

Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией

Ю.А. Дмитриева^{1✉},
e-mail: jadmitrieva@mail.ru
Е.А. Рославцева²

В.А. Курьянинова³
И.Н. Захарова¹
Т.Э. Боровик²

Е.Н. Касаткина¹
Л.Я. Климов³
А.В. Иванова³

Е.Р. Радченко⁴
О.В. Шулешко⁴

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

³ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

⁴ Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Введение. Целиакия является генетически детерминированным заболеванием, ассоциированным с генами HLA-DQ2 и DQ8. По европейским данным, указанные аллели выявляются более чем у 95% больных. Результаты ранее проведенных исследований в различных регионах Российской Федерации и союзных республиках продемонстрировали более низкую частоту выявления HLA-DQ2/DQ8 у детей с целиакией (60–80%). Эти данные послужили основанием для дискуссии в отношении региональных генетических особенностей и потенциальной возможности развития заболевания у существенной доли пациентов в отсутствие DQ2/DQ8 аллелей.

Методы. Проведено генетическое обследование 275 детей с целиакией. По результатам исследования пациенты были распределены на группы генетического риска.

Результаты. HLA-DQ2/DQ8-аллели были выявлены у 274 детей (99,6%), при этом у 86,9% пациентов в генотипе была определена молекула DQ2, у 12,7% – молекула DQ8. Среди 239 DQ2-положительных пациентов 33,5% были DQ2-гомозиготными. Остальные DQ2-положительные пациенты имели следующее распределение аллелей HLA-DR-DQ: DR3-DQ2/DR5-DQ7 – 8,7%, DR7-DQ2/DR5-DQ7 – 13,4%, DR3-DQ2/DRx-DQx – 22,2%, DR7-DQ2/DRx-DQx – 2,2%. У пяти детей была определена неполная молекула DQ2, представленная аллелем DQA1*0501, при этом у четырех пациентов DQA1*0501 был связан с аллелем DQB1*0301 с формированием молекулы DR5-DQ7. Мы обнаружили аллели высокого и существенного риска в 29,1% и 22,2% случаев, а аллели умеренного и низкого риска – в 27,3% и 21,4% случаев соответственно.

Выводы: У российских детей с целиакией распространенность аллелей HLA-DQ2/DQ8 соответствует европейским данным. Низкая частота выявления молекул HLA-DQ2/DQ8 у российских больных целиакией, о которой сообщалось ранее, может быть обусловлена особенностями подхода к диагностике заболевания, не соответствующими современным российским и международным рекомендациям.

Ключевые слова: целиакия, дети, главный комплекс гистосовместимости, HLA-DR-DQ-гаплотип, HLA-DQ2/DQ8, эффект дозы гена, генетический риск

Для цитирования: Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Курьянинова В.А., Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Касаткина Е.Н., Климов Л.Я., Иванова А.В., Радченко Е.Р., Шулешко О.В. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией. *Медицинский совет.* 2020;(10):74–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Structure of the HLA-DR-DQ-genotype in children with coeliac disease

Yulia A. Dmitrieva^{1✉},
e-mail: jadmitrieva@mail.ru
Elena A. Roslavl'tseva²

Victoriya A. Kuryaninova³
Irina N. Zakharova¹
Tatyana E. Borovik²

Elena N. Kasatkina¹
Leonid Ya. Klimov³
Alla V. Ivanova³

Elena R. Radchenko⁴
Oksana V. Shuleshko⁴

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² National Medical Child Health Study Centre; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

⁴ Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Introduction. Coeliac disease is a genetically determined disease associated with the HLA-DQ2 and DQ8 genes. According to European data, these alleles are detected in more than 95% of patients. The results of earlier studies in various regions of the Russian Federation and the constituent republics have shown a lower incidence of HLA-DQ2/DQ8 in children with coeliac disease (60–80%). These data served as a basis for discussion about regional genetic features and the potential for disease development in a significant proportion of patients without DQ2/DQ8 alleles.

Methods. Genetic screening was conducted on 275 children with coeliac disease. According to the results of the study, the patients were assigned to genetic risk groups.

