакия впервые выявлена в молодом возрасте от 18 до 45 лет. Значительно реже (18 больных) начало заболевания было в зрелом возрасте (от 45 до 59 лет) и в пожилом возрасте (2 пациента).

Контрольную группу составили 27 человек в возрасте от 17 до 38 лет, у которых патологии тонкой кишки не выявлено, из них 44,4% мужчины и 55,6% женщины.

Для характеристики местного иммунитета, ассоциированного со слизистой оболочкой тонкой кишки, обследовано 27 больных с диагнозом – синдром раздражённого кишечника, которым с диагностической целью проводилась энтеробиопсия (группа сравнения).

Больные ГЦ за период наблюдения обследовались не менее 3 раз: для диагностики – при поступлении; для оценки эффективности лечения – через 1 год и через 5 лет соблюдения аглютеновой диеты

Для подтверждения диагноза ГЦ проводили лабораторные и инструментальные исследования, предусмотренные программой добровольного медицинского страхования.

Всем пациентам, давшим согласие на биопсию, проводили гистологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки. Девятнадцати больным ГЦ проведено электронномикроскопическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки.

Диагноз ГЦ подтверждён морфологическими исследованиями биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки, которые проводились в лабораториях патоморфологии и электронной микроскопии отдела патоморфологии и экспериментальной клинической патологии ЦНИИГ.

У больных ГЦ в клинической картине превалировала диарея, нарушения обмена белка, витаминов и минеральных веществ, приводящих к развитию синдрома нарушенного всасывания (СНВ) в различной степени выраженности.

Согласно принятой в ЦНИИГ классификации СНВ больные ГЦ разделены на 3 группы (табл. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных ГЦ

Показатель	Всего в группе		Мужчины		Женщины	
	абс	%	абс	%	Абс	%
ГЦ СНВ I	39	34,8	2	1,7	37	33,1
ГЦ СНВ II	42	37,5	4	3,6	38	33,9
ГЦ СНВ III	31	27.7	3	2.7	28	25,0
Итого	112	100,0	9	8,0	103	92,0

У 34,8% больных ГЦ наблюдали СНВ I степени тяжести, у 37,5% – СНВ II степени тяжести и у 27,7% – с СНВ III степени тяжести. В 1-ю группу включено 39 больных ГЦ СНВ I (мужчины – 2, женщины -37), во 2-ю группу – ГЦ СНВ II – 42 больных (мужчины – 4, женщины – 38), в 3-ю группу – ГЦ СНВ III – 31 больной (мужчины -3, женщины -28).

Наличие большого количества больных (73 пациента) с тяжелым нарушением всасывания пищевых веществ связано с несвоевременной диагностикой заболевания и, следовательно, с отсутствием этиотропного лечения Клиническая картина болезни у взрослых часто длительное время была стертой с эпизодической диареей и при малосимптомном течении протекала только в форме анемии или остеопороза. В типичных случаях течения ГЦ спектр кишечных симптомов характеризовался развитием тяжёлого синдрома нарушенного всасывания с истощением и гипопротеинемическими отеками. При общем клиническом обследовании выявлены симптомы, характеризующие не только патологию тонкой кишки, но и нарушение трофики, полигиповитаминоза и эндокринной недостаточности.

У 58,1% больных ГЦ преобладала частота стула до 5 раз в сутки с болями в животе и метеоризмом. Более тяжёлые проявления диареи в виде полифекалии с частотой стула более 10 раз в сутки встречались у 28,4% больных. Частыми симптомами (46,8%) являлись дефицит массы тела, симптомы гиповитаминозов – сухость кожи Выпадение волос, ломкость ногтей обнаружены у 56,4% больных. Менее часто (15,3%) выявлены выраженные признаки недостаточности минеральных веществ – парестезии, судороги и

остеопороз. Отеки, преимущественно в виде пастозности нижних конечностей, выявлены у 21,3% больных.

Диагноз ГЦ установлен на основании комплексного обследования больных. В клиническом и биохимическом анализах крови обращали внимание на уровень гемоглобина, сывороточного железа, белка и белковых фракций, калия, кальция и натрия. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась с одновременной биопсией слизистой оболочки тонкой кишки из проксимального отдела тощей или дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Гистологическое исследование биоптатов осуществлялось с помощью световой микроскопии. В биоптатах тонкой кишки оценивалась степень атрофии слизистой оболочки (частичная, субтотальная, тотальная), количество МЭЛ на 100 энтероцитов и выраженность клеточной инфильтрации лимфоцитами и плазмоцитами собственной пластинки. Всем больным проводили рентгенологическое исследование желудка, тонкой кишки и толстой кишки (ирригоскопия).

Для реализации поставленных задач анализировались результаты следующих исследований: клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические и иммунологические. Специальные иммунологические исследования включали: определение IgA, IgG и IgM; АГА, АТ тТГ, ЭМА, АРА, молекулярного коллагена IV типа; анализ субпопуляций иммунокомпетентных клеток крови и слизистой оболочки тонкой кишки (Т-Лф $CD3^+$, Т-хелперов $CD4^+$, Т-супрессоров $CD8^+$, В-Лф CD20, плазматических клеток $CD22^+$); оценка цитокинового статуса (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНОα).

Эффективность лечения определялась в динамике – через 1год, через 5 лет с оценкой клинической картины заболевания, изменений морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки и показателей иммунного статуса. Определяли концентрацию АГА IgA и IgG, АТ тТГ IgA и IgG; ЭМА IgA; АРА IgA; уровень цитокинов и молекулярного коллагена IV типа.

Определение иммуноглобулинов в сыворотке крови Содержание IgA, IgG, IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии [Mancini G. et al., 1965], используя коммерческие реактивы диагностических моноспецифических антител против IgA, IgG, IgM человека («МЕДГАМАЛ» ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН).

Определение содержания антител к глиадину (АГА) IgA и IgG

Исследование концентрации АГА IgA и АГА IgG проводилось в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем «IMMCO Diagnostics» (США). Положительная реакция для АГА IgA установлена при уровне выше 10,0 МЕ/мл и для АГА IgG –12,0 МЕ/мл.

Определение АТ тТГ IgA и IgG

АТ тТГ IgA и АТ тТГ IgG определялись в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием в коммерческих наборах тканевой трансглютаминазы, полученной от морских свинок и рекомбинантной человечьей (ORGenTec Diagnostika GmbH). Положительная реакция для АТ тТГ IgA установлена при уровне выше 10,0 МЕ/мл и для АТ тТГ IgG –12,0 МЕ/мл.

Определения антител к эндомизию (ЭМА) IgA

ЭМА IgA определяли методом непрямой флюоресценции, используя реактивы фирмы «IMMCO Diagnostics» (США), где применены препараты срезов пищевода обезьян. В каждое определение включали положительный и отрицательный контроли Результат считали отрицательным, если титр антител был меньше 1:20, и положительным – в титре 1:40.

Определение антител к ретикулину (АРА) IgA

АРА IgA определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием реактивов фирмы «IMMCO Diagnostics» (США), применяя препараты срезов почки мыши. Положительная реакция была при титре антител 1:40.

Определение молекулярного коллагена IV типа.

Коллаген IV типа определялся в плазме крови больных иммуноферментным твердофазным методом с использованием реактивов, применяемых в исследовательских целях (BCM Diagnostics, США). Использованы пластиковые пробирки, обработанные апротинином. Постановка реакции проводилась согласно инструкции по использованию тест – системы.

Определение субпопуляций лимфоцитов крови и в слизистой оболочке тонкой кишки.

Криостатные срезы ткани слизистой оболочки тонкой кишки толщиной 4 мкм и клетки крови обрабатывали моноклональными антителами против CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 (Dako Cytomation, Дания). Для выявления реакции использовались антитела против IgA человека, меченые флюоресцеином. Ядра клеток докрашивались гематоксилином.

Исследования цитокинов.

В сыворотке крови определяли ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-α иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов тест-систем ООО «Протеиновый контур» и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики на персональном компьютере типа IBM PC (Pentium 166) с применением программы MS Excel-8 и Statsoft «Statistica 5,5» для создания базы данных и статистического анализа. В зависимости от характера данных и вида их распределения применялись критерии: Стьюдента (t), Вилкоксона (T), Пирсона (χ^2 с поправкой Йетса), коэффициент корреляции Спирмена (r). Достоверность различий между группами определялась при уровне безошибочного прогноза более 95% ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Гуморальный статус у больных ГЦ с оценкой АГА IgA и IgG

Использование информативных методов обследования в диагностике хронических заболеваний тонкой кишки включало оценку иммунного ответа, обеспечивающего как физиологическую толерантность к различным антигенам, так и развитие иммунных реакций с выработкой иммуноглобулинов и антител. В результате проведенного исследования установлена различная степень изменений в периферической крови иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) (табл. 3).

Таблица 3

Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови в зависимости от СНВ у больных ГЦ

Группы	Концентрация иммуноглобулинов (г/л)		
	IgA	IgG	IgM
ГЦ СНВ I	1,9±0,17***	12,8±0,83***	1,17±0,08
ГЦ СНВ II	1,7±0,42*	11,5±0,72	1,07±0,10
ГЦ СНВ III	0,8±0,44*	8,8±0,62*	0,9±0,04
Контроль	2,07±0,15	12,2±0,67	1,1±0,07

Примечание *–достоверность различия при сравнении групп с нормой (χ^2,p<0,05–0,001), **–между I и II степенью СНВ (χ^2,p<0,05), ***–между I и III степенью СНВ (χ^2,p<0,05)

При ГЦ, протекающей с СНВ III степени тяжести, определялось снижение концентрации IgA (0,8±0,44г/л) и IgG (8,8±0,62г/л). У больных Гц при СНВ II и СНВI степени тяжести средний уровень иммуноглобулинов находился в пределах нормы (соответственно IgA 1,7±0,42 и 1,9±0,17, а IgG 11,5±0,72 и 12,8±0,83г/л). Аналогичные изменения были характерны и для IgM. Это свидетельствует о нормальном синтезе иммуноглобулинов, концентрация которых снижается при усилении их катаболизма, наблюдаемого при тяжелом течении ГЦСНВIII с потерей белка и безбелковыми отеками.

Для оценки адоптивного иммунитета с характеристикой системного и местного иммунного ответа, связанного с лимфоидной тканью слизистой оболочкой тонкой кишки, у больных ГЦ исследовались антитела двух классов: IgA и IgG. В сыворотке крови при ГЦ увеличена концентрация АГА IgA (табл. 4).

