

ПРЕДИКТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНОВ HLA II КЛАССА У ДЕТЕЙ ЦЕЛИАКИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА ЗАБОЛЕВАНИЙ



Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна¹, Камилова Алтыной Турсуновна²

1 - Центр развития повышения квалификации медицинских работников МЗ РУз, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический центр педиатрии, Республика Узбекистан, г. Ташкент

КАСАЛЛИК ФЕНОТИПИГА ҚАРАБ ЦЕЛИАКИЯ КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БОЛАЛАРДА HLA II СИНФ ГЕНЛАРИНИНГ БАШОРАТЛИ АҲАМИЯТИ

Абдужабарова Зулфия Муратходжаевна¹, Камилова Алтыной Турсуновна²

1 - ЎзРесССВ Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Республика ихтисослашган педиатрия илмий-амалий тиббий маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF HLA CLASS II GENES IN CELIAC CHILDREN DEPENDING ON THE DISEASE PHENOTYPE

Abdujabarova Zulfiya Muratkhodjaevna¹, Kamilova Altynoy Tursunovna²

1 - Center for the Development of Advanced Training of Medical Workers of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Republican Specialized Scientific and Practical Center of Pediatrics, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: zulfiya.m@mail.ru

Резюме. Целиакия касаллигини ўрганиш ичак касалликлари тузилишида устунлиги, прогнознинг оғирлиги ва беморларнинг эрта ногиронлиги сабабли ижтимоий аҳамияти туфайли гастроэнтерологиянинг долзарб вазифаларидан биридир. Мақсад: касалликнинг фенотипига қараб целиакия касаллиги бўлган болаларда HLA II генларининг аҳамиятини ўрганиш. Тадқиқотда РИИИПМ гастроэнтерология бўлимида стационар даволанаётган целиакия билан оғриган 54 нафар бемор иштирок этди. Целиакия касаллигида ирсий мойилликни аниқловчи HLA2 синф генларининг молекуляр типланиши барча болаларда ўрганилди. Назорат гуруҳи иммун касалликлари бўлмаган, қариндош бўлмаган 109 нафар болалардан иборат эди. Ўзбек популяциясига мансуб болаларда целиакияга мойиллик HLA-DRB1*07 ва *13 аллели билан ассоциацияланади. Типик шаклдаги целиакиянинг генетик маркерларига HLA DQA1 *0501, HLA DQB1 *0201, HLA-DRB1 *07 ва *13, атипик шакл маркерларига HLA-DRB1 *12 кирди. DRB1*16 ва DQA1 *0501 аллелига эга бўлган болаларда рефрактерли кечадиган касаллик ривожланиши хавфи юқори. HLA DRB1*12 аллелининг мавжуд-лигини биз ўзбек популяциясининг миллий ўзига хослиги деб билиб, у касалликнинг атипик шаклининг ривожланиши патогенезида иштирок этишидан далолат беради деб ҳисоблаймиз.

Калит сўзлар: болалар, целиакия, HLA2 синф.

Abstract. The study of celiac disease is one of the urgent tasks in gastroenterology due to its predominance in the structure of intestinal diseases, the severity of the prognosis and social significance due to the early disability of patients. Objective: to study the significance of HLA class II genes in children with celiac disease, depending on the phenotype of the disease. The study involved 54 children with celiac disease of the Uzbek population who were registered and receiving inpatient treatment at the RSNPMC. Molecular typing of HLA2 class genes responsible for hereditary predisposition to celiac disease was studied in all children. The control group consisted of 109 unrelated Uzbeks without immune diseases. A specific predisposition to celiac disease in children of the Uzbek population is associated with the genes HLA DQA1 * 0501, HLA DQB1 * 0201, HLA-DRB1 * 07 and * 13. For children with the DRB1 * 16 and DQA1 * 0501 alleles, a high risk of developing a refractory course of the disease was established, for carriers of the DRB1 * 12 alleles, a high risk of developing an atypical form of the disease. We regarded the presence of HLA DRB1 * 12 as an ethnic feature of the Uzbek population and evidence of its participation in the pathogenesis of the development of an atypical form of the disease.