Results. HLA-DQ2/DQ8-alleles were detected in 274 children (99.6%), with 86.9% of patients having DQ2 molecule in genotype and 12.7% having DQ8 molecule. Among 239 DQ2-positive patients, 33.5% were DQ2 homozygous. The remaining DQ2-positive patients had the following HLA-DR-DQ allele distribution: DR3-DQ2/DR5-DQ7 – 8.7%, DR7-DQ2/DR5-DQ7 – 13.4%, DR3-DQ2/DRx-DQx – 22.2%, DR7-DQ2/DRx-DQx – 2.2%. In five children the incomplete DQ2 molecule was determined, represented by DQA1*0501 allele, while in four patients DQA1*501 was associated with DQB1*0301 allele forming DR5-DQ7 molecule. We found high and significant risk alleles in 29.1% and 22.2% of cases, while moderate and low risk alleles were found in 27.3% and 21.4% of cases respectively.

Conclusions: In Russian children with coeliac disease the prevalence of HLA-DQ2/DQ8 alleles corresponds to European data. Low detection frequency of HLA-DQ2/DQ8 molecules in Russian coeliac patients, which was reported earlier, may be due to peculiarities of the approach to the disease diagnostics, which do not correspond to modern Russian and international recommendations.

Keywords: coeliac disease, children, main histocompatibility complex, HLA-DR-DQ haplotype, HLA-DQ2/DQ8, gene-dosage effect, genetic risk

For citation: Dmitriyeva Yu.A., Roslavtseva E.A., Kur'yaninova V.A., Zakharova I.N., Borovik T.E., Kasatkina E.N., Klimov L.Ya., Ivanova A.V., Radchenko E.R., Shuleshko O.V. Structure of the HLA-DR-DQ-genotype in children with coeliac disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):74–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

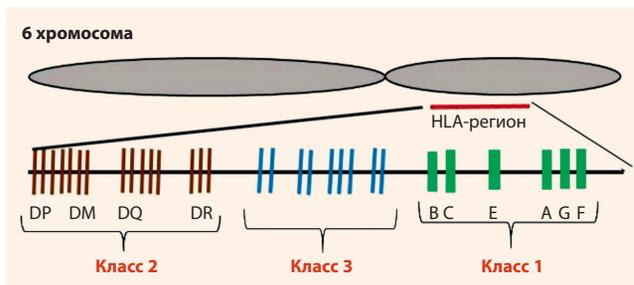
В настоящее время целиакию рассматривают как системное иммуноопосредованное заболевание, возникающее вследствие употребления глютена или соответствующих проламинов у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся наличием разнообразных глютен-зависимых симптомов, повышением в сыворотке уровня специфических антител (антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию), наличием HLA-DQ2- или HLA-DQ8-гаплотипов и энтеропатии [1]. Данное определение, предложенное Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), подчеркивает факт того, что целиакия является генетически-детерминированным заболеванием, в патогенезе которого ведущую роль играют гены, входящие в главный комплекс гистосовместимости человека. У человека данный комплекс носит также название HLA (Human Leukocyte Antigen complex).

Главный комплекс гистосовместимости представляет собой группу генов и кодируемых ими антигенов (молекул) клеточной поверхности, которые играют важнейшую роль в распознавании чужеродных белков и развитии иммунного ответа. HLA располагается на коротком плече 6-й хромосомы, занимая регион размером 4Mb (около тысячи пар оснований), и содержит более 200 генов. Основная функция системы HLA заключается в регуляции иммунного ответа путем генетического контроля взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма. Некоторые исследователи называют антигены главного комплекса гистосовместимости «иммунным паспортом, группой белой крови», с помощью которого иммунная система способна различать «свое» и «чужое». Индивидуальный набор и свойства молекул HLA во многом определяют силу иммунного ответа конкретного человека на конкретный антиген [2, 3].

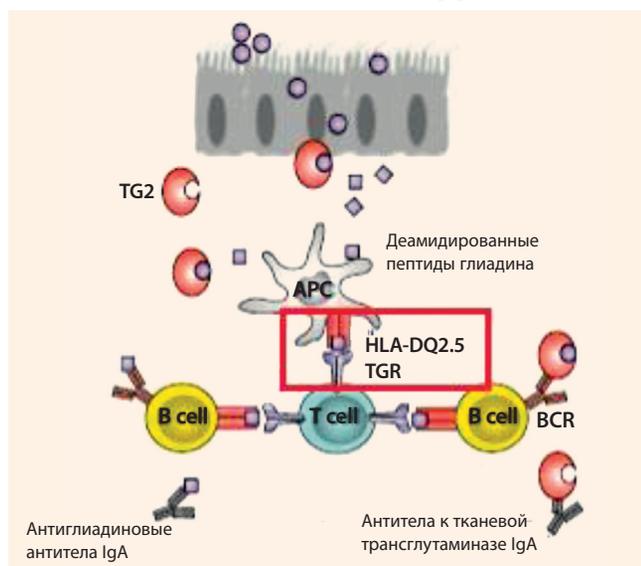
Схематическое строение главного комплекса гистосовместимости человека отображено на рис. 1.

