

Значение иммуногенетических факторов в развитии болезни Крона

Д.С. Ставцев¹, Т.А. Астрелина¹, О.В. Князев², Т.В. Пухликова¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Российская Федерация

²Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения Москвы, ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва, Российская Федерация

Significance of immune factors in Crohn's disease development

D.S. Stavtsev¹, T.A. Astrelina¹, O.V. Knyazev², T.V. Pukhlikova¹

¹ State government-financed institution of public healthcare «Stem cells bank of the Moscow healthcare department», Moscow, Russian Federation

² Moscow Clinical scientific center, Department of public health services of Moscow, Central Scientific Research Institute of Gastroenterology, Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать современный подход к патогенезу развития болезни Крона (БК), определить влияние индивидуальных иммуногенетических факторов на возникновение и развитие заболевания, в частности, взаимосвязь с определенным профилем HLA-системы.

Основные положения. Проведено множество популяционных исследований, подтверждающих ассоциацию антигенов HLA с заболеваниями человека. Важная роль в иммунном ответе, а также в возникновении БК принадлежит главному комплексу гистосовместимости (*major histocompatibility complex* — MHC), а развитие заболевания связано с изменениями на уровне генов.

Во многих исследованиях показана связь болезни Крона с определенными генами HLA-системы. Так, учеными ряда стран — США, Канады, Испании, Финляндии — была подтверждена связь аллеля HLA-DRB1*0103 с развитием БК, а также с характером течения воспалительных заболеваний кишечника и их осложнений. Имеются данные о том, что в возникновении болезни Крона в разных странах важную роль играют конкретные группы аллелей. В Израиле установлена взаимосвязь БК с DR15, в Германии — с HLA-DRB1*0701, в Китае — с HLA-Cw*12, в Японии — с HLA-DRB1*0405 и 0410. Отмечены ассоциации с клиническими формами заболевания, в частности в Италии наличие

The aim of review. To analyze modern approach to pathogenesis of Crohn's diseases (CD), to determine effect of individual immunogenetic factors on development and progression of disease, in particular, in relation to HLA profile.

Summary. Series of the population studies, confirming association of HLA antigens with human diseases were carried out. Main histocompatibility complex (MHC) plays the leading role in immune response as well as in development of CD, therefore occurrence of disease is related to changes at genetic level.

Many studies indicate relation of Crohn's disease to specific genes of HLA-system. Hence, scientists of USA, Canada, Spain, Finland confirmed association of HLA-DRB1*0103 allele with development of CD, as well as with course of inflammatory bowel diseases and their complications. Important role in development of Crohn's disease in different countries is played by specific groups of alleles. In Israel interrelation of CD with DR15, in Germany — with HLA-DRB1*0701, in China — with HLA-Cw*12, in Japan — with HLA-DRB1*0405 and 0410 was established. Associations with clinical forms of disease was found, in particular in Italy presence of DRB1*0304, DRB1*0305, DRB1*0307, DRB1*0309 is linked to total involvement of the large intestine, in Spain presence of HLA-DRB1*07 — with terminal ileitis at CD, HLA-DRB1*0103 — with colitis. It has been demonstrated, that certain HLA-haplotypes have stronger

Астрелина Татьяна Алексеевна — доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы». Контактная информация: t_astrelina@mail.ru; 115541, Москва, ул. Бакинская, 31
Astrelina Tatyana A — MD, PhD, director of State government-financed institution of public healthcare «Stem cells bank of the Moscow healthcare department». Contact information: t_astrelina@mail.ru; 115541, Moscow, Bakinskaya street, 31.

DRB1*0304, DRB1*0305, DRB1*0307, DRB1*0309 связано с тотальным поражением толстой кишки, в Испании HLA-DRB1*07 — с терминальным илеитом при БК, HLA-DRB1*0103 — с колитом. Было показано, что определенные HLA-гаплотипы дают более выраженную ассоциацию с болезнью Крона. Например, в Японии наличие гаплотипа Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 снижает риск ее возникновения. В России эти исследования менее освещены и проводились с использованием серологических методов типирования. Так, развитие болезни Крона было ассоциировано с B14, DR3 и DR5.

Заключение. Представленные неоднозначные результаты исследований по изучаемой проблеме обусловлены, в первую очередь, этническими различиями и разной частотой встречаемости тех или иных аллелей в разных популяциях. Таким образом, необходимо проведение исследований в каждой конкретной популяционной группе для обнаружения в ней «своих» HLA-маркёров предрасположенности и устойчивости к болезни Крона.

Ключевые слова: антигены HLA-системы, болезнь Крона, патогенез.

association with Crohn's disease. For example, in Japan presence of Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype reduces the risk of CD development. In Russia these studies are less concerned and were carried out by serological HLA typing methods. So, development of Crohn's disease was associated with B14, DR3 and DR5.

Conclusion. Presented ambiguous results are caused, first of all, by ethnic differences and different frequency of some alleles in different populations. Thus, assessment of predisposition and resistance to Crohn's disease requires detection of HLA-markers in each specific population group.