Таблица 4

Содержание АГА IgA в сыворотке крови больных ГЦ

Группы	Количество (n)	Частота выявления АГА IgA		Концентрация АГА IgA МЕ/мл	P
		абс	%		
ГЦ СНВ I	39	36	91,3	18,3±2,3	0,01
ГЦ СНВ II	42	40	95,2	51,2±2,9 **	0,001
ГЦ СНВ III	31	31	100	142,6±18,1 ***	0,01
Всего ГЦ	112	107	95,5	70,7±39,6	0,01
Контроль	27	2	7,4	6,33±1,25	

Примечание·р–достоверность различия при сравнении групп с контролем (p<0,05–0,001), **–между I и II степенью СНВ (χ^2;p<0,05), ***–между I и III степенью СНВ (χ^2,p<0,05).

У 95,5% больных ГЦ отмечалось повышение уровня (70,7±39,6 МЕ/мл) АГА IgA. Высокая концентрация (142,6±18,1МЕ/мл) выявлена у всех больных ГЦ, протекающей с СНВ III степени тяжести. В группе больных со средней степенью нарушения всасывания (СНВ II) у 95,2% содержание АГА IgA было достоверно выше, чем в контроле (соответственно 51,2±2,9 и 6,33±1,25МЕ/мл). У 92,3% больных ГЦ СНВ I концентрация антител повышена (18,3±2,3 МЕ/мл) в меньшей степени, но достоверно отличалась от контроля

(P<0,01). У больных ГЦ с незначительным нарушением всасывания (СНВ I) содержание АГА IgA в 2,9 раза было выше показателей в норме. Следовательно, при ГЦ незначительные изменения в слизистой оболочке тонкой кишки сопровождались развитием иммунной реакции на антиген – глиадин с выработкой АТ в концентрации, имеющей диагностическое значение. Выявление антител к глиадину класса IgA во всех подгруппах больных ГЦ подтверждает выраженные местные иммунные реакции, связанные с усиленной локальной продукцией специфических IgA антител.

Повышенный иммунный ответ на антиген определяется также общей реакцией иммунной системы с выработкой антител класса IgG. У больных ГЦ при различном течении в зависимости от нарушенного всасывания, охарактеризованного как СНВ I, СНВ II и СНВ III, в сыворотке крови повышено содержание АГА IgG (табл. 5).

Таблица 5

Содержание АГА IgG в сыворотке крови больных ГЦ

Группы	Количество (n)	Частота выявления АГА IgG		Концентрация АГА IgG МЕ/мл	P
		Абс	%		
ГЦ СНВ I	39	24	61,5*	21,2±2,8	0,01
ГЦ СНВ II	42	32	76,1*	67,3±17,9**	0,001
ГЦ СНВ III	31	29	93,5*	83,1±16,2 ***	0,01
Всего ГЦ	112	85	75,5*	57,2±11,4	0,01
Контроль	27	1	3,7	12,9±1,1	

Примечание р*–достоверность различия при сравнении групп с контролем (,p<0,05–0,001), **–между I и II степенью СНВ (χ^2,p<0,05), ***–между I и III степенью СНВ (χ^2,p<0,05)

При ГЦ у 75,5% больных концентрация АГА IgG увеличена (57,2±11,4 МЕ/мл) в 5,3 раза по отношению к контролю (12,9±1,1 МЕ/мл). Показатели уровня АГА IgG в 1,2, 3 группах достоверно отличались от контроля, и различия между группами были достоверны. Наибольшее в 6,4 раза наблюдалось увеличение уровня АГА IgG в подгруппе больных ГЦ СНВ III степени тяжести (83,1±16,2 МЕ/мл). Аналогичные изменения были характерны для больных ГЦ СНВ II степени, у которых была высокая концентрация этих антител (67,3±17,9 МЕ/мл) и достоверно не отличалась от

показателей в подгруппе СНВ III. Меньшая степень увеличения в 1,6 раза уровня АГА IgG (21,2±2,8 МЕ/мл) наблюдалась у больных ГЦ СНВ I по сравнению с контролем (P<0,01). Образование антител к глиадину класса IgG определяет развитие иммунного ответа и свидетельствует о нарушении состояния толерантности к этому белку. Определение АТ к глиадину двух классах иммуноглобулинов (IgA и IgG) отражает особенности длительного течения процессов, происходящих в лимфоидной ткани слизистой оболочки тонкой кишки. Повышенный уровень антител к глиадину IgA и IgG у больных ГЦ соответствовал активности патологического процесса.

Таким образом, частота выявления АТ к глиадину двух классов иммуноглобулинов имеет значение в диагностике ГЦ. Однако диагностическая роль их ограничена, поскольку они не являются строго специфичными для целиакии, так как могут присутствовать в низкой концентрации в контроле, и не всегда выявляются при ГЦ.

Выработка антител IgA и IgG к тТГ при ГЦ

Тканевая трансглютаминаза (тТГ) образует комплексы, активирующие образование АТ к тТГ. У больных ГЦ с различным течением в зависимости от выраженности синдрома нарушенного всасывания (СНВ I, СНВ II и СНВ III степени тяжести) выявлены повышенные концентрации АТ тТГ IgA (табл. 6).

Таблица 6

Содержание АТ тТГ IgA в сыворотке крови больных ГЦ

Группы	Количество (n)	Частота выявления АТ тТГ IgA		Концентрация АТ тТГ IgA МЕ/мл	P
		абс	%		
ГЦ СНВ I	39	31	79,4	23,1±2,8	0,01
ГЦ СНВ II	42	37	88,0	52,5±11,5 **	0,001
ГЦ СНВ III	31	28	90,3	74,1±16,0 ***	0,01
Всего ГЦ	112	96	85,7	49,5±23,2	0,01
Контроль	27	1	3,7	4,1±0,7	

Примечание p –достоверность различия при сравнении групп с контролем (p<0,05–0,001), **–между I и II степенью СНВ (χ^2;p<0,05), ***–между I и III степенью СНВ (χ^2;p<0,05)

При ГЦ у 85,7% больных повышена концентрация АТ тТГ IgA (49,5±23,2 МЕ/мл). При тяжелой форме течения ГЦ СНВ III

установлен высокий уровень АТ тТГ IgA (74,1±16,0 МЕ/мл) у 90,3% больных. Аналогичные изменения были характерны для больных ГЦ СНВ II, однако степень повышения этих антител была менее выражена (52,5±11,5МЕ/мл). При малосимптомной форме ГЦ СНВ I у 79,4% больных выявлено достоверное повышение уровня АТ тТГ IgA (23,1±2,8 МЕ/мл). Повышение содержания АТ тТГ IgA соответствует выраженности локального иммунного ответа на метаболический фермент, с помощью которого только местно осуществляется дезаминирование глиадина. Высокая частота выявления АТ тТГ IgA у 85,7% больных определяет их высокое диагностическое значение при ГЦ.

Зависимость выработки антител к тТГ от течения ГЦ, протекающей с СНВ различной степени тяжести, выявлена в классе IgG, характеризующего адаптивный иммунный ответ (табл. 7).

Таблица 7

Содержание АТ тТГ IgG в сыворотке крови больных ГЦ

Группы	Количество (n)	Частота выявления АТ тТГ IgG		Концентрация АТ тТГ IgG МЕ/мл	P
		Абс	%		
ГЦ СНВ I	39	24	61,5*	12,7±1,8	0,01
ГЦ СНВ II	42	33	78,5*	28,9±6,2 **	0,001
ГЦ СНВ III	31	29	93,5	48,7±11,4***	0,01
Всего ГЦ	112	86	76,8	30,1±18,2	0,01
Контроль	27	1	3,7	1,66±0,4	

Примечание.р –достоверность различия при сравнении групп с контролем (,$p<0,05$–0,001), **–между I и II степенью СНВ (χ^2,$p<0,05$), ***–между I и III степенью СНВ (χ^2,$p<0,05$)

У 76,8% больных концентрация IgG АТ тТГ повышена (30,1±18,2 МЕ/мл). При ГЦ СНВ III у 93,5% больных выявлены высокие уровни IgG АТ тТГ (48,7±11,4 МЕ/мл). При ГЦ СНВ II у 78,5% больных концентрация повышена (28,9±6,2 МЕ/мл). При ГЦ СНВ I у 61,5% больных было менее выраженное повышение IgG АТ тТГ (12,7±1,8 МЕ/мл). Образование IgG АТ тТГ отражает усиление распознавания фермента с развитием общих иммунных реакций.

Содержание антител IgA к эндомизию и ретикулину и их значение в диагностике ГЦ.

Изменения в слизистой оболочке тонкой кишки при ГЦ расцениваются как дистрофические и деструктивные с появлением молекул коллагена. Ответ иммунокомпетентных клеток на появившиеся дополнительные пептиды сопровождается продукцией антител, специфичных к эндомизию и ретикулину – структурам, содержащим коллаген.

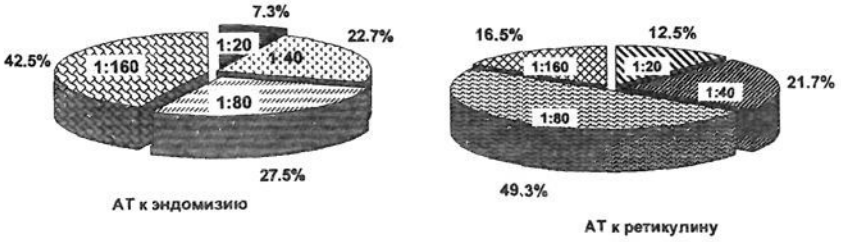


Рис. 1. Антитела IgA к эндомизию и ретикулину при ГЦ (титр и частота)

Установлено, что у больных ГЦ концентрация ЭМА и АРА (Рис. 1) колебалась от низких (1:20) до выраженных значений (1:160).

Антитела к эндомизию (ЭМА) выявлялись в диагностическом титре у 92,7% больных, исключая 7,3% пациентов с низкими значениями антител. У 42,5% наблюдался высокий уровень ЭМА. Антитела к ретикулину (АРА) в диагностически значимой концентрации (≥1:20) определялись у 87,5% больных ГЦ. Наиболее часто (49,3%) концентрация АРА имела средние значения (1:80).

У больных ГЦ наблюдалась различная тенденция к выработке антител к соединительнотканным структурам в зависимости от выраженности степени тяжести СНВ.

У больных ГЦ СНВ I ЭМА в диагностическом титре выявлялись у 81,9%, а у 18,1% антитела были в концентрации, не имеющей диагностического значения.

Среди больных с СНВ II ЭМА определялись у 97,6%, часто (45,2%) в высоком титре (1:160).

При СНВ III реакция была более выраженной у 100% больных и сопровождалась выработкой ЭМА в высоком и максимальном титре в 48,5% случаев (табл. 8).

