

По следам XI Всероссийского Конгресса Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

FOLLOWING THE XI ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Выявление аутоантител у детей с болезнью Крона в зависимости от клинических особенностей заболевания

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-115-119>

Жужула А. А.¹, Курбатова О. В.¹, Петричук С. В.¹, Сновская М. А.¹, Мокрецова К. А.¹, Анушенко А. О.¹, Семикина Е. Л.^{1,2}, Потапов А. С.^{1,2}, Фисенко А. П.¹

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1, Россия

² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия

Ключевые слова: дети, болезнь Крона, аутоантитела, ASCA, воспалительные заболевания кишечника, антинуклеарные анти-тела, HEp-2, аутоиммунитет

Для цитирования: Жужула А. А., Курбатова О. В., Петричук С. В., Сновская М. А., Мокрецова К. А.1, Анушенко А. О., Семикина Е. Л., Потапов А. С., Фисенко А. П. Выявление аутоантител у детей с болезнью Крона в зависимости от клинических особенностей заболевания. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2025; 23 (3): 115–119. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-115-119>

Detection of autoantibodies in children with Crohn's disease depending on the clinical features of the disease

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-115-119>

Anastasia A. Zhuzhula¹, Olga V. Kurbatova¹, Svetlana V. Petrichuk¹, Marina A. Snovskaya¹, Kadria A. Mokretsova¹, Anton O. Anushenko¹, Elena L. Semikina^{1,2}, Alexander S. Potapov^{1,2}, Andrey P. Fisenko¹

¹ Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Russia

² The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, st. Trubetskaya, d. 8, building 2, Russia

Keywords: children, Crohn's disease, autoantibodies, ASCA, inflammatory bowel diseases, antinuclear antibodies, HEp-2, autoimmunity

For citation: Zhuzhula A. A., Kurbatova O. V., Petrichuk S. V., Snovskaya M. A., Mokretsova K. A., Anushenko A. O., Semikina E. L., Potapov A. S., Fisenko A. P. Detection of autoantibodies in children with Crohn's disease depending on the clinical features of the disease. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2025; 23 (3): 115–119. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-115-119>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) — это хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неуточненной этиологии, характеризующееся воспалением с развитием сопутствующих осложнений [1, 2, 3]. Распространенность БК растет с каждым годом среди детей, по мировой статистике составляет 58 на 100 000 детей [1, 2]. 25 % больных БК впервые манифестирует в возрасте до

18 лет, что подтверждает актуальность исследования и необходимость ранней диагностики и назначения своевременной терапии [2, 3].

Для классификации БК у детей рекомендуется применять международную классификацию БК, принятую в 2010 году в Париже [2]. По возрасту начала болезни: A1a — 0 — <10 лет, A1b — 10 — <17 лет, A2 — 17–40 лет, A3 — >40 лет. По локализации воспалительного процесса: L1 — тер-

минальный илеит, L2 — изолированный колит, L3 — илеит и колит, L4a — верхние отделы с поражением до связки Трейца, L4b — верхние отделы с поражением ниже связки Трейца, но выше дистальной 1/3 подвздошной кишки. По характеру течения (фенотип заболевания): B1 — нестриктурирующая и непенетрирующая (воспалительная), B2 — стриктурирующая, B3 — пенетрирующая, B2B3 — стриктурирующая и пенетрирующая, р — перианальные проявления. В зависимости от задержки роста ребенка выделяют: G0 — нет задержки роста, G1 — задержка роста [2]. Активность заболевания БК оценивают по Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI): <10 баллов — соответствует ремиссии БК, 11–30 баллов — низкой или умеренной активности, 31–100 баллов высокой активности. На основании значения PCDAI у пациентов диагностируется: клиническая ремиссия болезни Крона (PCDAI <10) или клиническое обострение болезни Крона (PCDAI >10) [2].

Наиболее часто при БК выявляются аутоантитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) классов IgA и IgG, к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA): к протеиназе-3 (PR3) и миелопероксидазе (МРО), панкреатические аутоантитела (PAB) классов IgA и IgG, антитела к бокаловидным клеткам кишечника [3, 4]. Диагностическая значимость определения разных аутоантител варьируется [3, 4].

ASCA и ANCA являются наиболее информативными серологическими маркерами для дифференциальной диагностики БК и ЯК. Высокие уровни ASCA, ANCA PAB, aGP2, ассоциируются с риском ускоренного прогрессирования ВЗК, развитием осложнений и необходимостью хирургического лечения [5]. Наличие аутоантител ASCA при БК является прогностически неблагоприятным признаком [3].