Keywords: children, celiac disease, HLA2 grade.

Изучение целиакии является одной из актуальных задач в гастроэнтерологии из-за его преобладания в структуре заболеваний кишечника, тяжести прогноза и социальной значимости, обусловленной ранней инвалидизацией больных. Интерес к целиакии с позиции поиска биологических маркеров связан с выражением клиническим и морфологическим полиморфизмом, различными прогнозами течения [1,11,13, 17].

Целиакия - это системное аутоиммунное заболевание, вызываемое с диетическим приемом глютена у меньшинства лиц с генетической предрасположенностью к HLA [21]. Мировая распространенность целиакии среди населения в целом оценивается примерно в 1%, несмотря на некоторые географические и этнические различия. Недавние эпидемиологические исследования показали, что распространенность целиакии у детей может быть даже больше, чем 1% [5,22]. Целиакия является мультифакториальным заболеванием аутоиммунной природы, в развитии которого существенная роль принадлежит наследственной предрасположенности. В связи с этим установление генетических факторов предрасположенности к целиакии и выявление патогенетических значимых маркеров заболевания, имеет большое значение для выделения лиц, входящих в группу повышенного риска развития болезни (особенно в семьях, где есть больные с целиакией), доклинической диагностики и прогноза течения заболевания, а также для выяснения генетически обусловленных механизмов его патогенеза.

Актуальность исследования определяется тем, что к настоящему времени вопросы о генетических факторах и механизмах предрасположенности и/или резистентности к целиакии еще не нашли своего окончательного решения. Целиакия - это иммуноопосредованное заболевание, при котором хорошо известны иммуногенетический фон HLA (гетеродимеры DQ2 и DQ8) и триггер среды (глютен). Действительно, оба фактора необходимы - но не достаточны - для разработки целиакии. Тем не менее, у пациентов в развивающихся и в развитых странах целиакия диагностируется в нетипичных симптомах, т.е. без присутствия каких-либо признанных факторов риска. Поэтому обсуждается возможность и выполнимость расширенных стратегий скрининга для выявления у пациентов болезни кишечника [2,8,10,22]. Участие в контроле иммунного ответа, распознавании антигенов, регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма - это далеко не полный перечень функций антигенов системы HLA. Нарушение этих функций приводит к развитию аутоиммунных заболеваний, в первую очередь, целиакия.

Анализ данных литературы свидетельствует о своеобразии иммуногенетических профилей при

различных заболеваниях в узбекской популяции [14,16]. Однако данные об изучении ассоциаций между HLA-генами в узбекской популяции при целиакии не известны.

Целью исследования: изучить значимость генов HLA II класса у детей целиакией в зависимости от фенотипа заболевания.

Материал и методы: Обследовано 54 детей с целиакией узбекской популяции, состоявшие на учете и получающие стационарную лечение в РСНПМЦП. Диагностика целиакии проводилась в соответствии с критериями ESPGHAN. У всех детей изучена молекулярное типирование генов HLA2 класса, отвечающие за наследственную предрасположенность к целиакии. Возраст обследованных детей было от 1 до 14 лет, средний возраст составил $7,3 \pm 1,9$ лет. Контрольную группу составили 109 неродственные узбеки без иммунных заболеваний. Они были здоровые добровольцы, которые дали информированное согласие, прежде чем участвовать в исследовании. Группа исследования и контроль друг с другом не имели никакой связи. Исследование было одобрено соответствующим комитетом по этике.

Молекулярное типирование генов HLA2 класса, отвечающие за наследственную предрасположенность в целиакии, определяли методом полимеразой цепной реакции ДНК. Выделение ДНК проводилось из 0,5-0,6 мл венозной крови с помощью коммерческих наборов для выделения ДНК Extra - Gene I (Институт иммунологии и геномики человека АН РУз., г. Ташкент). Все исследуемые были прогенотипированы на гены DRB1, DQA1 и DQB1 с помощью коммерческих наборов для гистотипирования HLA аллелей HISTO TYPE SSP (Медико-Генетический Центр, г. Санкт-Петербург).