Таблица 8

Концентрация ЭМА IgA при ГЦ в зависимости от тяжести СНВ

Титр ЭМА IgA	ГЦ СНВ I (n=39)		ГЦ СНВ II (n=42)		ГЦ СНВ III (n=31)		Всего (n=112)	
	Абс	%	Абс	%	абс	%	абс	%
1.20 (отрицат.)	7	18,1	1	2,4	0	0	8	7,1
1 40	12	30,7	6	14,2*	7	22,5	25	22,7
1·80	12	30,7	11	26,2	9	29,0	32	28,5
1 160	8	20,5	19	45,2*	9	29,0*	36	32,1
1.320	0	0	5	11,9	6	19,5	11	9,8
Итого (положит)	32	81,9	41	97,6	31	100*	104	92,8

Примечание *– достоверность различий при сравнении групп между I и II степенью ((χ^2,p<0,05), **– между I и III степенью ((χ^2,p<0,05)

Аналогичные изменения наблюдались в выработке АРА (табл. 9)

Таблица 9

Концентрация АРА IgA при ГЦ в зависимости от тяжести СНВ

Титр АРА IgA	ГЦ СНВ I (n=39)		ГЦ СНВ II (n=42)		ГЦ СНВ III (n=31)		Всего (n=112)	
	Абс	%	Абс	%	абс	%	абс	%
1 20 (отриц)	11	29,3	2	4,8	0	0	14	12,5
1:40	6	15,3	12	28,6*	6	19,4	24	21,7
1:80	17	43,5	18	42,8	20	64,5**	55	49,3
1.160	4	10,3	8	19,0*	2	6,5	14	12,5
1.320	0	0	2	4,7	3	9,6	5	4,0
Итого (положит)	28	71,7	40	95,2	31	100	98	87,5

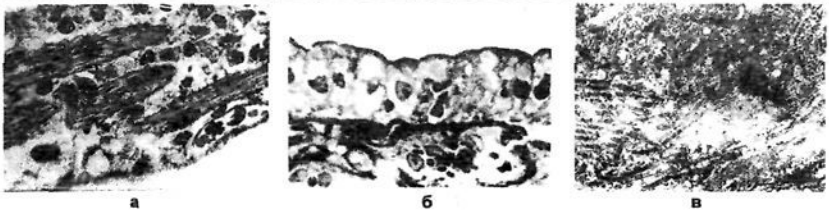
Примечание *–достоверность различий при сравнении групп между I и II степенью (χ^2,p<0,05), **–между I и III степенью(χ^2,p<0,05)

У больных ГЦ СНВ I АРА в диагностическом титре выявлялись у 71,7%, а у 29,3% антитела были в концентрации, не имеющей

диагностического значения. Среди больных с СНВ II АРА выявлялись у 95,2% и необходимо отметить, что часто (42,8%) – в титре (1:80). При СНВ III реакция была более выраженной у 100% больных и сопровождалась выработкой АРА в титре (1:80 – 1:320) в 80,6% случаев. Антитела к ретикулину имеют большое значение в диагностике ГЦ с СНВ III, но очень ограничено их использование при малосимптомных формах течения болезни. Следовательно, у больных ГЦ вырабатываются антитела к коллагенсодержащим структурам, однако для диагностики большее значение имеют ЭМА, что подтверждается высокой их встречаемостью при данном заболевании.

Анализируя полученные данные об антитканевых антителах можно отметить, что значительное их повышение свидетельствует о развитии аутоиммунного процесса, отражающего нарастающий деструктивный процесс в слизистой оболочке, который приводит к выраженному иммунному ответу.

Учитывая, что в эндомизий входит коллаген IV типа, который составляет основу базальной мембраны эпителия, то особое внимание было обращено на коллагеновые структуры слизистой оболочки тонкой кишки. Выявлены выраженные деструктивные изменения, которые нарастали в зависимости от степени тяжести нарушенного всасывания у больных ГЦ. Результаты ультраструктурных изменений коллагеновых структур представлены на рисунке 2.



а б в

Рис. 2. Изменения соединительнотканных структур слизистой оболочки тонкой кишки при ГЦ:
а – деструкция эндомизия гладкомышечных клеток, коллаген IV типа (X 600);
б – утолщение и фрагментация базальной мембраны эпителия, коллаген IV типа (X 600);
в – в субэпителии набухание фибрилл; деформация; потеря поперечной

Выработка антител к эндомизию, в составе которого содержится коллаген типа IV, сопровождается развитием патологического процесса в соединительнотканных структурах СОТК. В гладкомышечных клетках выявлены значительные изменения – клетки гипертрофированы, эндомизий у них разрыхлен,

неравномерно утолщен, иногда переходит в измененную строму (Рис.2а). Базальная мембрана эпителия ворсинки тонкой кишки была фрагментирована, в одних местах образовывались утолщения, в других участках – становилась рыхлой за счёт отека, контуры усилены или нечёткие и не определяемые (Рис.2б). В собственной пластинке снижалась плотность экстрацеллюлярного матрикса за счет отека, коллагеновые волокна утолщены и распределены неравномерно, усилен распад и разрушение фибрилл, появились волокна без исчерченности (Рис.2в). Таким образом, в тонкой кишке больных ГЦ выявлены деструктивные изменения в коллагенсодержащих структурах, которые сопровождаются появлением неструктурированного молекулярного коллагена с антигенными свойствами и развитием иммунных реакций с выработкой антител. Появление антител к белкам собственных тканей, включая коллаген III типа, составляющего основу ретикулиновых волокон, и коллаген IV типа, являющегося основой базальной мембраны эпителия и эндотелия, свидетельствует об аутоиммунном характере патологического процесса, развивающегося у больных ГЦ.

Изменения молекулярного коллагена IV типа при различных вариантах течения ГЦ.

Для сопоставления клинической картины больных ГЦ с выраженностью деструктивного процесса в ткани слизистой оболочки по изменению коллагена IV типа, важно определить уровень концентрации в сыворотке крови (табл. 10)

Таблица 10

Концентрация молекулярного коллагена IV типа у больных ГЦ

Группы больных	Количество пациентов (n)	Концентрация коллагена IV типа (нг/мл)
ГЦ СНВ I	39	110,7±10,4*
ГЦ СНВ II	42	329,2±23,6 * **
ГЦ СНВ III	31	372,2±19,8 * ***
Контроль	27	63,5±12,4
Примечание *–достоверность различий при сравнении групп с контролем (p<0,05–0,001), **–между I и II степенью (p<0,05), ***–между I и III степенью (p<0,05)		

Наличие промежуточных стадий в развитии и существовании коллагеновых структур связано с образованием молекулярного

коллагена IV типа. При легкой форме течения ГЦ СНВ I содержание молекулярного коллагена IV типа повышено в 1,7 раза по сравнению с контролем (соответственно 110,7±10,4 и 63,5±12,4 нг/мл). При ГЦ средней степени тяжести СНВ II с выраженной клинической симптоматикой показатели коллагена IV типа возрастали в 5,2 раза (329,2±23,6 нг/мл). При тяжелом течении ГЦ СНВ III степени в сыворотке крови концентрация в 6 раз (372,2±19,8 нг/мл) превышала контрольные значения. Установлено, что концентрация молекулярного коллагена IV типа повышалась в зависимости от степени тяжести течения заболевания. Ультраструктурные изменения фибробластов отражают нарушение в них белок – синтезирующей функции и выработки коллагена I и III типов. Полученные результаты показывают, что повышение концентрации антитканевых АТ связано в большей степени с деструкцией различных коллагеновых белков, относящихся к I и III типам или IV типу коллагена, дезаминирование которого осуществляется тканевой трансглютаминазой.

Характеристика клеточного иммунного ответа при различных вариантах течения ГЦ.

Развитие клеточных реакций в СОТК при ГЦ проявляется увеличением количества иммунокомпетентных клеток и их активацией. У больных ГЦ выявлено увеличение количества иммунокомпетентных клеток в эпителии и в собственной пластинке. Среди клеток иммунной системы преобладали лимфоциты и плазматические клетки, реже встречались дендритные клетки, макрофаги и эозинофилы. Адекватной оценкой активации местных иммунных реакций, сопровождающихся выработкой антител, является показатель индекса соотношения плазматических клеток и лимфоцитов. В группе сравнения в собственной пластинке количество плазматических клеток (29,3±3,7%) меньше, чем содержание лимфоцитов (37,8±2,9%), о чём свидетельствовал низкий показатель индекса соотношения (0,77±0,02). У больных ГЦ СНВ I инфильтрация собственной пластинки иммуноцитами была более выражена за счет увеличения содержания плазматических клеток (39,5±2,3%), дендритных клеток (12,05±0,4%) и эозинофилов (7,12±0,2%). Количество плазматических клеток увеличивалось по сравнению со стабильным содержанием лимфоцитов, о чём свидетельствовало повышение индекса их распределения (1,07±0,1).

У больных ГЦ СНВ II инфильтраты состояли из лимфоцитов (42,4±4,3%), плазматических клеток (50,4±3,8%), дендритных клеток

(14,67±0,1%), единичных эозинофилов и макрофагов. Значительно увеличивалось количество плазматических клеток по сравнению с уровнем лимфоцитов, о чём свидетельствовало повышение индекса их соотношения (1,18±0,04).

У больных ГЦ СНВ III выявлено максимальное повышение количества плазматических клеток (63,3±2,2%) и наиболее выраженное увеличение лимфоцитов (47,4±3,4%) и дендритных клеток (15,44±0,1%) Увеличение количества ДК в 1,8 раза приводит к гиперактивации В - клеточного звена иммунитета и к формированию комплекса аутоиммунных нарушений, что характерно для больных ГЦ. Выявлено значительное увеличение количества плазматических клеток по сравнению с содержанием лимфоцитов, подтверждённое высоким уровнем индекса соотношения (1,33±0,11). В собственной пластинке СОТК у больных ГЦ выявлено увеличенное количество всех типов иммунокомпетентных клеток. плазматических и дендритных клеток, лимфоцитов, среди которых изменился субпопуляционный состав (табл. 11)

Таблица 11

Показатели субпопуляционного спектра лимфоцитов в СОТК больных ГЦ

Иммунокомпетентные клетки СОТК	Показатели в группах			
	Группа сравнения (n =15)	ГЦ СНВ I (n =15)	ГЦ СНВ II (n =15)	ГЦ СНВ III (n =15)
Эпителий $CD3^+$, %	12,7±1,4	19,8±2,1*	32,5±3,1*	47,3±3,2*
$CD3^+$,$CD4^+$, %	2,1±1,1	2,6±1,1	3,4±1,1	6,2±1,5
$CD3^+$,$CD8^+$, %	9,7±1,2	16,8±1,1*	29,8±2,5*	40,5±2,6*
Собственная пласт $CD3^+$, %	37,8±2,9	36,7±3,6	42,4±4,3*	47,4±3,4*
$CD4^+$, %,	28,5±0,7	27,5±1,6	32,9±0,9	36,9±1,1*
$CD8^+$, %	9,3±0,1	9,2±0,2	9,4±0,1*	10,2±0,2*
$CD16^+$, %	6,2± 0,2	6,09±0,1	6,8±0,1	7,8±0,1
$CD22^+$, %	24,3±3,3	35,5±2,6*	45,4±3,8*	58,3±2,4*
Индекс CD4/CD8	3,06±0,02	2,97±0,1	3,50±0,04*	3,63±0,11*
Примечание *– достоверность различий при сравнении с контрольной группой (p<0,05, t–критерий Стьюдента для зависимых групп)				

При ГЦ в эпителии МЭЛ представлены Т –лимфоцитами, количество которых увеличено: в 1 группе содержание $CD3^+$ было 19,8±2,1%, во 2 – 32,5±3,1%, в 3 группе – 47,3±3,2%. Показатели достоверно отличались от контроля (p<0,05). У всех больных ГЦ в

эпителии повышено содержание субпопуляции лимфоцитов с маркерами цитотоксических клеток (CD3+CD8+): в 1 группе их количество увеличено в 1,7 раза, во 2 – в 3,1 раза и в 3 группе – в 4,2 раза по сравнению с контролем (9,7±1,2 %). Следовательно, межэпителиальные лимфоциты являются Т-лф, среди которых большинство клеток обладают цитотоксической активностью.