Key words: HLA-system antigens, Crohn's disease, pathogenesis.

Согласно современным представлениям, *болезнь Крона* (БК) — это хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [25, 26]. Оно относится к группе хронических *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК).

Данные о распространенности БК в разных регионах различны — от 10 до 150 и даже более случаев на 100 тыс. населения, что обусловлено сложностями оценки эпидемиологических показателей, связанными как с трудностью распознавания самого заболевания, так и с низким уровнем обращаемости, диагностики и оказания медицинской помощи в слаборазвитых странах мира. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в экономически развитых государствах, особенно в Северной Америке, Скандинавских странах, Израиле. В южных странах Европы, Африке, Азии, Латинской Америке, напротив, она ниже. Отмечаются два пика начала заболевания в зависимости от возраста пациентов — от 20 до 30 лет и от 50 до 60 лет. Распространенность БК среди городского населения выше, чем среди сельского, среди мужчин и женщин нет значительной разницы. Во многих странах в последнее время существует тенденция к увеличению заболеваемости БК [1, 5, 12, 37, 40, 42, 43, 56, 64].

В России показатели распространенности БК крайне мало изучены. Согласно проведенным исследованиям, они ниже среднеевропейских и составляют от 1–1,2 до 3–4 случаев на

100 тыс. населения, что связано скорее не с меньшим уровнем заболеваемости, а с недостаточным учетом пациентов и низкой распознаваемостью заболевания [6, 24, 23, 28].

Редкость БК, слабая осведомленность пациентов и врачей о данной патологии, отсутствие патогномичных симптомов, конкретных инструментальных и лабораторных признаков болезни приводят к тому, что на постановку диагноза от момента появления первых симптомов может уходить до 3–6 лет и более [12, 24, 29].

Для своевременной диагностики БК требуется комплексное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. Согласно разработанным рекомендациям [25], диагноз должен быть подтвержден эндоскопическим, морфологическим и/или эндоскопическим и рентгенологическим методами. Для каждого метода имеются четкие критерии. При необходимости, а также для дифференциальной диагностики, выявления осложнений выполняются ультразвуковое исследование, рентгенологическое исследование с пассажем бариевой взвеси, анализ кала, компьютерная и магнитно-резонансная томография, фистулография (при наличии наружных свищей), капсульная эндоскопия, баллонная энтероскопия [25]. Общепринятыми являются критерии достоверного диагноза БК по Lennard-Jones, включающие определение шести ключевых признаков заболевания [25, 26].

Этиология и патогенез развития БК

Этиология и патогенез заболевания наименее понятны и недостаточно изучены. По многочис-

ленным литературным данным, имеется наследственная предрасположенность к развитию БК. Семейные случаи заболевания отмечаются у 10–20% пациентов [1, 12, 32].

Существуют теории, связывающие БК с характером питания, в частности с присутствием в пище некоторых жиров, употреблением газированных напитков, фастфуда, избыточным поступлением в организм сахара, а также с курением [1, 14, 32].

Инфекционная теория возникновения воспаления в стенке кишечника при БК, отводящая этиологическую роль «классическим» инфекционным агентам, таким как *E. coli*, *Cl. difficile*, семейству *Pseudomonas* и менее изученным *Mycobacterium paratuberculosis*, *avium*, *Listeria monocytogenes*, а также вирусам Кори, герпес-вирусам, цитомегаловирусам, аденовирусам, ротавирусам, энтеровирусам и другим, в настоящее время не была подтверждена проведенными исследованиями [1, 2, 11–14, 16, 20, 31, 32, 41, 46].

Можно предполагать о наличии еще невыделенного микроорганизма, но инфекционная теория возникновения ВЗК на сегодняшний день не доказана [10].

Тем не менее, многие исследователи связывали начало заболевания БК именно с нарушением взаимодействия микрофлоры кишечника и макроорганизма, а также отмечали существенные изменения в видовом и количественном составе микроорганизмов. У разных групп больных обнаруживалось как повышение, так и снижение уровня популяций бифидо- и лактобактерий, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium difficile*, *Atopobium*, энтеробактерий, грибов рода *Candida*. В целом наблюдалась значительная нестабильность и неустойчивость микробиоценоза у данной группы пациентов. И хотя многие микроорганизмы являются условно-патогенными, на фоне уже имеющихся воспалительных и деструктивных процессов в слизистой оболочке они оказывали повреждающее действие, усугубляли течение заболевания и способствовали его хроническому течению [9, 12, 29, 33].

Об участии микроорганизмов в запуске иммунного или аутоиммунного ответа говорит также обнаружение в крови больных антител к некоторым микроорганизмам (*Chl. trachomatis*, *Candida albicans*) и компонентам бактериальных клеток (порину внешней мембраны *E. coli* — Omp C, *outer membraneporin C*) и I2 антигену *Pseudomonas fluorescens*; антител к гликанам бактериальной стенки АККА (ACCA — *anti-chitobioside carbohydrate antibodies*), АЛКА (ALCA — *anti-laminaribioside carbohydrate antibodies*) и АМКА (AMCA — *anti-mannobioside carbohydrate antibodies*) [1, 12, 34, 55].