Были проанализированы отдельные аллельные варианты генов HLA - DRB1, HLA - DQA1 и HLA - DQB1 и изучены характер распределения специфичностей HLA II класса локусов DRB1*, DQA1*, DQB1*.

Результаты и обсуждение: Было прогенотипировано всего 54 детей с подтвержденным диагнозом целиакия. В результате ген типирования у 48 (88,8%) из 54 исследованных были обнаружены гаплотипы DQ2 и DQ8, ассоциированные с целиакией. У оставшихся 6 детей гаплотипов ассоциированных с целиакией не найдено, но у этих детей целиакия морфологически подтверждено. При этом гаплотипы имеющие только DQ2 и DQ8 встречались у (19) 39,5% и (7) 14,5%, соответственно. DQ2 из 48 детей у 18 (37,5%) обнаружено в положении транс, у 2х в виде двух копий димеров DQ2 и в 1 случае в комбинации с DQ8. Только в одном случае было найдено DQ8 в виде двух копий димеров DQ8.

Изучение носительства аллелей HLA генов II класса у детей с типичной формой заболевания показало, что частота встречаемости аллелей DRB1*07 и *13, DQA1 *0201 и *0501 была выше, чем в контроле (табл.), что соответствует опубликованными данными и указывает на положительную ассоциацию этого аллеля с Ц (Лошкова Е. В., 2009). Аллель DQA1 *0102 и DQB1*0502 была значительно выше, чем в контроле ($\chi^2=5,95$; PF=1,69) и ($\chi^2=3,97$; PF=2,83), что свидетельствует о протективном участии этого аллеля в патогенезе целиакии.

При атипичной форме частота встречаемости аллелей DRB1*12, была выше, чем у здоровых. При анализе полиморфизма групп аллелей гена DRB1 у детей с рефрактерным течением целиакии частота встречаемости аллели DRB1*16 значительно превышала показатели контроля. Высокий риск развития рефрактерного течения заболевания установлен у носителей DQA1*0501 и DRB1*16.

Риск развития целиакии у лиц, имеющих в своем генотипе варианты DR7 выявлен среди 23% больных. Наибольшая критерия достоверности определился для аллелей DRB1*07 и *13. Многие исследования утверждают, что именно комбинация антигенов дает более сильную ассоциацию с целиакией [6]. Также отмечается, что для целиакии характерно наличие гаплотипов HLA-DRB1*03 и HLA-DRB1*07. В наших исследованиях, специфическая предрасположенность к типичной целиакии у детей узбекской популяции ассоциируется с HLA - DRB1*13 (RR-4,03), к атипичной с HLA - DRB1*12 (RR-7,96).

Высокий риск развития заболевания было характерно для носителей с различными сочетаниями аллелей: DQA1 *0102, *0501 и DQB1 *0201. Сочетание патологических аллелей DQA1 *0501 и DQB1 *0201 ассоциировано с молекулой DQ2; DQA1 *0301 и DQB1 *0302 - с молекулой DQ8. Различных регионах мира частота встречаемости данных аллелей при целиакии имеет свои особенности и изменяется от 50 до 97 %. В исследовании Е. Н. Касаткиной [19], проведенной среди группы детей г. Москвы, у 97,2 % больных целиакией выявляются ассоциированные с глютенной энтеропатией аллели. При этом основная доля (88,6%) приходится на молекулу DQ2 и 8,6 % на гаплотип DQ8. Аналогично другим популяциям у наших больных достоверно чаще встречались гетеродимеры DQ2 (75%). Аллели гаплотипа DQ2 в каждом втором случае они кодировались генами в положении транс, т. е. сцепленные аллели DQA1*0501(0505) и DQB1*0201(0202) расположены на одной из хромосом гомологичной пары.