В собственной пластинке СОТК среди иммунокомпетентных клеток при ГЦ выявлены клетки, имеющие маркеры: Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, активированных В-лимфоцитов (плазматических клеток), макрофагов, дендритных клеток. У больных ГЦ с тяжелым течением с СНВ III степени тяжести отмечалось максимальное увеличение Т-хелперов в 1,3 раза и плазматических клеток в 2,4 раза ($p<0,05$). При ГЦ в собственной пластинке слизистой тонкой кишки количество Т-супрессоров оставалось одинаковым во всех группах больных. Выявленный характер изменений демонстрирует дисбаланс в составе иммунорегуляторных субпопуляций, усиливающих тенденцию к формированию признаков аутоиммунного синдрома. Подтверждением развивающегося дисбаланса при ГЦ является увеличение индекса регуляции до 3,63±0,11 по сравнению с контролем (3,06±0,02). Это наблюдается при относительном снижении уровня клеток - супрессоров с фенотипом $CD8^+$ и одновременным увеличением доли Т-хелперов с фенотипом $CD4^+$. Выявленный при ГЦ дисбаланс различных субпопуляций Т-лф определяет направленность иммунного ответа с усилением функции В-лф, активацией их дифференцировки в плазматические клетки и выработкой антител.

У больных ГЦ СНВ I, II и III степени тяжести количество плазматических клеток увеличено (соответственно в 1,5, 1,9 и 2,4 раза по сравнению с группой сравнения), что свидетельствует об интенсивной локальной иммунной реакции, направленной на выработку антител, выраженность которой соответствует степени тяжести ГЦ. Однако развитие иммунного ответа характеризуется взаимоотношениями и количественными изменениями иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке тонкой кишки и в периферической крови.

В таблице 12 приведены результаты исследования количественного содержания лимфоцитов и распределение их субпопуляций в периферической крови у больных ГЦ.

Таблица 12

Сравнительная характеристика иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных ГЦ

Иммунокомпетентные клетки СОТК	Показатели в группах			
	Группа сравнения (n =27)	ГЦ СНВ I (n =39)	ГЦ СНВ II (n =42)	ГЦ СНВ III (n =31)
Лейкоциты, (кл/ x10^9/л)	6,3±0,43	6,1±0,54	5,55±0,75	5,53±0,45
Лимфоциты (кл/ x10^9/л)	1,9±0,3	1,9±0,6	1,816±0,12	1,631±0,3
Лимфоциты, %	36±2,4	35,8±1,7	32,2±2,6	27,7±2,6*
Т-лф ($CD3^+$) %	65,6±4,1	71,1±3,2	67,3±4,05	66,8±1,85
Т-х ($CD3^+CD4^+$) %	37,2±2,3	36,7±3,6	44,0±1,2*	45,14±3,9*
Т-с ($CD3^+CD8^+$) %	29,4±1,2	30,1±1,9	26,2±2,3	21,57±1,2*
ЕКК ($CD16^+$) %	16,2± 0,2	15,09±0,1	14,8±0,1	12,8±0,1*
В-лф ($CD20^+$) %	24,3±3,3	35,5±2,6*	45,4±3,8*	48,3±2,4*
Индекс CD4/CD8	1,26±0,02	1,12±0,1	1,52±0,04*	2,09±0,11*
Примечание· *– достоверное отличие группы относительно группы сравнения (при p<0,05 по критерию Стьюдента)				

У больных ГЦ в периферической крови количество Т-лф было повышено (от 71,1±3,2 до 66,8±1,85%) по сравнению с показателями в группе сравнения (65,6±4,1%). Существенно изменено соотношение основных субпопуляций Т –лф: с хелперной активностью и супрессор/цитотоксическим действием. При СНВ II и СНВ III увеличено количество Т-хелперов (44,0±1,2% и 45,14±3,9%) по сравнению с группой сравнения (37,2±2,3%). Индекс иммунорегуляции повышен у больных СНВ II и СНВ III (1,52±0,04 и 2,09±0,11) по сравнению с группой сравнения (1,26±0,02), что свидетельствует о нарастании дисбаланса, способствующих развитию аутоиммунных реакций. Выявленное при ГЦ с СНВIII снижение количества естественных клеток киллеров, экспрессирующих антигены апоптоза, предопределяет онкологическую предрасположенность больных. Дисбаланс в клеточном иммунитете у больных ГЦ определяет изменения гуморального и клеточного иммунного ответа, позволяющие выделить больных с различной степенью выраженности иммунных реакций. При ГЦ с СНВ III усиление гуморального иммунного ответа связано также с увеличением в 1,9 раза количества В–лф, являющихся

предшественниками иммуноглобулин–продуцирующих клеток. Межклеточные взаимодействия и функциональная активность ИКК проявляется выработкой цитокинов.

Оценка зависимости концентрации цитокинов от варианта течения ГЦ.

Регуляция иммунных реакций на молекулярном уровне осуществляется эндогенными медиаторами – цитокинами, продуцируемыми преимущественно иммунокомпетентными клетками. Качественный и количественный состав цитокинов влияет на пролиферацию клеток слизистых оболочек, формирование внеклеточного матрикса и кровеносных сосудов, местный и системный иммунный ответ.

Результаты оценки уровня цитокинов (ИЛ -1β, ИЛ -6, ФНО -α, ИЛ-4) в сыворотке крови представлены в таблице 13.

Таблица 13

Содержание интерлейкинов в группах больных ГЦ в зависимости от степени нарушенного всасывания

Интерлейкины	Концентрация цитокинов (пг/мл) в группах			
	Контрольная группа (n =27)	ГЦ СНВ I (n =39)	ГЦ СНВ II (n =42)	ГЦ СНВ III (n =31)
ИЛ-1β	25,9 ±5,7	107,6±19,8*	135,9±26,7*	197,9±48,6*
ИЛ-6	16,3±3,2	36,7±5,5	117,1±18,4*	90,3±21,9*
ФНОα	29,8±10,5	162,8±19,6*	187,8±19,5*	294,7±42,5*
ИЛ-4	41,3±11,2	244,4±38,6*	279,6±53,9*	354.4±58,4*
Примечание *– достоверное отличие относительно контрольной группы (p<0,05 – критерий Вилкоксона для парных сравнений)				

Анализ средних значений концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) отражает участие в механизмах активации неспецифической и специфической иммунной защиты, являющейся общей иммунной реакцией на местные повреждения слизистой оболочки. Сравнение выработки цитокинов проведено в зависимости от степени тяжести течения ГЦ. В сыворотке крови больных ГЦ СНВ I повышен уровень ИЛ-1β (107,6±19,8 пг/мл при норме 25,9 ±5,7 пг/мл). Концентрация ФНО-α в среднем по группе повышена (162,8 ± 19,6 пг/мл) и у 3 больных показатели были в пределах нормы (27,8±13,5 пг/мл). Уровень ИЛ-6 не отличался от нормы (соответственно 36,7±5,5 пг/мл и 16,3±3,2

пг/мл). У больных ГЦ значительно повышена концентрация ИЛ-4, что составило 244,4±38,6 (в контроле 41,3±11,2 пг/мл).

Повышенный уровень ИЛ-1β и концентрация ФНО-α у нелеченных больных ГЦ характерны для начальных этапов развития иммунных реакций. У больных ГЦ высокое содержание ИЛ-4, являющегося естественным ингибитором провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ФНО-α и ИФ-γ, играет с одной стороны положительную роль, направленную на ограничение воспалительных и деструктивных процессов в слизистой оболочке тонкой кишки. С другой стороны, развивается опосредованное воздействие ИЛ-4, усиливающее стимуляцию Т-хелперов и В-лимфоцитов. Высокая концентрация ИЛ-4 у больных ГЦ поддерживает выработку антител – к глиадину, тканевой трансглютаминазе, эндомизию и ретикулину.

Оценка содержания цитокинов с функционально различными свойствами является качественным показателем адекватности иммунного ответа, помогающим анализировать эффективность лечения больных ГЦ.

Таким образом, совокупность изученных цитокинов отражает сложный характер иммунных реакций в патологическом процессе с преобладанием деструктивно-дистрофических проявлений, лежащих в основе патогенеза ГЦ.

Динамика иммунного ответа под влиянием аглютеновой диеты и глюкокортикоидов у больных ГЦ.

Для оценки эффективности комплексного лечения больных ГЦ на показатели гуморального и клеточного иммунитета обследования проводились многократно: через 12 месяцев после начала лечения, затем на протяжении 5 и более лет. Пожизненное соблюдение аглютеновой диеты требует постоянного контроля, который должен быть простым и информативным. Оценка антител различных изотипов иммуноглобулинов способствует выявлению как состояния толерантности к глиадину, так и появлению иммунного ответа на этот белок, связанного с нарушением аглютеновой диеты.

Одной из основных задач работы была оценка лечения, включающего определение тщательности соблюдения аглютеновой диеты в динамике, используя иммунные реакции, характеризующие ранние этапы активации ИКК и период стихания воспалительных реакций. Отдаленные результаты изучались в 3 группах больных ГЦ: 1 группа – в комплексное лечение в течение 1 года включалась аглютеновая диета; 2 группа – в стационаре в течение 30 дней проводился курс лечения глюкокортикоидами при соблюдении АГД в

течение 1 года; 3 группа – соблюдение АГД – 5 лет и более. Динамика показателей АГА IgA и АТ тТГ IgA представлена в таблице 14.

