



СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ПАТОГЕНЕЗА ЦЕЛИАКИИ

Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Усачева А.Ю.

Российский государственный медицинский университет, Москва

Бельмер Сергей Викторович

117513, Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 5

Тел./факс: 8 (495) 936-9374, 936-94-74

E-mail: belmersv@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью обзора явилось ознакомить педиатров с современными представлениями об этиологии и патогенезе целиакии у детей. Статья выполнена на обширном материале. Изложена доступным языком. На основании глубокого анализа современной, в основном зарубежной, литературы выделены некоторые известные на сегодня ключевые характеристики патологического процесса при целиакии. В работе достаточно отчетливо показано, как развивается повреждение слизистой оболочки тонкой кишки при этом заболевании. Показано, что целиакия ни в коем случае не является атопией, при которой задействованы тучные клетки и фиксированные на них антитела класса Е и/или G. Несмотря на то что установлена возможность атопической реакции на глиадин, в этот процесс вовлечены совершенно иные эпитопы данной молекулы. Ими являются последовательности молекул α -, β -, γ - и ω -глиадинов с общим мотивом QQX₁PX₂QQ, где X₁ может быть представлен L, F, S или I и X₂ — Q, E или G) [42]. И в то же время, являясь аутоиммунным заболеванием, сопровождающимся повышением активности цитотоксических клеток, повреждающих энтероциты, выработка антител при целиакии имеет вторичный характер.

В заключении указано, что все три концепции целиакии в настоящее время представляются вполне самостоятельными, предполагающими три варианта развития заболевания, что, конечно, не исключено, но единая концепция, объединяющая все воедино, была бы предпочтительнее. Это предмет дальнейших исследований.

Ключевые слова: целиакия; иммунитет; атопия; дети.

SUMMARY:

The purpose of the review was to familiarize pediatricians with the modern concepts of the etiology and pathogenesis of celiac disease in children. Article executed on the extensive material. In easily accessible language. Based on thorough analysis of modern, mostly foreign, literature, highlights some of the presently known characteristics of the key pathological process in celiac disease. In this article quite clearly shown how to develop mucosal damage of the small intestine in this disease. It was shown that celiac disease in any case isn't atopic, which was involved in mast cells and fixed them on the antibody class E and / or G. Although what is set to atopic reaction to gliadin, the process involves a completely different epitopes of the molecule. These are the sequence of molecules α β γ - and ω 5-gliadin with a common motif QQX1PX2QQ, where X1 can be represented by L, F, S or I and X2 - Q, E or G) [42]. And at the same time, as an autoimmune disease, accompanied by increased activity of cytotoxic cells, damaging enterocytes, the development of antibodies in celiac disease is a secondary character.

In conclusion, stated that all three concepts of celiac disease now seem to be quite distinct, suggesting three options for development of the disease, which, of course, is not excluded, but a single concept, uniting all together, would be preferable. This is the subject of further research.

Keywords: celiac disease; immunity; atopy; children.





Изучение целиакии, врожденной непереносимости злакового белка глютена, на протяжении многих десятилетий принесло значительное число интересных и важных открытий. В то же время, несмотря на очевидный прогресс в иммунологии, биохимии, цитологии и т. д., ясной схемой патогенетических механизмов при целиакии мы не располагаем, хотя отдельные его звенья нам стали действительно предельно ясными. И все же бесспорных положений в вопросе патогенеза целиакии на сегодняшний день мы имеем не многим более, чем 100 лет назад. Итак, нам точно известно, что:

1. Целиакия — это непереносимость глютена.
2. Глютен оказывает повреждающее действие на слизистую оболочку тонкой кишки у чувствительных к нему (то есть генетически предрасположенных к целиакии) лиц.
3. Следствием повреждения является атрофия слизистой оболочки тонкой кишки с развитием синдрома нарушенного кишечного всасывания и полисистемными нарушениями.
4. Повреждение слизистой оболочки тонкой кишки глютенем опосредуется через Т-лимфоциты, хотя точно их роль в этом процессе остается неясной.
5. В предрасположенности к целиакии имеют значение гены главного комплекса гистосовместимости II класса, хотя их роль, возможно, преувеличивается.
6. Повреждение слизистой оболочки сопровождается значительным повышением проницаемости эпителиального барьера, которое предшествует атрофии.