Установлено, что гены HLA представлены 3 классами; аналогичным образом сгруппированы и антигены (молекулы), кодируемые этими генами. В патогенезе целиакии участвуют гены локуса DQ в составе HLA II класса, в частности гены DQ2 и DQ8 [4]. Следует отметить, что в структуре HLA II класса гены локуса DQ находятся в тесной связи с генами DR, что определяет возможность их сцепленного наследования и совместного определения при использовании стандартных антител (например, DR3-DQ2) [5]. Антигены (молекулы), кодируемые HLA-DQ2/DQ8, экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток и представляют собой гетеродимеры – белки, состоящие из двух цепей (альфа и бета) [3]. Роль данных молекул в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе презентации пептидов глиадина CD4+ лимфоцитам. Активированные CD4+ клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , IL10, IL15, IL21), повреждающие энтероциты, а также стимулируют β -лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и структурам слизистой оболочки тонкой кишки (эндомизию), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования [6] (рис. 2).

- **Рисунок 1.** Структура главного комплекса гистосовместимости человека
- **Figure 1.** The structure of the main human histocompatibility complex



- **Рисунок 2.** Патогенез целиакии [6]
- **Figure 2.** Coeliac disease pathogenesis [6]



Провоспалительные цитокины с током крови могут распространяться далеко за пределы кишечника, в то же время и образующиеся иммунные комплексы могут быть выявлены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг и периферические нервные волокна, лимфатические узлы, почки, кожу, что в совокупности определяет системность клинических проявлений целиакии [7–9].

Современные представления о патогенезе целиакии позволяют утверждать, что в отсутствие генов HLA-DQ2/DQ8 в генотипе характерный для целиакии иммунопатологический процесс не происходит, а, соответственно, развитие заболевания невозможно [1]. Многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что большинство пациентов с целиакией имеют в генотипе один из вариантов гаплотипа DQ2 (90–95%), в то время как оставшиеся пациенты имеют гены, кодирующие молекулу DQ8 [4]. Работы, посвященные изучению роли других генов HLA II, ограничиваются минимальным количеством пациентов, у которых в ходе генетического исследования не удалось выявить ни одного из характерных маркеров целиакии (гаплотипов DQ2 и DQ8 или отдельных аллелей гаплотипа DQ2). Существующие исследования указывают, что доля таких пациентов крайне мала и не превышает 0,3–1,5% [5, 10, 11]. В исследовании F. Megiorni et al. авторами была проведена оценка соотношения рисков развития целиакии в зависимости от особенностей генотипа. Авторы показали, что градиент риска снижается от 1:7 при носительстве гаплотипов DQ2 и DQ8 до 1:2518 у лиц, не имеющих характерных генетических маркеров [12].

В то же время ряд исследований, проведенных в различных регионах Российской Федерации, а также в бывших союзных республиках, указывает на более низкую, по сравнению с мировыми данными, частоту выявления аллелей HLA-DQ2/DQ8 у пациентов с целиакией. Так, в работах, проведенных в Якутии, Краснодаре и Томске, типичные для

целиакии генетические маркеры были выявлены у 80,9, 81,2 и 76,9% соответственно [13–15]. По результатам исследований, проведенных в Казахстане, доля носителей HLA-DQ2/DQ8 среди больных целиакией составила лишь 60,2% [16]. Представленные результаты явились противоречащими современному представлению о невозможности развития заболевания в отсутствие в генотипе аллелей HLA-DQ2/DQ8, а также стали основанием для дискуссии в отношении возможных региональных генетических особенностей пациентов с целиакией.