Таблица 14

Динамика изменений концентрации IgA антител к глиадину и тТГ IgA в зависимости от лечения

Группы больных	n	IgA АТ к глиадину			IgA АТ к тТГ		
		Частота повышенных концентраций		Средняя концентрация (Ме/мл)	Частота повышенных концентраций		Средняя концентрация (Ме/мл)
		абс.	%		абс.	%	
АГД – 1 год	81	39	48,7	29,4 ±2,1	27	32,9	17,6 ± 0,9*
Преднизолон + АГД –1 год	31	12	37,8	19,9 ±1,9*	5	17,7	16,6 ±1,7
АГД – 5 лет	112	25	22,3	16,5 ±0,8*	16	14,2	13,7 ± 0,8*

Примечание *–достоверность различия при сравнении между 1, 2 и 3 группами (χ^2,p<0,05–0,001)

Проводимое лечение, направленное на элиминацию из диеты этиотропного антигена – глиадина, и применение преднизолона, способствовало снижению частоты выявления и уменьшению концентрации антител при ГЦ. В 1 –й группе в результате лечения в течение 1 года значительно снизилось количество серопозитивных больных: АГА до 48,7%, а АТ тТГ до 32,9%, уменьшилась также концентрация (соответственно 29,4±2,1 МЕ/мл и 17,6±0,9 МЕ/мл). При применении глюкокортикоидов у больных 2-й группы стало меньше серопозитивных больных к глиадину (37,8%) и к тТГ (17,7%). При этом снижалась их концентрация (соответственно до 19,9±1,9 МЕ/мл и 16,6±1,7 МЕ/мл) по сравнению с АГД. Уменьшение количества в 2,4 раза серопозитивных больных к тТГ по сравнению с частотой выявления АГА свидетельствует об уменьшении аутоиммунных проявлений. Следовательно, преднизолон снижает выработку антител к ферменту, дезаминирующему глиадин Примененная комплексная терапия, с включением преднизолона, повышает эффективность лечения, способствует раннему наступлению ремиссии.

При лечении больных в течение 5 лет продолжалось снижение концентрации антител IgA и к глиадину (16,5 ±0,8 МЕ/мл), и к тТГ (13,7 ± 0,8 МЕ/мл). Значительно уменьшилось количество больных, у которых сохранялись эти АТ, соответственно у 22,8% и у 14,2%.

Таким образом, уровень АТ в классе IgA к глиадину и к тТГ могут служить контролем за соблюдением аглютеновой диеты.

Уменьшение выраженности иммунных реакций у больных ГЦ выявлено при определении антител IgG АГА и АТ тТГ (табл. 15).

Таблица 15

Динамика изменений концентрации антител IgG в зависимости от лечения.

Группы больных	n	IgG АТ к глиадину			IgG АТ к тТГ		
		Частота повышенных коцентраций		Средняя концентр (МЕ/мл)	Частота повышенных гонцентраций		Средняя концентр (МЕ/мл)
		абс	%		абс	%	
АГД – 1 год	81	14	17,1	21,4 ±2,1	15	18,2	9,6 ± 0,9
Преднизолон + АГД (1 год)	31	8	17,7	19,1 ±1,9*	6	13,3	8,6 ±1,7*
АГД – 5 лет	112	6	4,7	14,5 ±0,8*	4	3,1	8,7 ± 0,8*

Примечание *–достоверность различия при сравнении между 1, 2 и 3 группами (χ^2,p<0,05–0,001)

У больных, соблюдающих только аглютеновую диету, или прошедших короткий курс лечения преднизолоном при соблюдении аглютеновой диеты, антитела IgG АГА выявлялись в низкой концентрации (21,4±2,1 и 19,1±1,9 МЕ/мл) в 17% случаев. АТ IgG тТГ выявлялись также редко (у 18,2 и 13,3%) и в низкой концентрации (9,6±0,9 и 8,6±1,7 МЕ/мл). У больных, строго соблюдающих АГД более 5 лет, лишь 5% имели повышенные концентрации антиглиадиновых антител (14,5±0,8 МЕ/мл). Выявленная частота обнаружения антител класса IgG у больных ГЦ, находящихся на лечении, свидетельствует о сохраняющемся иммунном ответе. Следовательно, антитела IgG к глиадину и к тТГ могут служить дополнительным показателем контроля за нарушением аглютеновой диеты. При комплексном лечении, включающем соблюдение аглютеновой диеты, в течение 5 лет, концентрация антител снижалась. В группе больных ГЦ, не соблюдающих аглютеновую диету, антитела сохранялись, а уровень коллагена IV типа в 1,5- 2 раза (90 -120 нг/мл) превышал значения в группе сравнения. При нарушении диеты у больных выявлялись антитела класса IgG чаще

(78%) к глиадину, реже (35%) к тТГ. Концентрация антител не зависела от степени нарушения всасывания, так как имелась тенденция к росту их уровня практически во всех группах больных ГЦ и по всем классам антител. Среди них выделялись больные с тяжёлым течением ГЦ с синдромом нарушенного всасывания III степени тяжести. Снижение содержания антител зависело от эффективности проводимого лечения.

Аглютеновая диета, составляющая основу комплексного лечения, способствует снижению проявлений клинических симптомов нарушенного всасывания и восстановлению структуры ИКК в слизистой оболочке тонкой кишки (табл. 16).

Таблица 16

Влияние лечения на локальный иммунный ответ (иммунокомпетентные клетки СОТК) у больных ГЦ

Популяции клеток	Группа сравнения (n = 27)	ГЦ лечение АГД 1 год (n = 31)	ГЦ лечение АГД 5 лет (n = 31)
Т-лимфоциты ($CD3^+$), %	33,41 ± 1,24	29,16 ± 0,13*[1]	26,76 ± 0,34*[1]
Т-хелперы ($CD4^+$), %	21,7 ± 1,24	17,13 ± 0,15*	16,42 ± 0,31*
Т-супрессоры ($CD8^+$),%	12,3± 0,24	11,13 ± 0,15	12,18 ± 0,10
Плазматические клетки ($CD22^+$), %	24,7 ± 1,47	16,3 ± 1,04*	17,43 ± 0,31*
Дендритные клетки ($CD21^+$), %	5,11± 0,12	4,21± 0,04*[1]	4,73± 0,01*[1]

*- $p<0,05$ –достоверность различий по сравнению с исходными данными (t- критерий Стьюдента для зависимых групп);

*[1]- $p<0,05$ –(критерий Вилкоксона для парных сравнений)

Уменьшение воспалительной реакции в собственной пластинке тонкой кишки при лечении больных ГЦ характеризуется нормализацией содержания иммунокомпетентных клеток различных субпопуляций. Выявлено снижение количества Т- лимфоцитов, преимущественно Т– хелперов, а также плазматических и дендритных клеток.

В группе сравнения, включающей больных с СРК, в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки изучались Т- лимфоциты, плазматические и дендритные клетки.

Установлено, что у больных ГЦ показатели клеточного иммунитета как мукозального, так и общего, оцениваемого по данным периферической крови, зависели от эффективности лечения (табл. 17).

Таблица 17

Влияние лечения на содержание иммунокомпетентных клеток в периферической крови больных ГЦ

Показатели	Контрольная группа	Эффективность лечения ГЦ		
		1 гр АГД 1 год	2 гр Преднизолон +АГД 1 год	3 гр АГД 5 лет
Лейкоциты, кл/мкл	5,3±0,43	5,550±0,75	5,53±0,45	5,65±0,6
Лимфоциты кл/мкл	1,7±0,3	1,816±0,12	1,631±0,3	1,672±0,18
Лимфоциты %	36±2,4	32,2±2,6	27,7±2,6*	31,25±2,2*
$CD3^+$, %	55,6±4,1	69,3±4,05*	43,8±1,85*	67,0±3,5
$CD4^+$, %	39,2±2,3	44,0±1,2*$_1$	35,14±3,9*$_1$	38,3±4,84
$CD8^+$, %	16,4±1,2	16,2±2,3	16,57±1,2	18,2±3,8
$CD20^+$, %	17,4±1,2	17,3±2,1	17,4±1,5	19,2±39*$_1$
CD4/CD8	2,3±0.2	2,7±0,1*	2,1±0,1	2,09±0,2

*- $p<0,05$ –достоверность различий при сравнении групп с нормой (t- критерий Стьюдента для зависимых групп);

*$_1$- $p<0,05$ (критерий Вилкоксона для парных сравнений)

Использование в комплексном лечении короткого курса преднизолона способствовало нормализации количества лейкоцитов, лимфоцитов, со снижением доли Т-лимфоцитов и их субпопуляции с хелперной активностью. Количество Т-супрессоров было стабильным в пределах показателей нормы. Установившийся дисбаланс со снижением индекса иммунорегуляции до 2,1±0,1 свидетельствует о снижении аутоиммунных процессов при лечении преднизолоном, способствующих уменьшению выработки аутоантител.

Сравнительная характеристика выработки антитканевых антител при АГД выявила нормализацию иммунного ответа и снижение выработки интерлейкинов (табл. 18).

Таблица 18

Изменения содержания цитокинов при лечении больных ГЦ

Цитокины (пг/мл)	Контрольная группа (n=27) (M±m)	Глютенчувствительная целиакия			
		До лечения (n=112) (M±m)	АГД – 1 год (n=81) (M±m)	Преднизолон + АГД (n=31) (M±m)	АГД – 5 лет (n=112) (M±m)
ИЛ -1β	25,9 ±5,7	117,6±19,8*	45,3 ±14,8*$_1$	28,9±4,6	44,6±17,4*$_1$
ФНО-α	39,8±6,5	162,8±19,6*	53,6±5,7*	34,1±3,1	48,9±6,7*
ИЛ-6	16,3±3,2	36,7±5,5*	15,7±3,2	16,9±4,2	8,6±13,5
ИЛ -4	41,3±11,2	244,4±38,6*	218,5±21;6*	56,2±5,7*$_1$	93,8±20,3*$_1$

*- p<0,05 –достоверность различий при сравнении групп с контролем;

*$_1$- p<0,05 (критерий Вилкоксона для парных сравнений)

Лечение с соблюдением аглютеновой диеты способствовало улучшению клинических, морфологических и иммунологических показателей Концентрация ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6 снижалась до нормальных показателей. Содержание ИЛ-4 оставалось высоким (218,5±21,6 пг/мл). Различная степень нормализации показателей гуморального и клеточного иммунитета в процессе лечения больных ГЦ позволяет прогнозировать реабилитацию или развитие патологического процесса. Выявление антител IgG на глиадин на фоне лечения свидетельствует о формировании иммунного ответа, который сохраняется длительное время в результате функциональной активности образовавшихся клеток «памяти».

Характеристика алгоритма оценки иммунного статуса у больных для диагностики, лечения и прогноза ГЦ.