Другим доказательством «роли» микроорганизмов в развитие воспаления в кишечнике являлись

эксперименты на трансгенных животных, у которых в обычных условиях было смоделировано развитие колита или энтероколита. При содержании животных в стерильных условиях, препятствующих заселению кишечника микроорганизмами, или при его стерилизации антибактериальными препаратами воспаление не возникло, либо у больных оно было выражено в меньшей степени, чем у животных, содержащих в кишечнике микроорганизмы [1, 12, 49, 60, 63].

Во многих звеньях иммунной системы при ВЗК обнаруживаются отклонения. На доиммунном этапе защиты организма, в частности при изучении активности фагоцитоза, было выявлено снижение метаболического потенциала фагоцитов. Рецидив БК и распространение патологического процесса связывают с уменьшением интенсивности фагоцитоза, ограничением метаболического резерва фагоцитов, что говорит о снижении эффективности фагоцитоза в отношении патологических агентов [12, 27].

В исследованиях системы комплемента отмечены повышение уровня некоторых ее компонентов в крови, а также отложение компонентов системы комплемента и иммунных комплексов в стенке кишечника [12].

В клеточном звене иммунитета наблюдаются колебания субпопуляций лимфоцитов, среди которых возрастает количество активированных Т-лимфоцитов, нарушается соотношение CD4+ (хелперов) и CD8+ (цитотоксических клеток, супрессоров) лимфоцитов. В стенке кишечника увеличивается количество антигенпредставляющих клеток — макрофагов и дендритных клеток [12, 14, 29, 32].

Изменения клеточного состава закономерно отражаются на изменении профиля цитокинов, также как повышение или снижение уровня тех или иных цитокинов обуславливает изменение дифференцировки различных иммунокомпетентных клеток, что можно наблюдать при воспалительных заболеваниях кишечника.

При БК дисбаланс в системе цитокинов отражает повышение уровня *интерлейкина* (ИЛ)-1 альфа, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИЛ-10 и снижение уровня ИЛ-4, ИЛ-2. Указанные изменения характеризуют нарушение целостного взаимодействия в иммунной системе [1, 7, 32, 54].

Во многих публикациях отмечается дисбаланс в продукции различных классов *иммуноглобулинов* (Ig). Наблюдаются снижение продукции секреторного IgA, являющегося основным иммуноглобулином слизистой желудочно-кишечного тракта, и увеличение концентрации IgG и IgM. Объяснение этому находят в уменьшении количества IgA-продуцирующих клеток и увеличении количества IgG-продуцирующих клеток в слизистой оболочке кишечника. Снижение уровня IgA свидетельствует о недостаточности местного иммунитета в стенке

кишечника, а увеличение содержания IgG — о ее повышенной проницаемости для чужеродных агентов. Указанные изменения являются звеном воспалительного процесса и, вероятнее всего, они вторичны [12, 13, 29, 31].

Достаточно интересны и другие иммунологические феномены, к которым относятся появление некоторых антител и экспрессия ауто-антигенов в стенке кишечника. У больных БК часто (до 60% случаев) обнаруживаются антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (пекарским и пивным дрожжам) — ASCA (*anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies*), и более редко (до 20–40% случаев) — антитела к перинуклеарным нейтрофильным антигенам — pANCA (*perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody*). Уровень антител связан как с локализацией и протяженностью поражения, так и с активностью заболевания. Установлена достаточно высокая чувствительность и специфичность совместного определения данных групп антител, что может использоваться в дифференциальной диагностике БК и неспецифического язвенного колита как между собой, так и с другими заболеваниями, однако в настоящее время указанные тесты не являются критериями диагностики [11, 12, 15, 16, 26, 62].

Большое внимание отводится поискам генетических факторов развития БК. Во многих исследованиях определены локусы IBD1 на 16-й, IBD2 на 12-й, IBD3 на 6-й, IBD5 на 5-й хромосомах, где обнаружены гены, которые могут определять предрасположенность к ВЗК. Гены предрасположенности обнаружены и на других хромосомах. Наибольшая связь как в зарубежной, так и в отечественной литературе показана для гена CARD15/NOD2, расположенного на 16-й хромосоме в пределах локуса IBD1 [12, 56]. Этот ген кодирует белок, участвующий в распознавании компонентов бактериальной клетки, запуске и регуляции иммунных и воспалительных реакций при внедрении чужеродных микроорганизмов. Как считается, мутации в гене CARD15/NOD2 обуславливают недостаточную бактерицидную активность слизистой кишечника, что приводит к проникновению патогенов в глубь слизистой и неадекватной стимуляции иммунокомпетентных клеток [12, 56].

В ряде исследований продемонстрирована связь БК с наличием полиморфных вариантов данного гена, а также с различными формами заболевания, его течением и осложнениями. Полиморфные варианты гена CARD15/NOD2 встречаются у 30–70% пациентов с БК [56]. Большинство исследований, подтверждающих роль мутаций в указанном гене в возникновении и прогрессировании БК, проведено в Северной Америке, Европе [35, 39, 56, 62, 69].