Также достоверно известны и некоторые временные характеристики развития процесса после приема глютенсодержащих продуктов.

- Клинические проявления развиваются через 1–2 месяца.
- Углубление крипт можно обнаружить уже через 24 часа.
- Увеличение числа интраэпителиальных (ИЭЛ) лимфоцитов — через 2,5 часа.
- Увеличение проницаемости слизистой оболочки — через 60 минут.

В процессе от приема глютена до тяжелой гипотрофии и полисистемной недостаточности можно выделить несколько этапов.

1. Прохождение глютена по желудочно-кишечному тракту и его расщепление протеолитическими ферментами.
2. Ранние эффекты глютена, возникающие в ближайшие часы после его поступления в тонкую кишку, приводящие, в частности, к повышению проницаемости эпителиального барьера тонкой кишки.
3. Последующие эффекты глиадины: прямые — непосредственно на клетки кишечника и не прямое — опосредованное через Т-клеточное звено иммунной системы.
4. Развитие атрофии слизистой оболочки, нарушение кишечного всасывания и его последствия.

На сегодня очевидно, что различные фракции глиадина обладают различными эффектами на желудочно-кишечный тракт предрасположенного к целиакии человека. Так, иммуногенным действием обладает 33-мерный пептид p56–89, тогда как пептид p31–43 (31–49) оказывает прямое («токсическое», «стрессовое») действие на энтероцит [1; 2].

Кроме того, можно выделить три фракции глиадина в зависимости от их отношения к деамидированию: 1) отсутствие необходимости деамидирования для «токсического» эффекта; 2) необходимость деамидирования тканевой трансклутаминазой и 3) необходимость деамидирования другими ферментами.

В связи с этим можно предположить, что конечный эффект на кишечник может зависеть от конкретного пептидного состава продукта и сорта злака. И, видимо, с этим связано значительное разнообразие клинических проявлений целиакии.

Как и все другие белки, глиадин подвергается гидролизу ферментами желудка и поджелудочной железы и в дальнейшем пептидазами, фиксированными на мембранах эпителиоцитов тонкой кишки. В то же время богатые пролином участки молекулы глиадины оказываются резистентными к пептидазам желудочно-кишечного тракта человека, что приводит к накоплению нерасщепленных фрагментов, обладающих повреждающим действием. В частности, F. Hausch и соавт. показали в эксперименте, что фрагменты QLQPFPPQQLPY, PQQQLPYPPQQLPY и PQQQLPYPPQQLP не расщепляются в обычными протеазами человеческого организма, обладая при этом доказанным «токсическим» эффектом. Интересно, что протеазы бактериального происхождения, как, например, бактериальная пролил-эндопептидаза (*Flavobacterium meningosepticum*), успешно справляются с расщеплением этих фрагментов, что открывает перспективы ферментотерапии целиакии [3].

Данная закономерность относится не только к глиадину пшеницы, но также к белкам ржи и ячменя [4]. Таким образом, особенности ферментативных систем желудочно-кишечного тракта человека предрасполагают к появлению «условно токсичных» фрагментов глиадины в кишечнике, однако нужны некие разрешающие факторы, для того чтобы их повреждающее действие было реализовано.

Ферменты щеточной каймы тонкой кишки крыс полностью переваривают глиадин [5]. Ранее проведенные исследования ферментов щеточной каймы энтероцитов человека дали противоречивые результаты, однако на сегодняшний день высокоточные экспериментальные исследования показали отсутствие каких-либо специфических нарушений расщепления глиадины ферментами щеточной каймы



энтероцитов при целиакии, что полностью отвергает «дипептидазную» теорию целиакии [6].

Глиадин поступает в энтероцит через его апикальную мембрану путем эндоцитоза, связываясь со специфическими рецепторами или неспецифическим путем. В процессе транспорта через энтероцит белковые молекулы подвергаются гидролизу. Фрагменты глиадина 31–49 («токсичный») и 56–89 («иммуногенный») у здоровых лиц и у больных целиакией, находящихся на безглютеновой диете, расщепляются полностью, в то время как в активную фазу заболевания эти пептиды остаются нерасщепленными [7].