На основе изучения гуморального и клеточного иммунитета у больных ГЦ мы разработали алгоритм диагностики этого заболевания. Согласно алгоритму (рис.3) положительные показатели АГА IgA и IgG определяли изучение АТ тТГ IgA и IgG и ЭМА IgA и проведение исследования слизистой оболочки тонкой кишки Уровень антител служит контролем за соблюдением аглютеновой диеты. Снижение концентрации специфичных для ГЦ антител при эффективном лечении является подтверждением диагноза.

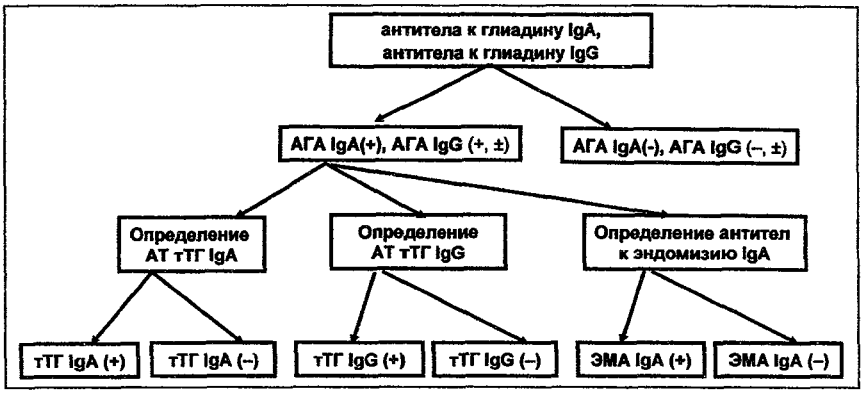


Рис.3. Алгоритм серологической диагностики глютенчувствительной целиакии взрослых

Определяемые при ГЦ АТ к глиадину двух классах иммуноглобулинов (IgA и IgG), отражают особенности длительного течения процессов, происходящих в лимфоидной ткани слизистой оболочки тонкой кишки. Выработка антител IgA и IgG связана с функцией плазматических клеток собственной пластинки тонкой кишки, 80% которых продуцируют только IgA и 20% – антитела IgG. Повышенный уровень АГА IgA и IgG у больных ГЦ соответствовал активности патологического процесса, что позволяет установить диагноз ГЦ и при выраженной клинической картине и при малосимптомном течении.

Изменения в слизистой оболочке тонкой кишки при ГЦ расценены как дистрофические и деструктивные. Для дистрофического процесса выявлены характерные нарушения базальной мембраны эпителия и снижение адгезии эпителиальных клеток. Базальная мембрана, содержащая коллаген, становится фрагментированной, что нарушает взаимосвязь эпителия с собственной пластинкой. В строме собственной пластинки, включающей коллагеновые волокна и соединительнотканные структуры, появляются очаги деструкции. Выработка антител к тканевой трансглютаминазе и эндомизию в сочетании со структурными изменениями отражают глубину вовлечения метаболических путей в аутоиммунный процесс у больных ГЦ.

Основой гуморальных иммунных реакций является состояние клеточного иммунитета, характеризующегося увеличенным

содержанием основных популяций иммунокомпетентных клеток с наибольшим увеличением количества плазматических клеток.

Проведенное исследование показало, что у больных ГЦ имеется прямая зависимость нарастания уровня концентрации антител к глиадину и к тканевой трансглютаминазе с интенсивностью местной иммунной реакции и деструктивным процессом в слизистой оболочке тонкой кишки. При увеличении лимфоцитарно-пламоцитарной инфильтрации и деструктивных изменениях в строме слизистой оболочки тонкой кишки прогрессивно повышалась концентрация АТ к глиадину, тТГ и ЭМА IgA в зависимости от степени нарушенного всасывания. Выраженное локальное иммунное воспаление способствует усиленному распознаванию антигенов, что имеет важное значение в патогенезе ГЦ. Высокая частота выявления АГА IgG при нарушении аглютеновой диеты подтверждает важнейшее значение глиадина в активации иммунокомпетентных клеток, вызывающих в короткие сроки выработку антител.

ВЫВОДЫ

1. Иммунные реакции при впервые выявленной глютенчувствительной целиакии (ГЦ) реализуются усиленной выработкой антител к растительному белку – глиадину и аутологичным тканевым антигенам. Концентрация антител к глиадину (АГА) IgA класса повышена у 95,5% больных, IgG АГА – у 75,5% Установлена корреляция содержания антител с течением целиакии, связанной с синдромом нарушенного всасывания. При тяжелом течении ГЦ СНВ III степени высокие уровни IgA АГА выявлены у 100% больных, а IgG АГА – у 93,5%. При средней степени тяжести ГЦ СНВ II увеличение концентрации встречалось у 95,2%, а IgG АГА – у 76,1%. При легкой форме течения ГЦ СНВ I повышение IgA АГА менее выражено у 91,3% больных, а IgG АГА – у 61,5%. Увеличение содержания АГА IgA и IgG определяет выраженность иммунного ответа на глиадин у больных ГЦ и обусловлено степенью тяжести клинического течения ГЦ.
2. ГЦ сопровождается выработкой антител к тканевой трансглютаминазе (АТ тТГ) IgA у 85,7% больных и IgG АТ тТГ – у 76,8%. При тяжелой форме течения СНВ III у 90,3% больных было высокое содержание IgA АТ тТГ и менее выраженное у 93,5% – IgG АТ тТГ. При средней степени тяжести СНВ II умеренное повышение

IgA АТ тТГ определялось у 88,0%, а IgG АТ тТГ – у 78,5% больных ГЦ. При легком течении ГЦ СНВ I установлен минимальный уровень IgA АТ тТГ у 79,4% больных и у 61,5% – IgG АТ тТГ. Антитела к тТГ характеризуют развитие иммунного ответа с аутоиммунным компонентом и отражают динамику патологического процесса, выраженность которого имеет важное диагностическое значение при ГЦ.

3. При ГЦ выявлено повышение антител IgA к коллагенсодержащим тканевым структурам (ЭМА и АРА). При тяжелом течении ГЦ СНВ III у 92,8% больных повышена концентрация ЭМА и у 87,5% – АРА. При средней степени тяжести СНВ II уровень ЭМА была менее высокий (1:40) – у 97,6% и АРА (1:40 -1:80) – у 71,4% больных. При легком течении с СНВ I у 18,1% ЭМА и у 29,3% АРА определялись в низкой концентрации (1:20). Увеличение частоты ЭМА и АРА подтверждает важное их значение в диагностике ГЦ, а повышенные показатели содержания свидетельствуют о нарастании аутоиммунного процесса, усугубляющего течение заболевания.
4. Высокая частота обнаружения АГА при ГЦ СНВ I способствует диагностике ранних форм заболевания. Комплексная оценка концентрации АГА и АТ тТГ классов IgA и IgG свидетельствует об усиленном иммунном ответе и подтверждает важнейшее их значение в диагностике ГЦ в сочетании с ЭМА IgA и АРА IgA.
5. Выработка антител к коллагенсодержащим тканевым структурам, свидетельствующих об аутоиммунных нарушениях, коррелирует с нарастанием уровня молекулярного коллагена IV типа, входящего в состав эндомизия. Увеличение концентрации сывороточного коллагена IV типа находится в зависимости от течения ГЦ. При тяжелой форме ГЦ СНВ III, при среднем течении болезни с СНВ II и легком – с СНВ I выявлено существенное повышение уровня молекулярного коллагена IV типа (соответственно от 372,2±19,8; 329,2±23,6 и 110,7±10,4 нг/мл). Обнаруженный в крови молекулярный коллаген IV типа отражает разрушение тканевых структур при ГЦ.
6. При ГЦ усилен местный клеточный иммунитет: в слизистой оболочке тонкой кишки увеличено количество цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) в эпителии, Т – хелперов ($CD3^+CD4^+$) и плазматических клеток ($CD22^+$) в собственной пластинке. Выраженное локальное воспаление характеризуется перераспределением субпопуляций иммунокомпетентных клеток с

увеличением индекса иммунорегуляции, что способствует усиленному иммунному ответу.

7. Повышение содержания сывороточных провоспалительных цитокинов при ГЦ имело разную степень выраженности, зависящую от тяжести течения заболевания. При типичном течении уровень ИЛ-1β увеличен в 7,6 раза, ИЛ-6 – в 5,5 раза, ФНО-α – в 9,8 раза. В 8,5 раза повышено содержание ИЛ-4 – фактора стимулирующего пролиферацию В-лимфоцитов. Доказательством усиленного клеточного и гуморального иммунного ответа при ГЦ является повышение уровня ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-4, совместное действие которых коррелирует с выработкой антител различной специфичности.
8. Эффективность лечения больных ГЦ подтверждается уменьшением концентрации IgA АГА, IgA АТ тТГ и IgA ЭМА. Соблюдение аглютеновой диеты в течение 1 года способствует снижению уровня АГА – у 51,3%, АТ тТГ у 77,1% и ЭМА – у 78% больных. Соблюдение аглютеновой диеты более 5 лет обеспечивает нормализацию уровня антител АГА- у 77,7%, тТГ у 85,8% и ЭМА – у 85% больных.
9. Нарушение аглютеновой диеты приводит к увеличению у 87,4% концентрации АГА IgG и у 48,2% АГА IgA. Высокая частота выявления АГА IgG при нарушении аглютеновой диеты у больных ГЦ определяет контроль за возможностью попадания глиадина в организм и развитием специфической сенсибилизации организма.
10. Ранняя диагностика различных форм ГЦ и прогнозирование течения заболевания основаны на сочетанном использовании показателей иммунного статуса с увеличением концентрации специфических антител – АГА IgA, АГА IgG, тТГ IgA и тТГ IgG и ЭМА IgA и изменения содержания цитокинов.
11. Повышенный уровень антител к собственным тканям, появление коллагена IV типа в сыворотке крови свидетельствуют об аутоиммунном характере патологического процесса при ГЦ и обосновывают необходимость терапии глюкокортикоидами при типичном тяжелом течении. Повышенная активность клеточного иммунитета отражает процессы локального иммунного воспаления, имеющего патогенетическое значение при ГЦ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики ГЦ рекомендуется определение в сыворотке крови АГА и АТ тТГ в IgA и IgG.
2. При иммунологическом обследование больных с анемией неясного генеза необходимо включать определение АГА и АТ тТГ двух классах иммуноглобулинов IgA и IgG, ЭМА и АРА IgA для диагностики или исключения ГЦ.
3. Выявление в клинической практике повышенных уровней одного из классов специфических антител: АТ тТГ, ЭМА, АГА и АРА является показанием к проведению энтеробиопсии для ранней диагностики ГЦ.
4 Для контроля за лечением и тщательностью соблюдения АГД рекомендуется определение АГА и АТ тТГ в IgA и IgG.
5. Для определения прогноза заболевания целесообразно определение в сыворотке крови больных ГЦ содержания коллагена IV типа и уровня активности ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-4.
6. При создании образовательных программ для врачей – гастроэнтерологов с целью диагностики ГЦ необходимо рекомендовать использование серологических реакций, выявляющих антитела к тканевой трансглютаминазе, к глиадину и к эндомизию

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гудкова Р.Б. Метод угнетения прилипания макрофагов у больных с хроническими заболеваниями тонкой кишки // Лабораторное дело. – 1983. – №2. – С. 29-31.
2. Екисенина Н.И., Гудкова Р.Б., Чантурия Ж.А., Курочкина О.К. Клиническое значение изучения иммунитета при хронических заболеваниях тонкой кишки // Материалы Республиканской научной конференции гастроэнтерологов при участии Всесоюзного научного общества гастроэнтерологов «Гастроэнтерология –83, Вильнюс». –1983. – С. 20-22.
3. Гудкова Р.Б., Екисенина Н.И., Курочкина О.К. Функциональная характеристика Т-лимфоцитов больных хроническими заболеваниями тонкой кишки / В кн. «Вопросы иммунологии при заболеваниях органов пищеварения». Ред. академик АМН СССР Логинов А.С. –М.; Москва. – 1983. – С. 68-71.