Данные, полученные в России, показывают, что риск заболевания возрастает от 2–4 до 20–40

раз в зависимости от вида и количества обнаруживаемых полиморфных вариантов [18, 19, 22, 33].

Однако полиморфизм гена CARD15/NOD2 не связан с БК в азиатских и африканских популяциях [50, 56].

Взаимосвязь антигенов HLA-системы с развитием БК

Важная роль в иммунном ответе, а также в возникновении аутоиммунных, инфекционных и воспалительных заболеваний, в том числе воспалительных заболеваний кишечника, принадлежит главному комплексу гистосовместимости (*major histocompatibility complex* — МНС), или HLA-системе человека.

Механизмы, лежащие в основе ассоциации МНС с аутоиммунными заболеваниями, не совсем ясны. Давно существует точка зрения о нарушении иммунологической толерантности к собственным антигенам через aberrantную презентацию в составе молекул HLA II класса собственных пептидов или чужеродных пептидов, на которые иммунный ответ не должен развиваться, Т-лимфоцитам [30, 45]. В основе данных явлений может лежать существование общего иммуногенного эпитопа у микроорганизмов и человека, хроническая внутриклеточная инфекция, особенно вирусная. Все это приводит к презентации Т-лимфоцитам антигена, схожего с собственным или измененным аутоантигеном в составе молекул HLA, и к началу аутоиммунного ответа. От набора HLA-антигенов может зависеть характер иммунного ответа — при сильном иммунном ответе организм удачно справляется с инфекцией и вместе с тем легко может начинаться аутоиммунная агрессия [30, 45].

Во многих исследованиях выявлена связь генов HLA-системы с различными инфекционными, воспалительными, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями — как их защитная, так и предрасполагающая роль. Среди инфекционных заболеваний — это вирусные гепатиты, туберкулез, ВИЧ. С генами HLA-системы связь установлена для ревматоидного артрита, сахарного диабета 1-го типа, системной красной волчанки, рассеянного склероза, миастении гравис, аутоиммунного тиреоидита, анкилозирующего спондилоартрита, болезни Грейвса, первичной надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона), аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, целиакии, атопического дерматита, бронхиальной астмы, туберкулеза, вирусных гепатитов [3, 8, 30, 45, 59].

Проведено значительное количество исследований, связывающих хронические воспалительные заболевания кишечника, в частности болезнь Крона, с определенными генами HLA-системы.

В еврейской популяции отмечена связь БК с DR15, а также отрицательная связь с DR3,

DR7, DQ2 [47]. В исследовании среди еврейского и не еврейского населения США обнаружены положительные ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника гаплотипов DRB1*0103 — DQA1*0501 — DQB1*0301 и DRB1*0103 — DQA1*0101 — DQB1*0501, а также аллеля DRB1*0401 [66].

Канадские исследователи связывают развитие БК с аллелем HLA DRB1*0103 у не еврейских пациентов. В этом же исследовании отмечается увеличение частоты встречаемости HLA-аллеля DQB1*0501 и гаплотипа HLA DRB1*0103/HLA DQB1*0501 при воспалительных заболеваниях кишечника в общем [65].

Другие исследователи связывают HLA DRB1*0103 с изолированным поражением толстой кишки при БК, а также с необходимостью хирургического лечения [48]. В Германии была выявлена ассоциация БК с HLA DRB1*0701 [1]. В Великобритании группа аллелей HLA DRB1*03 связывается с устойчивостью к БК [67]. При обследовании итальянских пациентов не отмечено ассоциации каких-либо HLA-генов с наличием БК, однако DRB1*0304, *0305, *0307, *0309-аллели достоверно чаще обнаруживались у больных с тотальным поражением толстой кишки при БК и у пациентов с внекишечными проявлениями патологии [36]. В Испании наличие HLA DRB1*07 связано с терминальным илеитом, а HLA DRB1*0103 — с колитом при БК [44].

Несколько другие закономерности в азиатских странах. В Китае отмечена связь БК с геном HLA Cw*12 [57]. В Японии наличие гаплотипа Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 снижает риск возникновения БК [51]. У японских пациентов значительные положительные ассоциации при БК выявляются с HLA DRB1*0405 и 0410 [70].

В исследовании, охватывающем наблюдения по всему миру, подтверждена связь БК, характера его течения и осложнений с HLA- DRB1*0103, HLA- DRB1*04, HLA- DR7 и HLA- DRB3*0301, HLA- B *18, HLA B *21, HLA- DR6 (включая HLA- DRB1*1401), HLA- DR8 (в том числе HLA- DRB1*0802 и *0803) и HLA- DR10 [45].

В другом исследовании на значительном по количеству пациентов материале у европейцев также отмечена связь БК с HLA- DRB1*0103, HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*07, HLA-DRB3*0301, HLA-DRB1*1101 и найдены

мутации в комплексе МНС при данном заболевании [59].

Достаточно часто в исследованиях среди разных этнических групп обнаруживается связь HLA В*27 с поражением позвоночника при воспалительных заболеваниях кишечника [40, 58].