Целью настоящего исследования явилось изучение структуры генотипов HLA-DQ у пациентов с целиакией, диагностированной в соответствии с критериями, определенными в Российских клинических рекомендациях и протоколах Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов [1, 17–19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

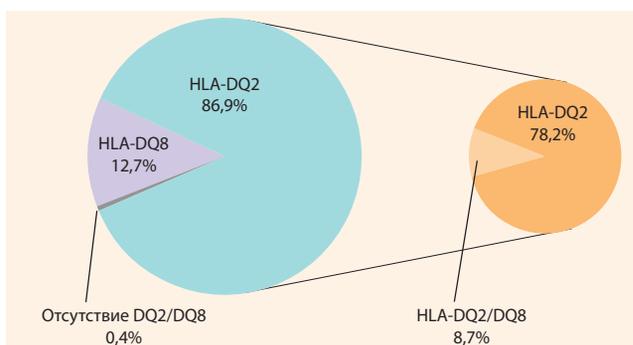
В исследование было включено 275 детей с целиакией. У всех пациентов при первичном скрининге было выявлено повышение уровня специфических антител к тканевой трансглутаминазе. В подавляющем большинстве случаев (88%) диагноз целиакии был верифицирован на основании выявления атрофической энтеропатии (Marsh 3A–3C) при исследовании биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки. В 33 случаях целиакия была установлена без проведения морфологического исследования на основании критериев диагностики ESPGHAN 2012 г. [1]. Всем детям было проведено HLA-типирование, по результатам которого был определен набор аллелей в структуре HLA-DR-DQ-гаплотипов, а также проведено распределение пациентов на группы генетического риска в соответствии с «эффектом дозы гена» (табл. 1) [20–22].

РЕЗУЛЬТАТЫ

HLA-DQ2/DQ8-аллели были выявлены у 274 детей (99,6%), при этом в 86,9% случаев в генотипе была определена молекула DQ2, в 12,7% – молекула DQ8. Среди DQ2-позитивных пациентов 24 ребенка имели сочетание аллелей HLA-DQ2/DQ8 (рис. 3).

- **Рисунок 3.** Частота выявления генов HLA DQ2/DQ8 у обследованных пациентов

- **Figure 2.** Frequency of HLA DQ2/DQ8 genes detection in the surveyed patients



● **Таблица 1.** Структура HLA-DR-DQ-гаплотипов, определяющих риск развития целиакии и влияние дозы гена на вероятность развития заболевания

● **Table 1.** Structure of HLA-DR-DQ haplotype, determining the risk of coeliac disease development and the impact of the gene dosage on the probability of disease progression

HLA-DR-DQ-гаплотип (совокупность аллелей на двух хромосомах гомологичной пары)			Риск развития целиакии
Вариант DR-DQ-гаплотипа	Комбинация аллелей в структуре гаплотипа	Вариант молекулы DQ	
Гомозиготы HLA-DQ2			
DR3-DQ2/ DR3-DQ2	DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0501-DQB1*0201	DQ2,5 cis/ DQ2,5 cis	Высокий
DR3-DQ2/ DR7-DQ2	DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0201-DQB1*0202	DQ2,5 cis/ DQ2,2	Высокий
DR7-DQ2/ DR7-DQ2	DQA1*0201-DQB1*0202/ DQA1*0201-DQB1*0202	DQ2,2/ DQ2,2	Высокий
Гетерозиготы HLA-DQ2			
DR3-DQ2/ DR5-DQ7	DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0501-DQB1*0301	DQ2,5 cis	Существенный
DR5-DQ7/ DR7-DQ2	DQA1*0501-DQB1*0301/ DQA1*0201-DQB1*0202	DQ2,2/DQ7 (DQ2,5 trans)	Существенный
DR3-DQ2/ другая	DQA1*0501-DQB1*0201/ другая	DQ2,5 cis	Умеренный
DR3-DQ2/ DR4-DQ8	DQA1*0501-DQB1*0201/ DQA1*0301-DQB1*0302	DQ2,5 cis/ DQ8	Умеренный
DR7-DQ2/ другая	DQA1*0201-DQB1*0202/ другая	DQ2,2	Низкий
DR4-DQ8/ другая	DQA1*0301-DQB1*0302/ другая	DQ8	Низкий
Другая/другая	Другая/другая		Низкий

Среди 239 DQ2-позитивных пациентов треть (33,5%) были DQ2-гомозиготными. Остальные DQ2-положительные пациенты имели распределение аллелей, представленное в *табл. 2*.

У пяти детей (1,8%) была определена неполная молекула DQ2, представленная аллелем DQA1*0501, при этом у четырех пациентов DQA1*501 был связан с аллелем DQB1*0301 с формированием молекулы DR5-DQ7.