4. Логинов А.С., Екисенина Н.И., Крумс Л.М., Сиваш Э.С., Курочкина О.К., Гудкова Р.Б. Диагностика и лечение хронических заболеваний тонкой кишки // Методические рекомендации МЗ СССР (для врачей терапевтов и гастроэнтерологов). – М.– 1984. – 48 с.
5. Екисенина Н.И., Сиваш Э.С., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б., Курочкина О.К., Чантурия Ж.А. Дифференциальная диагностика заболеваний тонкой кишки // Советская медицина. – 1986. – №5. – С.39-42.
6. Гудкова Р.Б., Екисенина Н.И., Курочкина О.К., Чантурия Ж А. Влияние аглютеновой диеты на показатели клеточного иммунитета у больных целиакией взрослых // Вопросы питания. – 1988. – №1. – С.10-12.
7 Гудкова Р.Б., Потапова В.Б., Логинов А.С. Межклеточные контакты иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке // Иммунология. – 1990. – №3. – С. 26-30.
8. Логинов А.С., Потапова В.Б., Гудкова Р.Б. Ультраструктурная характеристика ауторозеткообразования in vivo // Бюл. эксперимент. биол. и мед. – 1990. – №2. –С.196-198.
9. Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Гудкова Р.Б., Чантурия Ж.А. Общая вариабельная иммунологическая недостаточность с синдромом нарушенного всасывания: итоги динамического наблюдения больных // Клиническая медицина. – 1990 –№5. – С.90-94.
10. Логинов А.С., Потапова В.Б., Гудкова Р.Б. Макрофаги слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при его хронических заболеваниях / В кн.: «Система мононуклеарных фагоцитов в нормальных и патологических условиях». Всесоюзный симпозиум с участием зарубежных ученых. Новосибирск, СО АМН СССР. – 1990. –С.78.
11. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Екисенина Н.И., Гудкова Р.Б., Сиваш Э.С., Фирсова Л.Д. Диагностика и лечение глютеновой энтеропатии (целиакии) / Методические рекомендации. МЗ РФ. Москва. – 1992 . –28 с.
12. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Екисенина Н.И., Гудкова Р.Б., Сиваш Э.С., Чикунова Б.З. Глютеновая энтеропатия // Тер. архив. –1992. –№2. –С. 69-74.
13. Parfenov A.I., Krums L.M., Ekisenina N.I., Gudkova R.B., Sivash E.S., Chikunova B.Z. Gluten Enteropathy // Soviet Archives of Medicine. –1992. –Vol. 64. – №1. –P.68-72.

14. Логинов А.С., Гудкова Р.Б., Потапова В.Б. Цитотоксический эффект лимфоцитов в слизистой оболочке // Иммунология. – 1992. –№2. –С.11-14.
15. Гудкова Р.Б., Потапова В.Б., Логинов А.С., Парфенов А.И., Полева Н.И. Изменения местного иммунитета при патологии кишечника // Материалы I съезда иммунологов России. Новосибирск. – 1992. –С.123.
16 Потапова В.Б., Гудкова Р.Б., Логинов А.С., Парфенов А.И. Структурно- функциональная гетерогенность межэпителиальных лимфоцитов тонкой кишки при патологии // Материалы I съезда иммунологов России. Новосибирск. – 1992. –С. 378.
17. Потапова В.Б., Гудкова Р.Б., Логинов А.С Активация макрофагов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта при патологии // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол –1993 – том II. –№3. –С.53-57.
18. Логинов А.С., Парфенов А.И., Гудкова Р.Б., Чантурия Ж.А , Городинская В С. Диагностика и лечение поражений кишечника при общей вариабельной гипогаммаглобулинемии / Метод. рекомендации. МЗ РФ. – М. – 1994, –24 с.
19. Гудкова Р.Б., Крумс Л.М , Жукова С.Г Иммунологические методы диагностики глютеновой энтеропатии // Материалы Пленума Научного общества гастроэнтерологов России. – Ростов-на-Дону – 1995 –С.21.
20. Гудкова Р.Б., Жукова С.Г., Парфенов А.И., Логинов А.С Значение антител к пищевым антигенам в диагностике глютеновой энтеропатии // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1998. –№2. –С.12-17.
21. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Жукова С.Г., Гудкова Р.Б. Клиническое значение оценки иммунологического статуса больных глютеновой энтеропатией // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. –1997.–Т.VII. – № 2. – С.37-41.
22. Гудкова Р.Б., Полева Н.И., Екисенина Н.И., Зеленикин С.А Особенности иммунодефицитных состояний при некоторых заболеваниях тонкой кишки //Росс. гастроэнтерол. журн. –1997. -№4. –С.85.
23. Гудкова Р.Б , Крумс Л.М., Жукова С.Г., Парфенов А.И Иммунологические методы диагностики глютеновой энтеропатии // Росс. гастроэнтерол. журн – 1998. –№2. –С.78.

24. Гудкова Р.Б., Потапова В.Б. Состояние местного иммунитета при глютеновой энтеропатии // Росс. гастроэнтерол. журн. – 1998. –№4. –С.71.
25. Гудкова Р.Б., Крумс Л.М. Значение определения антител в диагностике глютеновой энтеропатии // Росс. гастроэнтерол. журн. –1998. –№4. –С.72.
26. Жукова С.Г., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б., Сиваш Э.С. Проблема диагностики глютеновой энтеропатии // Росс. гастроэнтерол журн. –1998. –№4. –С.73.
27. Логинов А.С., Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Крумс Л.М, Гудкова Р.Б., Потапова В.Б. Глютеновая энтеропатия // Метод. рекомендации МЗ РФ. – Москва. –1998. –28 с.
28. Гудкова Р.Б., Потапова В.Б., Жукова С.Г. Состояние местного иммунитета при глютеновой энтеропатии // Росс. гастроэнтерол. журн. –1999. –№ 2. –С. 63.
29. Потапова В Б., Гудкова Р.Б. Ультраструктурные особенности изменений слизистой оболочки тонкой кишки при глютеновой энтеропатии и иммунный ответ //Росс. гастроэнтерол. журн. – 1999. –№2. –С.109.
30 Гудкова Р.Б , Потапова В.Б. Деструкция соединительной ткани слизистой оболочки кишки при хроническом активном язвенном колите и антитела к тканевым антигенам // Росс. гастроэнтерол журн –2000. –№4. –С.141-142.
31. Гудкова Р.Б., Жукова С Г., Крумс Л.М. Сывороточные цитокины при глютеновой энтеропатии // Росс. гастроэнтерол. журн. – 2001. –№2. –С.56.
32. Крумс Л.М., Жукова С.Г., Гудкова Р.Б. Целиакия у больных пожилого и старческого возраста // I Российский форум «Геронтотехнологии XX1 века». Москва. –2001. –С.16-17.
33. Гудкова Р.Б., Крумс Л М., Жукова С.Г. Соотношение цитокинов и выработка специфических антител при глютеновой энтеропатии // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. –2002. –№1. –С.128.
34. Потапова В.Б., Гудкова Р.Б. Ультраструктурные особенности изменений слизистой оболочки тонкой кишки при глютеновой энтеропатии и иммунный ответ // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. – 2002. –№1. –С.157.
35. Парфенов А.И., Гудкова Р.Б., Крумс Л.М. Поражение кишечника при общей вариабельной гипогаммаглобулинемии

(клиника, диагностика, лечение) // Медицинская иммунология. – 2002. –№2. –С.243-244.

36. Парфенов А.И., Жукова С.Г., Гудкова Р.Б., Крумс Л.М. Диагностика и оценка эффективности лечения глютеновой энтеропатии // Тер. архив. –2002. –№2. –С.27-31.
37. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б., Сиваш Э.С., Чикунова Б.З. Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. –2002. –№4. –С.88-93.
38. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И , Потапова В.Б., Чикунова Б. З., Быкова С.В. Антитела к эндомизию и тканевой трансглютаминазе при целиакии // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. –2003. –№1. –С.157 .
39. Потапова В.Б , Гудкова Р.Б. Изменения соединительно-тканных структур слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии.// Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. –2003. –№1. –С.237.
40. Гудкова Р.Б , Потапова В.Б. Иммунокомпетентные клетки слизистой оболочки тонкой кишки при ОВГГ // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. –2003 –№ 2-3. –С 176.
41. Парфенов А И., Гудкова Р.Б , Крумс Л М., Сабельникова Е.А. Частота целиакии у больных хронической диареей // Тер. архив. –2003. –№ 9 –С 55-60.
42. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И., Крумс Л.М. Показатели реабилитации больных глютеновой энтеропатией / I Международная конференция «Современные аспекты реабилитации в медицине». Армения – Россия. 2003. 23-25 октября Ереван. –2003. –С. 280.
43. Гудкова Р Б., Парфенов А.И., Царегородцева Т.М., Крумс Л.М., Чикунова Б.З. Диагностическое значение антител к тканевой трансглютаминазе и глиадину при целиакии. Материалы VII Всероссийского научного Форума с международным участием “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге”// Медицинская иммунология.. –2003. –т.5. –№ 3-5. –С.275.
44. Парфенов А.И., Потапова В.Б., Гудкова Р.Б.. Чикунова Б.З. Изменения соединительнотканных структур слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. –2003. –№ 2-3. –С.136.
45. Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Зеленикин С.А., Гудкова Р.Б., Чикунова Б.З. Целиакия у больных с хронической диареей // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. -2003. –№5. –С.145.