В отечественной литературе исследования по рассматриваемой теме менее освещены. В Московском регионе с использованием серологических методов были получены следующие данные. При обследовании 44 человек с БК отмечены положительные ассоциации с В14, А3 и отрицательные — с А19 [4, 21]. У больных с воспалительными заболеваниями кишечника также в Московском регионе установлены положительные ассоциации для язвенного колита и БК с В14, DR3, DR5 и отрицательные ассоциации с А19. Для БК получены положительные ассоциации с А3, отрицательные — с DR1. В этом же исследовании показано, что резистентные к лечению формы воспалительных заболеваний кишечника положительно ассоциированы с Sw4 и DR3 и отрицательно — с DR2 [4, 21]. В другом исследовании с применением как серологических методов, так и методов генотипирования была выявлена ассоциация В18 и DRB1*01 с развитием БК [17].

В противоположность сказанному имеются наблюдения об отсутствии связи БК с HLA-системой [38, 52, 53, 61].

Результаты проведенных исследований неоднозначны по всему миру, что обусловлено, в первую очередь, этническими различиями и разной частотой встречаемости тех или иных аллелей в разных популяциях. Важной особенностью, затрудняющей выявление причинно-следственной связи конкретных HLA-аллелей с заболеваниями, является неравновесное сцепление в генах HLA-системы. Также можно сделать предположение о различных и многофакторных механизмах в иммунной системе, запускающих в итоге однообразный патологический каскад.

Исходя из этого, необходимо проведение исследований в каждой конкретной популяционной группе для обнаружения в ней «своих» маркёров предрасположенности и устойчивости к заболеваниям, в том числе при хронических воспалительных заболеваниях кишечника, к которым относятся БК и язвенный колит.

Список литературы

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001.
1. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. М.: GEOTAR-Media, 2001.
2. Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., Грачева Н.М. и др. Вирусно-бактериальный дисбиоз и клиничко-морфологические изменения респираторного и желудочно-кишечного тракта при atopическом синдроме. Пульмонология. 1998; 2:47-53.
2. Balkarova Ye.O., Chuchalin A.G., Gracheva N.M. et al. Viral-bacterial dysbiosis, clinical and morphological changes in the respiratory and gastrointestinal tract in atopie syndrome. Pulmonology. 1998; 2:47-53.
3. Барановский А.Ю., Мительглик У.А., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Зубарева А.С., Семенов Н.В., Герасимова О.А. HLA-антигены I и II класса