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что доля носителей аллелей высокого и существенного риска явилась практически равнозначной частоте выявления гаплотипов умеренного и низкого риска (*табл. 3*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целиакия является генетически-детерминированным заболеванием, ассоциированным с генами главного комплекса гистосовместимости человека HLA-DQ2/DQ8 [1]. Наличие указанных генов определяет возможность презентации деамидированных пептидов глинадиана глютен-

специфичным CD4+-лимфоцитам с развитием характерного для заболевания иммунопатологического процесса, определяющего формирование кишечных и внекишечных проявлений. Результаты крупных зарубежных исследований убедительно доказали, что более 98% больных целиакией являются носителями генов HLA-DQ2/DQ8, что определяет высокую прогностическую ценность отрицательного результата генетического исследования: при отсутствии в генотипе характерных аллелей вероятность наличия целиакии у пациента крайне мала [1, 4, 5, 20, 21]. В то же время результаты ряда отечественных работ продемонстрировали противоречивые данные, указывающие на существенно более низкую частоту выявления HLA-DQ2/DQ8-гаплотипов у детей с целиакией, что стало основанием для дискуссии

● **Таблица 2.** Распределение DR-DQ-аллелей у обследованных пациентов

● **Table 2.** Distribution of DR-DQ alleles in examined patients

HLA-DR-DQ-гаплотип		Количество пациентов	Частота выявления (95%CI)
Гомозиготы HLA-DQ2	DR3-DQ2/DR3-DQ2	17	6,2 (3,6–9,7)
	DR3-DQ2/DR7-DQ2	58	21,1 (16,4–26,4)
	DR7-DQ2/DR7-DQ2	5	1,8 (0,6–4,2)
Гетерозиготы HLA-DQ2	DR3-DQ2/DR5-DQ7	24	8,7 (5,7–12,7)
	DR7-DQ2/DR5-DQ7	37	13,4 (9,7–18,1)
	DR3-DQ2/DRx-DQx	61	22,2 (17,4–27,6)
	DR7-DQ2/DRx-DQx	6	2,2 (0,8–4,7)
Гетерозиготы HLA-DQ2/DQ8	DR3-DQ2/DR4-DQ8	14	5,1 (2,8–8,4)
	DR7-DQ2/DR4-DQ8	12	4,4 (2,3–7,5)
Гетерозиготы HLA-DQ8	DR4-DQ8/DR5-DQ7	6	2,2 (0,8–4,7)
	DR4-DQ8/DRx-DQx	26	9,4 (6,3–13,5)
Гомозиготы HLA-DQ8	DR4-DQ8/DR4-DQ8	3	1,1 (0,2–3,2)
Неполная HLA-DQ2	DQA1*0501	1	0,4 (0–2)
	DR5-DQ7	4	1,4 (0,4–3,7)
Отсутствие HLA-DQ2/DQ8	DRx-DQx/DRx-DQx	1	0,4 (0–2)

● **Таблица 3.** Распределение пациентов в соответствии с HLA-детерминированными группами риска

● **Table 3.** Distribution of patients according to HLA-determined risk groups

Риск развития целиакии	Количество пациентов	Частота выявления (95%CI)
Высокий	80	29,1 (23,8–34,8)
Существенный	61	22,2 (17,4–27,6)
Умеренный	75	27,3 (22,1–32,9)
Низкий	59	21,4 (16,8–26,8)

о возможности развития заболевания в отсутствие характерных генетических маркеров, а также о вероятных региональных особенностях генотипов пациентов. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что частота выявления генов HLA-DQ2/DQ8 и структура гаплотипов у детей с целиакией соответствует европейским данным. Особенностью настоящего исследования явился тщательный отбор пациентов, диагноз целиакии у которых был верифицирован на основании четко установленных критериев [1, 17–19], включавших выявление в сыворотке крови специфических аутоантител (к тканевой трансглутаминазе и эндомизию), а также гистологическую верификацию диагноза в соответствии с классификацией Marsh – Oberhuber [23]. Нельзя исключить, что более низкая частота выявления HLA-DQ2/DQ8 генов в предшествующих исследованиях могла быть обусловлена особенностями процесса диагностики (в частности, диагностика целиакии только на основании клинических данных, использование в качестве серологических маркеров неспецифических антиглиадиновых антител или подтверждение диагноза исключительно на основании гистологического исследования при отсутствии серологических данных)^{1,2}. Дополнительно стоит отметить, что в ходе настоящего исследования 5 детей с целиакией (1,8%) имели в генотипе нетипичное сочетани-

е аллелей, в частности DQA1*0501-DQB1*0301, формирующих молекулу DQ7 (DR5-DQ7). Гаплотип DR5-DQ7 определяет низкий риск развития целиакии, однако должен учитываться при интерпретации результатов генетического исследования.