46. Гудкова Р.Б., Крумс Л.М., Потапова В.Б. Диагностическое значение антител к тканевой трансглютаминазе и глиадину при целиакии. // Медицинская иммунология. –2003. –№2 -3. –С.252.
47. Парфенов А.И., Гудкова Р.Б., Крумс Л.М. Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия как одна из проблем синдрома нарушенного всасывания // Аллергология и иммунология. - 2004. –т. 5. –№ 1. –С.171-172.
48. Гудкова Р.Б. Иммунологическая диагностика целиакии // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. –2004. –№1. –С.97-98.
49. Гудкова Р.Б., Крумс Л.М., Голованова Е.В., Потапова В.Б. Специфические антитела при различных формах течения целиакии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. –2004. –№2-3. –С.39
50. Потапова В.Б., Гудкова Р.Б., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. Ультраструктура лимфоцитов слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. –№2-3. –С.116.
51. Сабельникова Е.А., Парфенов А.И., Быкова С.В., Гудкова Р.Б., Мельников Н.А. Диагностика «скрытых» форм целиакии и сочетанных с ней заболеваний // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. –2004. –№2-3. –С.127
52. Гудкова Р.Б., Быкова С.В., Чикунова Б.З. Антитела к эндомизию и тканевой трансглютаминазе в диагностике целиакии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. –2004. –№2-3. –С.53.
53. Парфенов А И., Крумс Л.М., Сиваш Э.С., Гудкова Р.Б., Чикунова Б.З. Общая вариабельная гипогаммаглобулинемия // Тер. архив. -2004. –т.76. –С.54-57.
54. Сабельникова Е.А., Парфенов А.И., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б., Чикунова Б.З. Распространенность целиакии среди больных с хронической диареей // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. – 2004 –№3. –С.31-34.
55. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И. Серологическая диагностика целиакии // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. –2004. -№5. - С.67-70.
56. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И., Крумс Л.М., Потапова В.Б. Аутоиммунные реакции при целиакии // Медицинская иммунология. –2004. –т.6. –№ 3-5. –С.284-285.
57. Крумс Л.М., Лавров А.В., Сабельникова Е.А., Лаврова Т.Е., Гудкова Р.Б. Царегородцева Т.М., Парфенов А.И. Целиакия:

современные способы диагностики и терапии // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. – 2004. –№6. –С.64-71.

58. Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б. Целиакия – междисциплинарная проблема //Альманах «Гастроэнтерология – 2004». –Минск. –2004. –С.139 -144.
59. Гудкова Р.Б. Значение иммунодиагностики при целиакии / Тезисы V съезда научного общества гастроэнтерологов России и XXXII сессии ЦНИИГ. 3 -6 февраля, Москва- 2005.- М: Анахарсис. –2005. –С.441-442.
60. Гудкова Р.Б., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. Парфенов А.И Специфический иммунный ответ в диагностике целиакии среди больных с хронической диареей / В кн : «Актуальные вопросы гастроэнтерол. в терапии и хирургии». Выпуск 2. Рязань-Москва. –2005. –С.27-34.
61. Гудкова Р.Б., Потапова В.Б., Чикунова Б.З. Иммунные реакции в диагностике хронических заболеваний тонкой кишки // Гастроэнтерология Санкт – Петербурга. –2005. –№ 1-2 –С.М39, 136.
62. Гудкова Р Б., Парфенов А.И., Потапова В.Б., Крумс Л.М. Характеристика иммунного ответа при хронических заболеваниях тонкой кишки. II Международная конференция // «Современные аспекты реабилитации в медицине». Ереван. – 2005. –С.81.
63. Крумс Л.М., Гудкова Р.Б., Чикунова Б.З., Сиваш Э.С. Синдром нарушенного всасывания – от синдрома к диагнозу / Тезисы V съезда научного общества гастроэнтерологов России и XXXII сессия ЦНИИГ 3 -6 февраля, Москва - 2005.- М: Анахарсис. – 2005. –С.456-457.
64. Потапова В.Б., Гудкова Р.Б., Крумс Л.М., Ульянова В.В. Структурные нарушения в эпителии тонкой кишки и иммунный ответ при целиакии / Тезисы V съезда научного общества гастроэнтерологов России и XXXII сессии ЦНИИГ. 3 -6 февраля, Москва- 2005.- М: Анахарсис. –2005. –С.479-480.
65. Гудкова Р.Б. Использование грелина для оценки лечения целиакии //Материалы I Всероссийского Съезда диетологов и нутрициологов. М. –2006. –С.47.
66. Парфенов А.И. Крумс Л.М., Сабельникова Е.А.Гудкова Р.Б., Сиваш Э.С., Потапова В.Б., Чикунова Б.З. « Глютеновая энтеропатия – междисциплинарная патология» / Методические рекомендации. – Москва. –2006. –23 с.

67. Гудкова Р.Б., Крумс Л.М., Парфенов А.И., Полева Н.И. Грелин: первый опыт исследования в клинике (регуляторный гормон грелин) // Тезисы VI съезда научного общества гастроэнтерологов России. М. «Анахарсис». – 2006. –С.152.
68. Гудкова Р.Б., Потапова В.Б. Иммунные и структурные нарушения при целиакии. // Тезисы VI съезда научного общества гастроэнтерологов России. М. «Анахарсис». –2006. – С.153.
69. Нейман К.П., Гудкова Р.Б., Голованова Е.В., Чикунова Б.З., Парфенов А.И. Взаимосвязь глютенчувствительной целиакии и аутоиммунных заболеваний печени / Тезисы VI съезда научного общества гастроэнтерологов России. М. «Анахарсис». – 2006. – С.169.
70. Сабельникова Е.А., Полева Н.И., Гудкова Р.Б. Железодефицитная анемия – типичный симптом целиакии / Тезисы VI съезда научного общества гастроэнтерологов России. М. «Анахарсис». – 2006. –С.179.
71. Гудкова Р.Б., Потапова В.Б., Крумс Л.М. Микрофлора в слизистой оболочке тонкой кишки при целиакии. Материалы 8-ого Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2006» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. –2006. –№ 1-2. –С.М40.
72. Крумс Л.М., Гудкова Р.Б., Чикунова Б.З. Диагностика болезней тонкой кишки. Материалы 8-ого Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2006» // Гастроэнтерология Санкт –Петербурга. –2006. –№ 1-2. – С.М78.
73. Гудкова Р.Б., Потапова В.Б. Динамика иммунитета и структурных нарушений при целиакии. Материалы X Всероссийского научного форума с международным участием «Дни иммунологии в Санкт–Петербурге 2006» // Медицинская иммунология. –2006. –№2-3. –С.221-222.
74. Гудкова Р.Б., Крумс Л.М., Парфенов А.И., Полева Н.И., Потапова В.Б. Грелин и его роль в хронизации заболеваний тонкой кишки // Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. –2006. – №5. –С.29-35.
75. Крумс Л.М., Сабельникова Е.А., Гудкова Р.Б. Целиакия у больных пожилого и старческого возраста // Клин. геронтол. – 2006. –№ 9. –С.32-33.

76. Гудкова Р.Б., Парфенов А.И., Потапова В.Б., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. Нарушения метаболизма коллагена 4 типа при целиакии / В кн.: Тезисы докладов 7 съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 20-23 марта 2007, Москва. Приложение №1 к журн. Эксперимен. и клин. гастроэнтерол.– 2007. – С.284-285.
77. Гудкова Р.Б. Специфичность показателей иммунного статуса при глютенчувствительной целиакии / В кн.: Тезисы докладов 7 съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 20-23 марта 2007, Москва. Приложение №1 к журн. Эксперимен. и клин. гастроэнтерол.– 2007. – С.285-286.
78. Сабельникова. Е. А., Крумс. Л. М., Парфенов. А И., Полева. Н. И., Гудкова. Р. Б., Хомерики С. Г. Хроническая диарея и внекишечные манифестации при целиакии / В кн.: Тезисы докладов 7 съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 20-23 марта 2007, Москва. Приложение №1 к журн. Эксперимен. и клин гастроэнтерол.– 2007. –С.306-307.
79. Царегородцева Т.М., Гудкова Р.Б., Серова Т.И., Парфенов А.И. Гетерологичные и аутологичные антитела при целиакии / В кн.: Тезисы докладов 7 съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 20-23 марта 2007, Москва. Приложение №1 к журн. Эксперимен. и клин. гастроэнтерол. – 2007. –С.316-317.
80. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Гудкова Р Б. Глютенчувствительная целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний// Тер. архив.–2007. –№2. –С.5-11.

Список изобретений

1. Патент SU 1343358 A1 Государственный Комитет СССР по делам изобретений и открытий.

Способ диагностики целиакии. / Логинов А.С., Гудкова Р.Б., Екисенина Н.И., Царегородцева Т.М.; заявитель и патентообладатель – Центральный научно – исследовательский институт гастроэнтерологии. – № 4000094 / 28 – 14; от 07.10.87. Бюл. №37. -5 с.

2. Патент № 2293331, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений Российской Федерации.

Способ определения эффективности лечения целиакии / Лазебник Л.Б., Парфенов А.И., Гудкова Р Б., Потапова В.Б., Крумс Л.М., Лычкова А. Э.; заявитель и патентообладатель – Центральный научно – исследовательский институт гастроэнтерологии. Заявка № 2005133825. Приоритет изобретения 02 ноября 2005 г.

3. Патент № 2293989, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений Российской Федерации

Способ диагностики глютеновой энтеропатии / Лазебник Л.Б., Гудкова Р Б, Парфенов А.И., Потапова В.Б, Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Лычкова А. Э.; заявитель и патентообладатель – Центральный научно - исследовательский институт гастроэнтерологии Заявка № 2005121695. Приоритет изобретения 12 июля 2005 г

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген
АГА – антиглиадиновые АТ
АГД – аглютеновая диета
АПК – антиген –представляющие клетки
АРА – антиретикулиновые АТ
АТ – антитела
ГКГС – главный комплекс гистосовместимости
ГЦ – глютенчувствительная целиакия
ДК – дендритная клетка
ЕКК – естественные клетки киллеры
ИЛ – интерлейкины
ИКК – иммунокомпетентные клетки
ЛПС – липополисахарид
Лф – лимфоцит
Мф – макрофаг
МЭЛ – межэпителиальный лимфоцит
СНВ – синдром нарушенного всасывания
СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки
тТГ – тканевая трансглютаминаза
ФНО α – фактор некроза опухолей -альфа
ЭМА – антиэндомизиальные АТ
CD3+ – Т-лимфоциты
CD4+ – Т-хелперы
CD8+ – Т-супрессоры
CD20+ – В-лимфоциты
HLA – (human leukocyte antigens), главный комплекс гистосовместимости
IgA – иммуноглобулин класса А
IgG – иммуноглобулин класса G
Тх-1 – Т-хелперы 1 типа
Тх-2 – Т-хелперы 2 типа

ООО «Тильзит-полиграф»
234-61-60, 8-916-232-80-30
Заказ 05.09.2007
Тираж 100 экз