Метаболизм глиадина в энтероците с иммунологической точки зрения может идти или по экзогенному (с участием продуктов главного комплекса гистосовместимости II класса, МНСII), или по эндогенному пути (с участием МНСI). Последний может осуществляться в различных антигенпрезентирующих клетках (АПК), включая макрофаги и дендритные клетки. S. Friis и соавт. [8] показали, что у здоровых лиц метаболизм идет по второму пути, в то время как у больных целиакией — по обоим, что может быть причиной срыва иммунологической толерантности к глиадину.

В процессе экзогенного метаболического пути происходит образование комплекса глиадина с молекулой МНСII и его презентация Т-клеткам. Основным индуктором данного процесса считается фрагмент глиадина p56–89. В то же время у глютена имеется по крайней мере 50 эпитопов, активирующих Т-клетки. При этом существует определенная их «иерархия», вследствие чего некоторые эпитопы узнаются Т-клетками всех пациентов, а некоторые — Т-клетками небольшого числа больных [9]. Рассматриваемые процессы происходят в АПК, к которым относятся. Презентация, осуществляемая различными клетками (энтероцитами, дендритными клетками, макрофагами и, возможно, М-клетками пейеровых бляшек), имеет сходные механизмы, однако различается источник поступления глиадина: просвет кишки или межклеточное пространство слизистой оболочки тонкой кишки.

На первом этапе, в фаголизосомах энтероцитов (или других АПК), молекулы глиадина подвергаются действию протеаз, а также трансглутаминазы 2, которой предается ключевое значение в появлении иммуногенных свойств молекулы глиадина.

Тканевая трансглутаминаза 2 (TG2; EC 2.3.2.13) — кальцийзависимый фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту в белковых молекулах.

Специфическим субстратом для TG2 являются фрагменты глиадина, что делает их более иммуногенными. Например, неиммуногенный пептид RFPQRLPY после деамидирования в RFPQPELPY становится потенциальным антигеном.

Богатые пролином молекулы (к которым относятся и глиадин) способны к L-пространственной

конформации, наиболее благоприятной для образования связи с молекулами МНСII. Деамидированный глиадин приобретает дополнительные отрицательные заряды, также способствующие образованию комплексов с молекулами МНСII. Детали межмолекулярного взаимодействия фрагмента молекулы глиадина и МНСII хорошо изучены и представлены, в частности, в статье С.-Y. Kim и соавт. [10].

Особое значение для данного процесса придается продуктам генов DQ2 (DQA*05/DQB1*02) и DQ8 (DQA1*03/DQB1*0302). Фрагменты молекулы глиадина распознаются Т-клетками в связи с DQ2 или DQ8, но никакими другими молекулами. В то же время доказано, что указанные HLA-гаплотипы (DQ2, DQ8) определяют только 40% риска развития целиакии, тогда как остальные 60% связаны с другими причинами [11].

Образованные комплексы глиадина с МНСII переносятся к базолатеральной мембране энтероцита (или на поверхность другой АПК), где оказываются доступными CD4⁺-Т-лимфоцитам. Образование связи между комплексом МНСII-глиадин и специфическим TCR-рецептором Т-лимфоцита является инициирующим моментом в развитии иммунного ответа. Активированные Т-клетки дифференцируются в Th1- и Th2-лимфоциты, которые стимулируют местные цитотоксические реакции, опосредованно через CD8⁺-TCRαβ⁺-Т-лимфоциты, и выработку антител к глиадину.

Th2-лимфоциты, отвечающие за гуморальный ответ, активируют В-клетки к выработке антител к глютену и различным компонентам поврежденных тканей, в том числе к эндомиозию и ретикулину. Основным внеклеточным аутоантигеном является тканевая трансглутаминаза как представитель эндомиозиальных антигенов [12].

Механизм, инициирующий образование антител к TG2, до конца неясен. Она идентифицирована в качестве аутоантигена, находящегося в экстрацеллюлярном матриксе, в том числе в эндомиозиальном слое кишки. Образование аутоантител к TG2, возможно, происходит в результате образования гетеромерного комплекса TG2 с глиадином, высвобождающегося из поврежденного кишечного эпителия. В результате образуются неоэпитопы, потенцирующие инициальный иммунный ответ [13].