- при аутоиммунных заболеваниях печени в северо-западном регионе России. Вестник Санкт-Петербургской академии последилового образования 2010; 2(4):55-8.
3. *Baranovsky A.Yu., Mitelglik U.A., Raykhelson K.L., Marchenko N.V., Zubareva A.S., Semenov N.V., Gerasimova O.A.* HLA-antigens of the I and II class at autoimmune liver diseases in northwest of Russia. Bulletin of St.-Petersburg academy of postgraduate education. 2010; 2(4):55-8.
 4. *Белоусова Е.А.* Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
 4. *Belousova Ye.A.* Resistant forms of inflammatory bowel diseases. Author's abstract, PhD degree thesis. Sciences. M., 1998.
 5. *Белоусова Е.А.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. Falk Symposium 2006:31.
 5. *Belousova Ye.A.* Epidemiology of inflammatory bowel disease in Russia. Falk Symposium 2006:31.
 6. *Белоусова Е.А.* Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: ООО изд-во «Триада», 2002.
 6. *Belousova Ye.A.* Ulcerative colitis and Crohn's disease. Tver: ООО Publishing house «Triada», 2002.
 7. *Бельмер С.В., Симбирцев А.С., Головенко О.В., Бубнова Л.В., Карпина Л.М., Щиголева Н.Е., Михайлова Т.Л.* Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний толстой кишки у детей. Рос мед журн 2003; 11(3):116-20.
 7. *Belmer S.V., Simbircev A.S., Golovenko O.V., Bubnova L.V., Karpina L.M., Schigoleva N.E., Mikhaylova T.L.* Significance of cytokines in pathogenesis of inflammatory bowel diseases at pediatrics. Ros med zhurn 2003; 11(3):116-20.
 8. *Болдырева М.Н.* HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
 8. *Boldyreva M.N.* HLA (class II) and natural selection. The «Functional» genotype, «functional» heterozygosity advantage concept. PhD degree thesis. Sciences. M., 2007.
 9. *Бурковская В.А., Белобородова Э.И., Акимова Л.А.* и др. Нарушение микробиоценоза кишечника при хронических воспалительных заболеваниях и абсорбционная функция тонкой кишки. Сибирский мед журн 2009; 24(4):40-5.
 9. *Burkovskaya V.A., Beloborodova E.I., Akimova L.A., et al.* Disorders of intestinal microbiome at chronic inflammatory diseases and small intestinal absorption function. Sibirsky med zhurn 2009; 24(4):40-5.
 10. *Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Максимов В.Н., Воевода М.И.* Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2008; 18(6):68-74.
 10. *Valuyskikh Ye.Yu., Svetlova I.O., Kurilovich S.A., Osipenko M.F., Maksimov V.N., Voyevoda M.I.* Clinical and genetic aspects of inflammatory bowel diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2008; 18(6):68-74.
 11. *Водинова О.В., Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л.* Клинико-диагностические параллели при осложненных и неосложненных формах болезни Крона у детей. Рос мед вести 2003; 4:35-42.
 11. *Vodilova O.V., Mazankova L.N., Khalif I.L.* Clinical and diagnostic parallels at complicated and uncomplicated forms of Crohn's disease at pediatrics. Ros med vesti 2003; 4:35-42.
 12. *Воробьев Г.И., Халиф И.Л.* Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008.
 12. *Vorob'yev G.I., Khalif I.L.* Inflammatory bowel diseases. M.: Miklosh, 2008.
 13. *Голованчиков В.М., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* Современные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний кишечника. Рос мед вести 2009; 14(3):29-37.
 13. *Golovanchikov V.M., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.* Modern approaches to treatment of chronic inflammatory bowel diseases. Ros med vesti 2009; 14(3):29-37.
 14. *Киркин Б.В.* Новое в болезни Крона. Рос мед журн 1996; 3(4):15-9.
 14. *Kirkin B.V.* Novel data in Crohn's disease. Ros med zhurn 1996; 3(4):15-9.
 15. *Конович Е.А., Халиф И.Л.* Перинуклеарные анти-нейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2009; 19(5):72-7.
 15. *Konovich Ye.A., Khalif I.L.* Perinuclear antineutrophilic cytoplasmatic antibodies at ulcerative colitis and Crohn's disease. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2009; 19(5):72-7.
 16. *Ливзан М.А., Макейкина М.А.* Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. Consilium Medicum. Гастроэнтерология 2010; 2.
 16. *Livzan M.A., Makeykina M.A.* Inflammatory bowel diseases: modern aspects of diagnostics and treatment. Consilium Medicum. Gastroenterology 2010; 2.
 17. *Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Долбин А.Г., Яздовский В.В.* Генетические HLA-маркеры при неспецифических воспалительных и функциональных заболеваниях толстой кишки. Рос мед вести 2001; 2:43-6.
 17. *Loranskaya I.D., Khalif I.L., Dolbin A.G., Yazdovsky V.V.* Genetic HLA-markers at inflammatory and functional bowel diseases. Ros med vesti 2001; 2:43-6.
 18. *Лоранская И.Д., Степанова Е.В., Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Поляков А.В., Щагина О.А.* Взаимосвязь клинических аспектов болезни Крона с носительством полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15. Колопроктология. 2009; 30(4):10-7.
 18. *Loranskaya I.D., Stepanova Ye.V., Khalif I.L., Mikhaylova T.L., Polyakov A.V., Schagina O.A.* Interrelation of clinical features of Crohn's disease with genetic polymorphism of NOD2/CARD15. Koloproktologiya. 2009; 30(4):10-7.
 19. *Малахинова Н.А.* Клинико-генетические ассоциации полиморфизма генов иммунорецепторного аппарата и воспалительных заболеваний кишечника у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
 19. *Malakhinova N.A.* Clinical and genetic associations of immunoreceptor genetic polymorphism and inflammatory bowel diseases at pediatrics. Author's abstract. MD degree thesis. M., 2010.
 20. *Малов В.А., Бондаренко В.М., Пак С.Г.* Clostridium difficile в патологии человека. Журн микробиол 1996; 1:91-6.
 20. *Malov V.A., Bondarenko V.M., Pak S.G.* Clostridium difficile in human diseases. Zhurn mikrobiol 1996; 1:91-6.
 21. *Морозова Н.А.* Клинико-генетические взаимосвязи при воспалительных заболеваниях толстой кишки (язвенный колит и болезнь Крона). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
 21. *Morozova N.A.* Clinical and genetic interrelations at inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease). Author's abstract. MD degree thesis. M., 1997.
 22. *Насыхова Ю.А.* Молекулярно-генетические аспекты развития воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и язвенного колита. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб, 2012.
 22. *Nasykhova Yu.A.* Molecular genetic aspects of inflammatory bowel diseases development: Crohn's diseases and ulcerative colitis. Author's abstract, Cand. Sc. (Biology) thesis. SPb, 2012.
 23. *Николаева Н.Н., Четчикова И.Д., Николаева Л.В.* Эпидемиология язвенного колита и болезни Крона в Красноярском крае. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 5:133.
 23. *Nikolayeva N.N., Chechetkina I.D., Nikolayeva L.V.* Epidemiology of ulcerative colitis and Crohn's disease in Krasnoyarsk region. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 5:133.
 24. *Нукулина И.В.* Клинико-эпидемиологическая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в