Отрицательные результаты HLA-типирования (отсутствие в генотипе гаплотипов HLA-DQ2/8) должны использоваться прежде всего для исключения диагноза целиакии в спорных случаях (например, при назначении безглютеновой диеты *ex juvantibus* и/или в случае невыполнения всех этапов диагностики, определенных российскими и международными рекомендациями), а также при оценке риска целиакии у родственников 1-й степени родства с больными.

ВЫВОД

Результаты нашего исследования продемонстрировали практически равнозначную частоту выявления аллелей различного риска в исследуемой группе пациентов, что также соответствует результатам ранее проведенных европейских исследований [18]. Перспективным направлением дальнейших работ является изучение региональных особенностей структуры HLA-DR-DQ-гаплотипов у больных целиакией в Российской Федерации.

Поступила / Received 10.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 21.05.2020
Принята в печать / Accepted 25.05.2020

¹ Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2005. 30 с.

² Янкина Г.Н. Клинико-генетические и иммуноморфологические аспекты целиакии у детей. Стратегия реабилитации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2014. 45 с.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А.

Сбор и обработка материала – Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Курьянинова В.А., Касаткина Е.Н.

Написание текста – Дмитриева Ю.А.

Редактирование – Рославцева Е.А., Курьянинова В.А.

Статистическая обработка материала – Дмитриева Ю.А.

Научная куратория проводимого исследования – Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Климов Л.Я.

Куратория пациентов на этапе катamnестического наблюдения после установления диагноза – Иванова А.В., Радченко Е.Р., Шулешко О.В.

Contribution of authors

Concept and design of the study – Dmitriyeva Yu.A., Roslavtseva E.A.

Collection and processing of material – Dmitriyeva Yu.A., Roslavtseva E.A., Kuryaninova V.A., Kasatkina E.N.

Text writing – Dmitriyeva Yu.A.

Editing – Roslavtseva E.A., Kuryaninova V.A.

Statistical analysis of material – Dmitriyeva Yu.A.

Scientific supervision of ongoing research – Zakharova I.N., Borovik T.E., Klimov L.Ya.

Follow-up of patients at the stage of catamnestic observation after diagnosis – Ivanova A.V., Radchenko E.R., Shuleshko O.V.

Список литературы

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- van Heel DA, Hunt K., Greco L., Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):323–339. doi: 10.1016/j.bpg.2005.01.001.
- Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. М.: Медицинское информационное агентство; 2003. 604 с.
- Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:53–81. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.53.
- Karell K., Louka A.S., Moodie S.J., Ascher H., Clot F., Greco L. et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* 2003;64(4):469–477. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2.
- Sollid L.M., Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(6):732–738. doi: 10.1016/j.coi.2011.08.006.
- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Касаткина Е.Н., Курьянинова В.А.А., Дзедисова Ф.С. Целиакия: клинические особенности. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2014;(3):62–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22514377>.
- Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. Неврологические проявления у больных целиакией. *Медицинский совет.* 2017;(9):93–96. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-93-96.
- Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность? *Медицинский совет.* 2018;(2):156–161. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-156-161.
- Polvi A., Arranz E., Fernandez-Arquero M., Collin P., Mäki M., Sanz A. et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol.* 1998;59(3):169–175. doi: 10.1016/s0198-8859(98)00008-1.

- Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Касаткина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Генетические маркеры целиакии: современные представления. *Педиатр*. 2014;5(2):19–24. doi: 10.17816/PED5219-24.
- Megiornia F., Moraá B., Bonamicob M. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009;70(1):55–59. doi: 10.1016/j.humimm.2008.10.018.
- Куртанов Х.А., Данилова А.Л., Яковлева А.Е., Саввина А.Д., Максимова Н.Р. Генетическое исследование больных целиакией на гены HLA II класса – DRB1, DQA1, DQB1. *Вестник гематологии*. 2015;11(2):44–48. Режим доступа: http://www.bloodscience.ru/pdf/verstka_VG15-02_web.pdf.
- Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Долбнева О.В. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQA1 и DQB1 у больных целиакией г. Томска и г. Краснодара. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(2):11–14. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2012/tom-10-nomer-2/9231>.
- Тлиф А.И., Кондратьева Е.И., Черняк И.Ю., Долбнева О.В., Штода И.И., Головенко И.М. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQA1 и DQB1 у больных сахарным диабетом 1 типа и целиакией в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;5(5):65–70. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-polimorfnyh-variantov-genov-hla-dqa1-i-dqb1-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-go-tipa-i-tseliakiey-v-krasnodarskom-krae>.
- Шарипова М.Н. Клинико-эпидемиологические и генетические особенности целиакии у детей Казахстана. *Педиатрия*. 2009;1(1):106–108. Режим доступа: https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/296/2009_1_2309.pdf.
- Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потанов А.С., Бельмер С.В., Хавкин А.И., Ревнова М.О. и др. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией Министерства здравоохранения РФ и Союза педиатров России*. М.; 2015. 22 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%A6%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D0%B8%D1%8F.pdf>.
- Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6):661–668. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688.
- Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Archives of Disease in Childhood*. 1990;65(8):909–911. doi: 10.1136/adc.65.8.909.
- Vermeulen B.A.N., Hogen Esch C.E., Yüksel Z., Koning F., Verduijn W., Doxiadis I.I.N. et al. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(1):40–45. doi: 10.1080/0036520802116422.
- Margaritte-Jeannin P., Babron M.C., Bourgey M., Louka A.S., Clot F., Percopo S. et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European genetics cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63(6):562–567. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00237.x.
- Шарипова М.Н., Новикова В.П., Ревнова М.О., Лапин С.В., Хлопова И.В., Хавкин А.И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;11(1):19–23. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23.
- Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–1194. doi: 10.1097/00042737-199910000-00019.

References

- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- van Heel D.A., Hunt K., Greco L., Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):323–339. doi: 10.1016/j.bpg.2005.01.001.
- Drannik G.N. *Clinical immunology and allergology*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2003. 604 p. (In Russ.)
- Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:53–81. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.53.
- Karell K., Louka A.S., Moodie S.J., Ascher F., Clot F., Greco L. et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64(4):469–477. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00027-2.
- Sollid L.M., Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol*. 2011;23(6):732–738. doi: 10.1016/j.coi.2011.08.006.
- Zakharova I.N., Bоровик Т.Э., Roslavtseva E.A., Dmitriyeva Y.U.A., Kasatkina E.N., Kuryaninova V.A., Dzebisova F.S. Coeliac disease: clinical features. *Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Pediatric. Appendix to Consilium Medicum journal*. 2014;3(3):62–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22514377>.
- Dmitriyeva Y.A., Zakharova I.N. Neurologic manifestations in coeliac disease patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;9(9):93–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-93-96.
- Dmitriyeva Y.A., Zakharova I.N. Efficacy of gluten-free diet in patients with neurological diseases and psychiatric disorders: myth or reality? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;2(2):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-156-161>.
- Polvi A., Arranz E., Fernandez-Arquero M., Collin P., Mäki M., Sanz A. et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol*. 1998;59(3):169–175. doi: 10.1016/s0198-8859(98)00008-1.
- Zakharova I.N., Bоровик Т.Э., Roslavtseva Y.A., Kasatkina Y.N., Dmitriyeva Y.A. Genetic markers of celiac disease: modern concern. *Pediatr = Pediatric (St Petersburg)*. 2014;5(2):19–24. (In Russ.) doi: 10.17816/PED5219-24.
- Megiornia F., Moraá B., Bonamicob M. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009;70(1):55–59. doi: 10.1016/j.humimm.2008.10.018.
- Kurtanov H.A., Danilova A.L., Yakovleva A.E., Savvina A.D., Maximova H.P. Genetic research of HLA genes I and II class – DRB1, DQA1, DQB1 in patients with celiac disease. *The bulletin of hematology = The bulletin of hematology*. 2015;11(2):44–48. (In Russ.) Available at: http://www.blood-science.ru/pdf/verstka_VG15-02_web.pdf.
- Kondrateva E.I., Yankina G.N., Dolbneva O.V. Incidence of polymorphic variants of HLA DQA1 and DQB1 genes in patients with celiac disease in the cities Tomsk and Krasnodar. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2012;10(2):11–14. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2012/tom-10-nomer-2/9231>.
- Tlif A.I., Kondratyeva E.I., Chernyak I.Yu., Dolbneva O.V., Shtoda I.I., Golovenko I.M. Prevalence of polymorphic variants of HLA DQA1 and DQB1 genes in patients with type 1 diabetes mellitus and coeliac disease in Krasnodar Krai. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012;5(5):65–70. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-polimorfnyh-variantov-genov-hla-dqa1-i-dqb1-u-bolnyh-saharnym-diabetom-1-go-tipa-i-tseliakiey-v-krasnodarskom-krae>.
- Sharipova M.N. Clinic-epidemiological and genetic features of coeliac disease in children of Kazakhstan. *Pediatriya = Pediatrics*. 2009;1(1):106–108. (In Russ.) Available at: https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/296/2009_1_2309.pdf.
- Borovik T.E., Zakharova I.N., Potapov A.S., Belmer S.V., Khavkin A.I., Revnova M.O. et al. *Federal clinical guidelines for providing medical assistance to children with coeliac disease of the Russian Ministry of Health and the Union of Pediatricians of Russia*. Moscow; 2015. 22 p. (In Russ.) Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%A6%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D0%B8%D1%8F.pdf>.
- Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Sabelnikova E.A., Krums L.M. et al. The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):661–668. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688.
- Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Archives of Disease in Childhood*. 1990;65(8):909–911. doi: 10.1136/adc.65.8.909.
- Vermeulen B.A.N., Hogen Esch C.E., Yüksel Z., Koning F., Verduijn W., Doxiadis I.I.N. et al. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(1):40–45. doi: 10.1080/0036520802116422.
- Margaritte-Jeannin P., Babron M.C., Bourgey M., Louka A.S., Clot F., Percopo S. et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European genetics cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63(6):562–567. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00237.x.
- Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Lapin S.V., Kholopova I.V., Khavkin A.I. The role of HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac. *Ekspierimetal'naia i klinicheskaja gastroenterologiya = Experimental & clinical gastroenterology*. 2018;11(1):19–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23.
- Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–1194. doi: 10.1097/00042737-199910000-00019.