При эндогенном пути метаболизма глиадина антигены в комплексе с молекулами МНСI презентуются CD8⁺-интраэпителиальным лимфоцитам (ИЭЛ), которые определяют развитие иммунологической толерантности и/или цитотоксические реакции. Такими эффектами обладает в первую очередь фрагмент глиадина p31–49.

Метаболизм глиадина по эндогенному пути показан в энтероцитах как при целиакии, так у здоровых лиц [14]. Результатом данного метаболического пути является появление на базолатеральной поверхности энтероцитов молекул MIC (MICA и MICB) и HLA-E, взаимодействующих с CD8⁺-TCRγδ⁺-Т-лимфоцитами. Одним из эффектов такого



взаимодействия является индукция иммунологической толерантности [15], однако при целиакии этого не происходит.

При целиакии имеет место увеличение $CD8^+$ - $TCR\gamma\delta^+$ -Т-лимфоцитов в слизистой оболочке [16]. Ряд исследователей придают этому пути ключевое значение в патогенезе целиакии [17].

Однако экспрессия указанных молекул может привести и к повреждению: $CD8^+$ -Т-клетки собственной пластинки слизистой оболочки могут активироваться деамидированными пептидами глиадины в связи с HLA-A2-молекулами [18]. Кроме того, глиадин индуцирует секрецию IL-15 эпителиальными клетками тонкой кишки и АПК, что приводит к стимуляции экспрессии MICA/B на поверхности энтероцитов и активации пролиферации антиген-неспецифических $CD8^+$ - $TCR\alpha\beta^+$ -ИЭЛ [19; 20].

Многочисленными исследованиями было установлено **повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника** для макромолекул у больных целиакией и их ближайших родственников, в частности, показанное с применением лактулозо-маннитолового теста [21].

Проницаемость слизистой оболочки кишечника определяется состоянием межклеточного взаимодействия, так называемых «плотных контактов» (*tight junctions*, компонента области взаимодействия клеток, обозначаемой как *zonula occludens*). Компонентами плотных контактов являются белок окклюдин, белки клаудины и некоторые другие.

Было показано, что в активную фазу целиакии структура межклеточных контактов, характер белков, их составляющих, и функциональное состояние значительно нарушаются и лишь частично восстанавливаются на фоне безглютеновой диеты [22–24].

В экспериментальных моделях было установлено, что глиадин повышает проницаемость эпителиального барьера в культуре ткани и нормальной слизистой оболочки кишечника [25]. При этом нарушается экспрессия связанных с плотными контактами белков окклюдина, клаудина-3 и клаудина-4 и ряда других.

Важным регулятором проницаемости является зонулин, пептид с молекулярной массой 47 kDa. Его взаимодействие с соответствующим рецептором приводит к изменению состояния плотных контактов с увеличением проницаемости эпителиального барьера [26]. На сегодняшний день зонулин представляется основным регулятором эпителиальной проницаемости в норме и при патологических состояниях. В частности, его выход стимулируется бактериальной микрофлорой, в результате чего повышается ток жидкости в просвет кишки, способствующий, как предполагается, элиминации микроорганизма. Глиадин способен неустовленным пока путем стимулировать выход зонулина и таким образом способствовать повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника. Эти эффекты наблюдаются как у больных целиакией, так и у здоровых лиц, однако у последних

выраженность данного эффекта значительно ниже [27]. Проникая в подслизистый слой, глиадин стимулирует макрофаги, которые также способны к секреции зонулина.

Ответ в виде секреции зонулина при поступлении в кишечник глиадины происходит очень быстро, что позволяет объяснить повышение проницаемости кишечника в течение первых часов после попадания глиадины в просвет кишечника.

Функция $CD8^+$ - $TCR\alpha\beta^+$ -ИЭЛ — распознать и элиминировать аномальные энтероциты. Энтероциты способны продуцировать IL-15 при инфекционном или ином их повреждении [28; 29], что приводит к активации ИЭЛ [30; 31], которые приобретают цитотоксические свойства и способны продуцировать IFN- γ . Последний подавляет инвазию и репликацию инфекционного агента в клетке и активирует уничтожение бактерий. Необоснованный выход IFN- γ может, однако, способствовать деструкции ткани, провоцируя воспаление с повышением кишечной проницаемости и активацию антигенпрезентирующих клеток. Он также активирует экспрессию на энтероцитах МНСII, которые в свою очередь стимулируют его продукцию ИЭЛ. Некоторые цитокины, в частности трансформирующий фактор роста β (TGF β) или IL-10, обеспечивают обратную регуляцию. Показано, что число $TCR\alpha\beta^+$ -ИЭЛ, но не $TCR\gamma\delta^+$ -ИЭЛ, коррелирует с выраженностью повреждения слизистой оболочки тонкой кишки [32].