Это подтверждает высокую степень риска, присутствия HLA-DQ2. В большинстве случаев развитие целиакии определяет полная молекула

DQ2 (т. е. сочетание одного из аллелей DQA с DQB). Однако существуют исследования, которые указывают на возможность развития заболевания у лиц, имеющих только один из аллелей гетеродимера DQ2, хотя риск формирования патологического иммунного ответа на пептиды глютена в данном случае, возможно, существенно ниже [7]. В частности, в 2003 году было обследовано 1008 больных целиакией из 5 европейских стран, среди которых была выявлена группа из 57 больных, у которых было обнаружено неполное гетеродимер DQ2, т. е. имелся либо аллель DQA1*501, либо DQB1*201 [4]. В исследовании Neuhausen SL. (2002), включившем 19 больных целиакией бедуинов, у 4 пациентов был выявлен только аллель DQB1*0201 без аллеля DQA1*0501 [3]. Аналогичные данные были выявлены в итальянском исследовании, в котором вошло более 400 детей с целиакией. Авторы продемонстрировали, что 6% пациентов имели только аллель DQB1*0201 и 2% - только DQA1*0501 [9]. Результаты современных генетических исследований дали основание полагать, что аллели гетеродимера DQ2 могут определять риск развития целиакии как совместно, так и по отдельности.

Сегодня известно, что самый высокий генетический риск имеют гомозиготы с гаплотипом DR3-DQ2, приводящим к формированию двух копий димеров DQ2 в цис-комбинации, а также димер DR3-DQ2/ DR7-DQ2, передающийся как в цис-, так и в транс – формах [15]. У двух детей узбекской популяции обнаружено две копии димеров DQ2, которое имеет высокий генетический риск для популяции.

У детей с целиакией узбекской популяции DQ8 выявлялся в 14,5% случаев, что в 6 раза чаще, чем у европейцев и, в одном случае обнаружено две копии димеров DQ8. Их присутствие указывает на высокий риск наследственной предрасположенности к целиакии. Для молекулы HLA-DQ8 характерно сочетание аллелей DQA1*0301 и DQB1*0302. Генетическую предрасположенность к целиакии в молекуле DQ8 определяет аллель HLA-DQB1*0302, который всегда наследуется совместно с HLA-DQA1*301, при этом данные аллели всегда располагаются только в cis-положении [9].

Более 95 % людей, больных с целиакией, обладают вариантами DQ2 или DQ8. В наших исследованиях из 88,8% (48) HLA ассоциированные целиакией в двух случаях (4%) больные имели сразу два гаплотипа - DQ8 и DQ2 тип, который имеет очень высокий риск целиакии. Причина, увеличения риска целиакии состоит в том, что рецепторы, кодирующиеся этими генами, связываются с глиадиновыми белками более прочно в сравнении с другими формами антиген-презентирующих рецепторов.

Таблица 1. Частота встречаемости специфичностей HLA II класса у больных с целиакией в зависимости от фенотипа и течения заболевания

Аллель DRB1	Типичная форма, n=41							Контроль n=109	
	n	χ^2	P	Pc	EF	PF	RR	n	GF
*07	9	4,80	0,01	0,02	0,17		2,78	24	0,11
*13	13	13,16	0,01	0,0002	0,281		4,03	29	0,13
Аллель DQA1									
*0102	6	5,95	0,06	0,014		1,69	0,34	34	0,19
*0501	29	7,60	0,002	0,005	0,195		2,22	39	0,19
Аллель DQB1									
*0201	32	11,18		0,01	0,23		2,53	41	0,20
*0301	8	2,17	0,05	0,14		0,76	0,54	29	0,16
*0303	1	2,64	0,07	0,10		3,55	0,21	12	0,05
*0502	2	3,97	0,02	0,04		2,83	0,24	14	0,09
Аллель DRB1* Атипичная форма, n=13									
*10	1	2,21	0,21	0,13	0,08		4,73	5	0,02
*11	2	0,76	0,22	0,38	0,10		2,02	24	0,11
*12	1	4,12	0,15	0,04	0,09		7,96	3	0,01
Аллель DQA1									
*0101	3	0,45	0,22	0,50	0,09		1,57	34	0,17
*0201	2	0,30	0,27	0,58	0,05		1,54	25	0,14
Аллель DQB1									
*0302	2	0,36	0,26	0,54	0,06		1,61	24	0,11
*0503	1	3,22	0,17	0,07	0,07		6,51	3	0,01
*0601	1	0,89	0,29	0,34	0,05		2,74	7	0,03
Аллель DRB1 Рефрактерное течение, n=7									
*15	2	2,96	0,12	0,085	0,39		4,89	38	0,17
*16	1	17,09	0,05	3,65	0,24		36	2	0,01
Аллель DQA1									
*0102	3	0,06	0,25	0,808	0,03		1,17	34	0,19
*0201	2	0,10	0,28	0,749	0,03		1,28	25	0,14
*0501	6	4,22	0,03	0,039	0,28		3,05	39	0,19
Аллель DQ1									
*0301	5	3,33			0,23		2,80	29	0,16
*0302	2	0,14			0,03		1,34	24	0,11