Информация об авторах:

Дмитриева Юлия Андреевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-0668-7336; e-mail: jadmirtieva@mail.ru

Рославцева Елена Александровна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, диетолог, старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; ORCID: 0000-0002-3993-1246; e-mail: roslikea@gmail.com

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией питания здорового и больного ребенка, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; ORCID: 0000-0002-0603-3394; e-mail: nutrborovik@mail.ru

Касаткина Елена Николаевна, к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: andren-med@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Иванова Алла Викторовна, соискатель кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0003-4119-2646; e-mail: ivanova1907@list.ru

Радченко Елена Равильевна, врач-гастроэнтеролог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: elen.radchenko@list.ru

Шулешко Оксана Витальевна, врач-невролог, заведующая консультативным поликлиническим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; e-mail: shuleshko41@mail.ru

Information about the authors:

Yulia A. Dmitrieva, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-0668-7336; e-mail: jadmirtieva@mail.ru

Elena A. Roslavtseva, Cand. of Sci. (Med.), gastroenterologist, Nutritionist, Senior Researcher of the Healthy and Sick Child Nutrition Laboratory, Federal State Autonomous Institute "National Medical Child Health Study Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Bldg.1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; ORCID: 0000-0002-3993-1246; e-mail: roslikea@gmail.com

Victoriya A. Kuryaninova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Tatyana E. Borovik, Dr. of Sci. (Med.), professor, head of the Healthy and Sick Child Nutrition Laboratory, Federal State Autonomous Institute "National Medical Child Health Study Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2, Bldg. 1, Lomonosovskiy Prospect, Moscow, 119926, Russia; ORCID: 0000-0002-0603-3394; e-mail: nutrborovik@mail.ru

Elena N. Kasatkina, Cand. of Sci. (Med.), pediatrician, gastroenterologist, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: andren-med@mail.ru

Leonid Ya. Klimov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Alla V. Ivanova, external PhD candidate of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0003-4119-2646; e-mail: ivanova1907@list.ru

Elena R. Radchenko, gastroenterologist, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: elen.radchenko@list.ru

Oksana V. Shuleshko, neurologist, head of the Consultative Polyclinic Department, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow"; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; e-mail: shuleshko41@mail.ru