При целиакии как в активной стадии заболевания, так и в фазе ремиссии отмечается увеличение числа $TCR\gamma\delta^+$ -ИЭЛ [33], а также у их родственников первой линии родства и у больных герпетическим дерматитом [34].

$TCR\gamma\delta^+$ -ИЭЛ играют иммунорегуляторную роль, связывая системы адаптивного и врожденного иммунитета. Они обеспечивают поддержание целостности эпителия и его восстановление через продукцию цитокинов и факторов роста. Так, у мышей с врожденным дефицитом этих ИЭЛ имеет место избыточное повреждение слизистой оболочки тонкой кишки в ответ на паразитарную инвазию [35].

Фактор роста TGF β 1, продуцируемый $TCR\gamma\delta^+$ -ИЭЛ, взаимодействует со специфическими рецепторами на поверхности $CD8^+$ - $TCR\alpha\beta^+$ -ИЭЛ, подавляя экспрессию ими перфорина, гранзима В, Fas-лиганда и IFN γ [36].

Th1-клетки продуцируют фактор некроза опухоли (TNF), который индуцирует выработку матричных металлопротеаз (MMP) фибробластами кишки. В частности, MMP-3 играет доминирующую роль в ремоделировании ткани, так как она участвует в разрушении различных неколлагеновых составляющих матрикса и активирует MMP-1, основную протеазу, разрушающую фибриллы коллагена. Видимо, эти



механизмы лежат в основе повреждения тканей тонкой кишки при целиакии. В экспериментальной модели показано, что стимуляция глиадином приводит к 3-кратному повышению концентрации интерстициальной коллагеназы и 10-кратному — стромелихзина-1 и -2 по сравнению с контролем. Также повышается активность желатиназы. Повреждение клеток блокируется введением в среду синтетического ингибитора металлопротеиназ [37].

Целиакия характеризуется преждевременной клеточной гибелью. Если в нормальной слизистой оболочке доля клеток, находящихся в процессе апоптоза, составляет около 3% и две трети из них локализованы на вершине ворсинок и не более 20% — в криптах, то при целиакии индекс апоптоза значительно увеличивается и наблюдается как на поверхности слизистой оболочки, так и в глубине крипт [38].

Апоптоз является естественным процессом, постоянно протекающим в организме и обеспечивающим клеточное обновление. Известно два основных пути реализации апоптоза: первый — через активацию фермента каспазы-8, второй — через активацию каспазы-9 и высвобождение в цитозоль цитохрома с. В обоих случаях в итоге активируется каспаза-3, фермент, обеспечивающий клеточную гибель.

Глиадин инициирует апоптоз через CD95/Fas-рецепторы с активацией каспазы-8. Причем *in vitro* в культуре клеток Сасо-2 число рецепторов увеличивается и сами клетки продуцируют лиганд FasL. Этот процесс наблюдается и в нормальных клетках (Сасо-2), но не достигает критической величины. В связи с этим возникает предположение о «сенситизирующем» действии глиадина в отношении апоптогенного эффекта Fas-лигандов, продуцируемых другими клетками, в частности Т-лимфоцитами [39].

Симуляция апоптоза происходит также через рецепторы к TNF- α , а также через рецепторы к IFN- γ , которые продуцируются активированными Th1-лимфоцитами. Кроме того, цитотоксические ИЭЛ оказывают свой повреждающий эффект продуцируя IFN- γ , а также перфорин и гранзим В.

Высокая активность IL-15 при целиакии также может способствовать Fas-опосредованному апоптозу [40]. В модели на мышах было показано, что большие количества IL-15 приводят к воспалению с апоптозом энтероцитов и укорочению ворсин [41], хотя кишка мыши имеет ряд отличий от таковой человека.