- Московской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
24. *Nikulina I.V.* Clinical and epidemiologic features of inflammatory bowel diseases in the Moscow region. Author's abstract. MD degree thesis. M., 1997.
25. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. Колопроктология 2013; 45(3):4-38.
25. Diagnostics and treatment of Crohn's disease in adults: guidelines. Koloproktologiya 2013; 45(3):4-38.
26. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению болезни Крона у взрослых (проект). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(6):66-82.
26. Treatment of Crohn's disease in adults: guidelines of the Russian gastroenterological association (a draft). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(6):66-82.
27. *Тарасова Г.Н., Федотова Е.Н., Чумакова Е.А., Ильяшенко М.Г.* Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от клинических характеристик заболевания. Практическая медицина. Педиатрия 2012; 12(7).
27. *Tarasova G.N., Fedotova Ye.N., Chumakova Ye.A., Il'yashenko M.G.* Phagocytic activity of neutrophilic granulocytes at inflammatory bowel diseases in relation to disease clinical features. Prakticheskaya meditsina. Pediatrics 2012; 12(7).
28. *Ткачев А.В., Девликамова Т.А., Розенберг Т.Г.* Оценка распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в Ростовской области. Гастроэнтерология Юга России. Ростов н/Д, 2009.
28. *Tkachev A.V., Devlikamova T.A., Rozenberg T.G.* Estimation of prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) in Rostov region. Gastroenterologiya Yuga Russii. Rostov-on-Don, 2009.
29. *Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волинская Е.И.* Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем. Практическая медицина. Гастроэнтерология 2012; 3:17-22.
29. *Tkachev A.V., Mkrtychyan L.S., Nikitina K.Ye., Volynskaya Ye.I.* Inflammatory bowel diseases: on the crossroads of glitches. Prakticheskaya meditsina. Gastroenterology 2012; 3:17-22.
30. *Хаитов Р.М.* Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
30. *Khaitov R.M.* Immunology. M.: GEOTAR-Media, 2006.
31. *Халиф И.Л., Лоранская И.Д.* Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош, 2004:88.
31. *Khalif I.L., Loranskaya I.D.* Inflammatory bowel diseases (nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease): clinical presentation, diagnostics and treatment. M.: Miklosh, 2004:88.
32. *Хацко В.В., Дудин А.М., Межаков С.В., Потанов В.В., Пархоменко А.В.* Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения болезни Крона (научный обзор). Укр журн хир 2012; 19(4):133-6.
32. *Khatsko V.V., Dudin A.M., Mezhaikov S.V., Potapov V.V., Parkhomenko A.V.* Modern aspects of etiopathogenesis, diagnostics and treatment of Crohn's disease (scientific review). Ukr zhurn khir 2012; 19(4):133-6.
33. *Шумилов П.В.* Патогенетические факторы развития и течения болезни Крона и Неспецифического язвенного колита у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М. 2010.
33. *Shumilov P.V.* Pathogenic factors in development and progression of Crohn's disease and ulcerative colitis at pediatrics. Author's abstract. MD degree thesis M. 2010.
34. *Altstock R., Shtevi A., Karban A., et al.* Improved IBD diagnosis via Elisa detecting novel antibodies: ACCA, ALCA and AMCA. Gastroenterology 2005; 128(4):303.
35. *Annese V., Lombardi G., Perri F., et al.* Variants of CARD15 are associated with an aggressive clinical course of Crohn's disease — an IG-IBD study. Am J Gastroenterol 2005; 100:84-92.
36. *Annese V., Piepoli A., Latiano A., et al.* HLA-DRB1 alleles may influence disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease: a critical reappraisal with review of the literature. Dis Colon Rectum. 2005; 48(1):57-64.
37. *Blomqvist P., Feltelius N., Löfberg R., Ekblom A.* A 10-year survey of inflammatory bowel diseases-drug therapy, costs and adverse reactions. Aliment Pharmacol Ther 2001;15(4):475-81.
38. *Bouma M., Oudkerk Pool, et al.* Evidence for genetic heterogeneity in inflammatory bowel disease G. (IBD); HLA genes in the predisposition to suffer from ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease. Clin Exp Immunol 1997; 109(1):175-9.
39. *Brand S., Staudinger T., Schnitzler F., et al.* The role of Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and CARD15/NOD2 mutations in the susceptibility and phenotype of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:645-652.
40. *Buchel O.C., Bosch F.J., Janse van Rensburg J., et al.* Primary sclerosing cholangitis, Crohn's disease and HLA-B27 in black South African women. Acta Gastroenterol Belg 2012; 75(4):454-7.
41. *Carvalho F.A., Barnich N., Sauvanet P., et al.* Crohn's disease-associated Escherichia coli LF82 aggravates colitis in injured mouse colon via signaling by flagellin. Inflamm Bowel Dis 2008; 14(8):1051-60.
42. *De Dombal F.T., Softley A.* Observations on severity and activity indices in a therapeutic trial of active Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1995; 1(4):247-55.
43. *Dias C.C., Rodrigues P. P., Altamiro da Costa-Pereira, Magro F.* Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: Asystematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2013; 19(24):24.
44. *Fernandez Laura, Mendoza Juan L., Martinez Alfonso More.* IBD1 and IBD3 determine location of Crohn's disease in the Spanish population. Inflamm Bowel Dis 2004; 10(6):715-22.
45. *Fernando M.M., Stevens C.R., Walsh E.C., et al.* Defining the role of the MHC in autoimmunity: A review and pooled analysis. PLo Genet 2008; 4(4): e1000024.
46. *Guarner F., Casellas F., Borruel N., Antolin M., Videla S., Vilaseca J., Malagelada J.R.* Role of microecology in chronic inflammatory bowel diseases. Eur J Clin Nutr 2002; 56(1):34-8.
47. *Gulwani-Akolkar B., Akolkar P. N., Lin X.Y., Heresbach D., et al.* HLA Class II alleles associated with susceptibility and resistance to Crohn's disease in the Jewish population. Inflamm Bowel Dis 2000; 6(2):71-6.
48. *Hancock Laura, Beckly John, Geremia Alessandra More.* Clinical and molecular characteristics of isolated colonic Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2008; 14(12):1667-77.
49. *Hoentjen F., Tonkonogy L., Dieleman L., et al.* CD4 T lymphocytes mediate colitis induced by non-pathogenic Bacteroides vulgatus in HLA-27 transgenic rats. Gastroenterology 2005; 128(4):206.
50. *Jun Yun, Chang-Tai Xu, Bo-Rong Pan.* Epidemiology and gene markers of ulcerative colitis in the Chinese. World J Gastroenterol 2009; 15(7):788-803.
51. *Kawasaki A., Tsuchiya N., Hagiwara K., et al.* Independent contribution of HLA-DRB1 and TNF alpha promoter polymorphisms to the susceptibility to Crohn's disease. Genes Immun 2000; 1(6): 351-7.
52. *Lappalainen M., Halme L., Turunen U., et al.* Association of IL23R, TNFRSF1A, and HLA-DRB1*0103 allele variants with inflammatory bowel disease phenotypes in the Finnish population. Inflamm Bowel Dis 2008; 14(8):1118-24.
53. *Latiano A., Palmieri O., Latiano T., et al.* Investigation of multiple susceptibility loci for inflammatory bowel disease in an Italian cohort of patients. PLoS One 2011; 6(7): e22688.
54. *MacDonald T.T., Biancheri Sarra M., Monteleone G.* What's the next best cytokine target in IBD? Inflamm Bowel Dis 2012; 18(11):2180-9.