Примечание: n - число аллелей в данной выборке; χ^2 - критерий достоверности, P - показатель значимости по точному критерию Фишера, Pc - показатель достоверности по Пирсону; EF - этиологическая фракция; PF - превентивная фракция, RR – относительный риск.

Кроме этого, эти формы рецепторов в большей степени активируют Т-лимфоциты и приводят к активации аутоиммунных реакций [20]. Несмотря на сильную ассоциацию целиакии с генами DQ2 (DQA1*05-DQB1*02) и DQ8 (DQA1*03-DQB1*0302), имеются данные, свидетельствующие о наличии других генов системы HLA, участвующих в развитии целиакии. По данным европейских исследователей известно, что 61 больной целиакией из 1008 (6,05 %) не являются носителями ни DQ2, ни DQ8 гетеродимера [20]. В нашем исследовании 6 дети из 54 являются и DQ2-, и DQ8-отрицательными, что составляет 11,1 %.

Таким образом, на современном этапе исследований мнения большинства исследователей сходятся на том, что наличие генов HLA-DQ2 и HLA DQ-8 является обязательным, но недоста-

точным фактором развития целиакии. Отсутствие этих генов почти полностью исключает диагноз целиакии. Обнаружение у пациентов патологических аллелей позволяет с высокой вероятностью предсказать целиакию. Генотип пациентов в различных регионах может иметь свои особенности и наличие характерных аллелей для узбекской популяции. Полученные результаты требуют проведения дальнейших исследований для установления особенностей генотипа у больных целиакией в нашем регионе.

Выводы. Специфическая предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции ассоциируется с генами HLA DQA1 *0501, HLA DQB1 *0201, HLA-DRB1 *07 и *13.

Для детей, имеющих аллель DRB1*16 и DQA1*0501 установлен высокий риск развития рефрактерного течения заболевания, для носите-

лей аллелей DRB1*12 - высокий риск развития атипичной формы заболевания. Наличие HLA DRB1*12 мы расценивали как этническую особенность узбекской популяции и свидетельство ее участия в патогенезе развития атипичной формы заболевания. Обнаружена высокая частота носительства гаплотипа DRB1*13 - HLA-DQA1*0501 и DQB1*0201(DQ2 тип) у узбеков (75%) требует более тщательного популяционно-генетического исследования узбекской популяции по генам HLA II класса DRB1 - DQA1 - DQB1.

Литература:

1. Abujabarowa Z.M. Immunogenetic profile of Uzbek children with celiac disease. // European Science Review- Austria, Vienna, 2016- № 3, 4 Mart-April. - P.34-36.
2. Leibold B, Sanders DS, Green PHR. Глютеновая болезнь. Ланцет. 2018; 391 : 70–81. [PubMed] [Google Scholar]
3. Lopez-Vazquez A., Fuentes D., Rodrigo L. et al. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a Saharawi population. Am J Gastroenterol. 2004; 99(4): 662–667. 15.
4. Martínez-Ojinaga Eva, Molina Manuel, Polanco Isabel, Urcelay Elena, Núñez Concepción. HLA-DQ distribution and risk assessment of celiac disease in a Spanish center. Rev Esp Enferm Dig 2018. doi:10.17235/reed.2018.5399/2017.
5. Poddighe D, Turganbekova A, Baymukasheva D, Saduakas Z, Zhanzakova Z, Abdrakhmanova S (2020) Genetic predisposition to celiac disease in Kazakhstan: Potential impact on the clinical practice in Central Asia. PLoS ONE 15(1): e0226546.
6. Абдужабарова З. М. Клинический полиморфизм, особенности генеологического анамнеза и фенотипа детей узбекской популяции с целиакией // Педиатрия, журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2011.- №2. - С. 33-37.
7. Абдужабарова З. М., Камилова А. Т. Иммуногенетический профиль детей с целиакией узбекской популяции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология / -2016.-В132.- № 8.- С. 9-12.
8. Абдужабарова З.М. Генетические особенности распределения вариантов генов HLA II класса в зависимости от клинических фенотипов целиакии«International science project» - 2019. - №22. – С. 16-19.
9. Вохмянина Н. В. Генетические аспекты целиакии: обзор // Мед.генетика. – М., 2010. - №10. - С. 3-8.
10. Иммуногенетический анализ полиморфизма HLA антигенов II класса при язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori , у детей./Нижевич А.А., Щербаков П.Л., Ахмадеева

Э.Н., и др.//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 1. С. 58-63.

11. Зейнитдинова З.А., Ризаев Ж.А., Орипов Ф.С. Степень цитологического поражения эпителия слизистой оболочки щеки при COVID-19 // Журнал биомедицины и практики. – 2022. Т. 7. – №. 2.
12. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М. Целиакия в Азии, распространенность, клинические фенотипы // O'zbekiston tibbiyot jurnali. – 2008. - №1. -С. 54-55.
13. Камилова А. Т., Абдужабарова З. М., Исраилов Р. И., Алиева Н. Р. Целиакия у детей узбекской популяции: гистологические и морфометрические данные // Педиатрия, журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2010. - №2. - С. 54-59.
14. Касаткина, Е.Н. Клинико-лабораторная характеристика различных форм целиакии в зависимости от генетических маркеров заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Касаткина. - М., 2012. - 24 с 7. 6.
15. Куртанов Х. А., Данилова А. Л., Яковлева А. Е., Саввина А. Д., Максимова Н. Р. // Вестник гематологии, том XI, № 2, 2015 С.44-48.
16. Линдфорс К., Чаччи С., Курппа К., Лундин К. Е., Махария Г. К., Мирин М. Л., Мюррей Ю. А., Верду Е. Ф., Каукинен К. Целиакия. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5 : 3. [PubMed] [Google Scholar]
17. Поддиге Д, Ребуффи С , Де Сильвестри А , Сипиттини С /Мир J Гастроэнтерол. 2020 28 марта; 26 (12): 1365-1381. doi: 10.3748/ wjg.v26.i12.1365

ПРЕДИКТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНОВ HLA II КЛАССА У ДЕТЕЙ ЦЕЛИАКИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Абдужабарова З.М., Камилова А.Т.

Резюме. Изучение целиакии является одной из актуальных задач в гастроэнтерологии из-за его преобладания в структуре заболеваний кишечника, тяжести прогноза и социальной значимости, обусловленной ранней инвалидизацией больных. Цель: изучить значимость генов HLA II класса у детей целиакией в зависимости от фенотипа заболевания. Обследовано 54 детей с целиакией узбекской популяции, состоявшие на учете и получающие стационарную лечение в РСНПМЦП. У всех детей изучена молекулярное титрование генов HLA2 класса, отвечающие за наследственную предрасположенность к целиакии. Контрольную группу составили 109 неродственные узбеки без иммунных заболеваний. Специфическая предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции ассоциируется с генами HLA DQA1 *0501, HLA DQB1 *0201, HLA-DRB1 *07 и *13. Для детей, имеющих аллель DRB1*16 и DQA1*0501 установлен высокий риск развития рефрактерного течения заболевания, для носителей аллелей DRB1*12 - высокий риск развития атипичной формы заболевания. Наличие HLA DRB1*12 мы расценивали как этническую особенность узбекской популяции и свидетельство ее участия в патогенезе развития атипичной формы заболевания.

Ключевые слова: дети, целиакия, HLA2 класса.