IL-15, который выделяется поврежденными энтероцитами, вызывает активацию ИЭЛ, индуцируя дальнейшее повреждение эпителия с выделением IFN- γ . Персистирующие изменения в гомеостазе ИЭЛ могут в итоге привести к злокачественной пролиферации и развитию Т-клеточной лимфомы.

ПОДВОДЯ ИТОГИ...

Имеющиеся на сегодняшний день знания о патогенетических механизмах при целиакии позволяют достаточно отчетливо представить, как развивается

повреждение слизистой оболочки тонкой кишки при этом заболевании, однако не дают окончательного ответа на главный вопрос — что именно является исходным инициирующим фактором.

Можно ли целиакию считать пищевой аллергией? Если говорить о пищевой аллергии в самом широком смысле этого слова, подразумевая непереносимость пищевых продуктов с иммунологическими механизмами ее реализации, то можно. Однако целиакия ни в коем случае не является атопией, при которой задействованы тучные клетки и фиксированные на них антитела класса Е и/или G. Более того, установлена возможность атопической реакции на глиадин, однако в этот процесс вовлечены совершенно иные эпитопы данной молекулы. Ими являются последовательности молекул α -, β -, γ - и ω_5 -глиадинов с общим мотивом QQQX₁PX₂QQ, где X₁ может быть представлен L, F, S или I и X₂ — Q, E или G) [42].

Является ли целиакия аутоиммунным заболеванием? Да, при целиакии имеет место повышение активности цитотоксических клеток, повреждающих энтероциты, но не выработка антител к ним. Все антитела, выявляемые при целиакии, имеют вторичный характер.

При этом характер вырабатываемых цитокинов позволяет также говорить о воспалительном процессе в тонкой кишке при целиакии, но только в связи с провоспалительным характером цитокинового спектра, так как воспаление с точки зрения классической патологии характеризуется более широким комплексом изменений в тканях и определенной стадийностью процесса.

Возможно, есть и другие особенности патологического процесса при целиакии, пока еще не установленные.

Анализ имеющихся данных позволяет выделить некоторые известные на сегодня ключевые характеристики патологического процесса при целиакии (см. табл.).

Большой интерес в первую очередь представляет факт стабильно высокой активности TCR $\gamma\delta^+$ -ИЭЛ, сохраняющейся и в фазе ремиссии на фоне соблюдения безглютеновой диеты, а также наблюдающейся у родственников больных целиакией. Так как данные клетки определяют иммунологическую толерантность, можно предположить, что данный феномен обусловлен каким-то дефектом указанных клеток, способствующим повреждению слизистой оболочки.

Второе наблюдение связано с процессингом глиадина в энтероците с участием МНСII, отсутствующим у здоровых лиц. При этом наличие определенного гаплотипа DQ2/DQ8 имеет важное, хотя и не решающее значение, так как выявляется примерно у 30% здоровых лиц, число которых во много раз превышает число больных целиакией. Таким дополнительным фактором может быть нарушение протеолиза глиадина внутри энтероцита, что возвращает нас к отвергнутой в свое время дипептидазной теории развития целиакии. Не исключено, однако, наличие и других разрешающих процессинг механизмов.

Таблица

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССОВ, ПРОТЕКАЮЩИХ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЦЕЛИАКИИ В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ, С СОСТОЯНИЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ				
Процесс	Здоровые лица	Активная фаза целиакии	Фаза ремиссии целиакии	Источник
Проницаемость слизистой оболочки	Глиадин не влияет или влияет незначительно	Повышается при введении глиадина	Снижается, но не до нормальных величин	[21]
Гидролиз глиадина в кишке	Норма	Не отличается		[7]
Гидролиз глиадина в энтероците	Норма	Снижен		[7]
МНСI-процессинг	Есть	Есть		[8]
МНСII-процессинг	Нет	Есть		[8]
TCR $\alpha\beta^+$ -ИЭЛ	Норма	Увеличено число	Возвращается к норме	[32]
TCR $\gamma\delta^+$ -ИЭЛ	Норма	Увеличено число	Увеличено число	[43]
Активность TCR $\alpha\beta^+$ -ИЭЛ коррелирует с тяжестью повреждения				[32]
Активность TCR $\gamma\delta^+$ -ИЭЛ не коррелирует с тяжестью повреждения				[32]
Проницаемость слизистой оболочки быстро нарастает при попадании в кишку глиадина				[44]

Наконец представляет интерес быстрое повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки при введении в питание глиадина, что может быть связано с особенностями рецепторного аппарата, однако детальный механизм этого явления неясен.