55. Marcelletti J., Moskowitz D., Stempak J., et al. Anti-microbial antibody markers as prognostic indicators of Inflammatory bowel disease course. *Gastroenterology* 2005; 128(4):305.
56. Naser S.A., Arce M., Khaja A., et al. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(5):412-24.
57. Okada Y., Yamazaki K., Umeno J., et al. HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 141(3):864-71.
58. Orchard T.R., Holt H., Bradbury L., et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(2):193-7.
59. Rioux J.D., Goyette P., Vyse T.J., et al. Mapping of multiple susceptibility variants within the MHC region for 7 immune-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(44):18680-5.
60. Sartor R.B. Genetically determined mucosal immune responses to normal resident luminal bacteria. In: *Gut Ecology* / Eds. A. Hart, A. Stagg, H. Graffner et al., 2002.
61. Satsangi J., Welsh K.I., Bunce M., et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996; 347(9010):1212-7.
62. Schoepfer A.M., Schaffer T., Mueller S., et al. Phenotypic associations of Crohn's disease with antibodies to flagellins A4-Fla2 and Fla-X, ASCA, p-ANCA, PAB, and NOD2 mutations in a Swiss Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15(9):1358-67.
63. Sellon R.K., Tonkonogy S., Schultz M., et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10 – deficient mice. *Infect Immun* 1998; 66(11):5524-31.
64. Shivananda S., Lennard-Jones J., Logan R., et al. Incidence of inflammatory bowel diseases across Europe: is there a difference between north and south? Results of the collaborative study on inflammatory bowel diseases (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5):690-7.
65. Silverberg Mark S., Mirea Lucia, Bul, Shelley B., Murphy J.E. et al. Population- and family-based study of Canadian families reveals association of HLA DRB1*0103 with colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9(1):1-9.
66. Trachtenberg E.A., Yang H., Hayes E., et al. HLA class II haplotype associations with inflammatory bowel disease in Jewish (Ashkenazi) and non-Jewish Caucasian populations. *Hum Immunol* 2000; 61(3):326-33.
67. Van Heel D.A., Satsangi J., Carey A.H., Jewell D.P. Inflammatory bowel disease: progress toward a gene. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(3):207-18.
68. Wakefield A.J., Pitilo R.M., Sim R., et al. Evidence persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 1993; 39(4):345-53.
69. Waterman M., Xu W., Stempak J.M., et al. Distinct and overlapping genetic loci in Crohn's disease and ulcerative colitis: correlations with pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(9):1936-42.
70. Zhang H.X., Li J.C., Xu G., Liu Z.J. Association between HLA-Cw polymorphism and inflammatory bowel disease. *ZhonghuaNeiKeZaZhi* 2011; 50(10):856-8.