Также не следует упускать из виду и идею о гетерогенности эпитопов глиадина, способных в различных комбинациях оказывать различные эффекты на слизистую оболочку кишечника предрасположенных лиц.

Все эти рассуждения возвращают нас к оставленным в прошлом концепциям целиакии: помимо

иммунологической концепции, вновь становятся актуальными теории патогенеза целиакии, связанные с дефектом протеолитических ферментов или особенностями рецепторов.

Однако все три концепции в настоящее время представляются вполне самостоятельными, предполагающими три варианта развития заболевания, что, конечно, не исключено, но единая концепция, объединяющая все воедино, была бы предпочтительнее. Это предмет дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arentz-Hansen H., Korner R., Molberg O. et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 191. — P. 603–612.
2. Maiuri L., Ciacci C., Ricciardelli I. et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 30–37.
3. Hausch F., Shan L., Santiago N.A. et al. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2002. — Vol. 283. — P. G996–G1003.
4. Wieser H. Relation between gliadin structure and coeliac toxicity // Acta Paediatr. — 1996. — Suppl. 412. — P. 3–9.
5. Bruce G., Woodley J.F. An accurate fluorimetric method to measure the breakdown of gliadin and gliadin peptides // Clin. Chim. Acta. — 1981. — Vol. 117. — P. 325–332.
6. Bruce G., Woodley J.F., Swan C.H.J. Breakdown of gliadin peptides by intestinal brush borders from coeliac patients // Gut. — 1984. — Vol. 25. — P. 919–924.
7. Matysiak-Budnik T., Candalh C., Dugave C. et al. Alterations of the intestinal transport and processing of gliadin peptides in celiac disease // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125, № 3. — P. 696–707.
8. Friis S., Dabelsteen E., Sjostrom H. et al. Gliadin uptake in human enterocytes. Differences between coeliac patients in remission and control individuals // Gut. — 1992. — Vol. 33. — P. 1487–1492.
9. Vader W., Kooy Y., Van Veelen P. et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1729–1737.
10. Kim C.-Y., Quarsten H., Bergseng E. et al. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease // PNAS. — 2004. — Vol. 101, № 12. — P. 4175–4179.
11. Louka A.S., Sollid L.M. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder // Tissue Antigens. — 2003. — Vol. 61. — P. 105–117.
12. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease // Nat. Med. — 1997. — Vol. 3. — P. 797–801.
13. Arentz-Hansen H., Körner R., Molberg O. et al. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 191. — P. 603–612.
14. Zimmer K.P., Weber P., Ellis H.J. et al. Morphological detection of gliadin fragments in human enterocytes // Working group on prolamin analysis and toxicity / Stern M., ed.: Proceedings of the 11th meeting; 1996 Nov 6–8. — Tecklenburg (Germany), Tübingen: Kroner Starke, 1997. — P. 27–29.
15. Ke Y., Pearce K., Lake J.P. et al. T-lymphocytes regulate the induction and maintenance of oral tolerance // J. Immunol. — 1997. — Vol. 58. — P. 3610–3618.

16. Trejdosiewicz L.K., Howdle P.D. T-cell responses and cellular immunity in coeliac disease // *Bailliere Clin. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 9. — P. 251–272.
17. Biagi F., Zimmer K.P., Thomas P.D. et al. Is gliadin mispresented to the immune system in celiac disease? A hypothesis // *Q. J. Med.* — 1999. — Vol. 92. — P. 119–122.
18. Gianfrani C. et al. Celiac disease association with CD8+ T cell responses: identification of a novel gliadin-derived HLA-A2-restricted epitope // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 2719–2726.
19. Meresse B. et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease // *Immunity.* — 2004. — Vol. 21. — P. 357–366.
20. Hue S. et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease // *Immunity.* — 2004. — Vol. 21. — P. 367–377.
21. van Elburg R.M., Uil J.J., Mulder C.J.J. et al. Intestinal permeability in patients with celiac disease and relatives of patients with coeliac disease // *Gut.* — 1993. — Vol. 34. — P. 354–357.
22. Schulzke J.D., Bentzel C.J., Schulzke I. et al. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue // *Pediatr. Res.* — 1998. — Vol. 43. — P. 435–441.
23. Friis S., Dabelsteen E., Sjoström H. et al. Gliadin uptake in human enterocytes. Differences between coeliac patients in remission and control individuals // *Gut.* — 1992. — Vol. 33. — P. 1487–1492.
24. Montalto M., Cuoco L., Ricci R. et al. Immunohistochemical analysis of ZO-1 in the duodenal mucosa of patients with untreated and treated celiac disease // *Digestion.* — 2002. — Vol. 65. — P. 227–233.
25. Sander G.R., Cummins A.G., Henshall T. et al. Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins // *FEBS Lett.* — 2005. — Vol. 579. — P. 4851–4855.
26. Fasano A. Intestinal zonulin: open sesame! // *Gut.* — 2001. — Vol. 49. — P. 159–162.
27. Drago S., El-Asmar R., Di Pierro M. et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — N4. — P. 408–419.
28. Reinecker H.C., MacDermott R.P., Mirau S. et al. Intestinal epithelial cells both express and respond to interleukin 15 // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 111. — P. 1706–1713.
29. Hirose K., Suzuki H., Nishimura H. et al. Interleukin 15 may be responsible for early activation of intestinal intraepithelial lymphocytes after oral infection with *Listeria monocytogenes* in rats // *Infection Immunity.* — 1998. — Vol. 66. — P. 5677–5683.
30. Mention J.-J., Ahmed M., Begue B. et al. IL-15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 730–745.
31. Lai Y.-G., Gelfanov V., Gelfanova V. et al. IL-15 promotes survival but not effector function differentiation of CD8+ TCRab+ intestinal intraepithelial lymphocytes // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 163. — P. 5843–5850.
32. Kutlu T., Brousse N., Rambaud C. et al. Numbers of T cell receptor (TCR) ab+ but not of TcR gd+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet // *Gut.* — 1993. — Vol. 34. — P. 208–214.
33. Rust C. et al. Phenotypical and functional characterization of small intestinal TcR gamma delta + T cells in coeliac disease // *Scand. J. Immunol.* — 1992. — Vol. 35. — P. 459–468.
34. Maki M., Holm K., Collin P. et al. Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease // *Gut.* — 1991. — Vol. 32. — P. 1412–1414.
35. Roberts S.J. et al. T-cell alpha beta+ and gamma delta+ deficient mice display abnormal but distinct phenotypes toward a natural, widespread infection of the intestinal epithelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1996. — Vol. 93. — P. 11774–11779.
36. Bhagat G., Naiyer A.J., Shah J.G. et al. Small intestinal CD8+TCRγδ+NKG2A+ intraepithelial lymphocytes have attributes of regulatory cells in patients with celiac disease // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118, № 1. — P. 281–293.
37. Pender S.L., Tickle S.P., Docherty A.J. et al. A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 1582–1590.
38. Moss S.F., Attia L., Scholes J.V. et al. Increased small intestinal apoptosis in celiac disease // *Gut.* — 1996. — Vol. 39. — P. 811–817.
39. Giovannina C., Matarrese P., Scazzocchio B. et al. Wheat gliadin induces apoptosis of intestinal cells via an autocrine mechanism involving Fas/Fas ligand pathway // *FEBS Letters.* — 2003. — Vol. 540. — P. 117–124.
40. Maiuri L., Ciacci C., Auricchio S. et al. Interleukin 15 mediates epithelial changes in celiac disease // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 996–1006.
41. Ohta N., Hiroi T., Dweon M.-N. et al. IL-15-dependent activation induced cell death-resistant Th1 type CD8ab+ NK1.1+ T cells for the development of small intestinal inflammation // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169. — P. 460–468.
42. Battais F., Mothes T., Moneret-Vautrin D.A. et al. Identification of IgE-binding epitopes on gliadins for patients with food allergy to wheat // *Allergy.* — 2005. — Vol. 60. — P. 815–821.