Определение антител к ASCA классов IgA и IgG является малоинвазивным тестом для лабораторной диагностики БК. Частота выявления ASCA классов IgA и (или) IgG у взрослых больных с БК составляет 29–71% [4, 5]. ASCA относятся к семейству антигликановых антител, эти антитела направлены против маннана клеточной мембраны пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [4, 5]. Механизм образования ASCA до сих пор неизвестен, однако маннозоиндуцированный иммунологический ответ может быть связан с перекрестной реакцией с дрожжевым грибком *Candida albicans* [4, 6].

Одним из значимых иммунологических маркеров активности воспалительного процесса при БК и ЯК у детей может служить концентрация фекального кальпротектина, которая повышается в обострении, коррелируя с клинической и эндоскопической активностью болезни [7, 8].

Уровни специфических аутоантител к антигенам тонкого и толстого кишечника при БК коррелируют между собой, что указывает на значимую роль в формировании аутоиммунного воспаления при данной патологии [3]. В педиатрической практике остро стоит задача по поиску информативных маркеров для прогнозирования осложнений заболевания и назначения своевременной терапии [3, 5].

ЦЕЛЬ НАШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ — оценить уровень аутоантител у детей с болезнью Крона в зависимости от дебюта болезни, наличия или отсутствия задержки роста, локализации воспалительного процесса, фенотипа заболевания, активности заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании было включено 93 ребенка с БК, которые находились лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Возраст пациентов изменялся от 2,2 до 17,97 года. Все дети были обследованы по стандартному протоколу, включая общий анализ крови (гематологический автоматический анализатор Sysmex XN 550, Япония), биохимический анализ крови (AU680, США), определение ASCA классов IgA и IgG (Orgentec, Германия), фекального кальпротектина (ФК) (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария), антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 (АНФ) с помощью реакции непрямой иммunoфлюоресценции (РНИФ) (AESKU GROUP, Германия).

Положительными значениями сывороточных ASCA IgG и IgA считали ≥ 10 Ед/мл, ФК > 80 мкг/г. Референсные значения С-реактивного белка (С-RP): < 5 мг/л, PLT: $150\text{--}450 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ: 2–20 мм/час. Отрицательными значениями считали титры АНА $< 1/160$, при титре 1/160 ответ считали низкоПозитивным, 1/320–1/640 — умеренно-позитивным, 1/1280 и выше — высоко-позитивным [9]. Любой из выявленных типов свечений АНФ принимали за положительный результат.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 10.0

(StatSoft, США), Excel (Microsoft, США), IBM SPSS Statistics 25 (США). Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана [нижний и верхний квартили] – Me [$Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что у детей с БК в состоянии ремиссии (PCDAI <10) концентрация сывороточных антител ASCA IgG составляла Me = 8,9 [6,6; 24,6] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 5,5 [2,5; 9,2] Ед/мл, при низкой или умеренной активности заболевания (PCDAI 11–30) ASCA IgG – Me = 10,3 [4; 38,1] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 5,6 [3,4; 16,4] Ед/мл, при высокой степени активности болезни (PCDAI 31–100) ASCA IgG – Me = 42,3 [6,5; 60,8] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 16,7 [6,8; 52,3] Ед/мл. Отмечается тенденция к увеличению концентрации антител, однако достоверных отличий не выявлено из-за большого разброса показателей, в отличие от данных Александровой Е.Н. и соавторов, которые показали, что высокие уровни ASCA ассоциируются с более тяжелым течением БК у взрослых [5].

Концентрация сывороточных антител ASCA IgG и IgA у детей без задержки в росте составила ASCA IgA – Me = 5,5 [2,5; 15,3] Ед/мл, ASCA IgG – Me = 8,9 [4,8; 31,9] Ед/мл, у детей с задержкой в росте ASCA IgA – Me = 17,4 [5,5; 86,7] Ед/мл, ASCA IgG – Me = 32,9 [4,4; 60,3] Ед/мл. Концентрация ASCA IgA достоверно выше в группе с задержкой в росте ($p <0,05$), ASCA IgG не имеет такой зависимости.

При дебюте заболевания в возрасте до 10 лет концентрация сывороточных антител ASCA IgG Me = 8,9 [4,4; 21,2] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 5,2 [2,3; 17,3] Ед/мл, при начале болезни в возрасте старше 10 лет ASCA IgG Me = 12,6 [5,3; 43,1] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 6,4 [3,4; 15,9] Ед/мл. По возрасту дебюта заболевания достоверных отличий не выявлено.

При анализе концентрации ASCA в зависимости от фенотипа заболевания выявлено, что при B1 ASCA IgG – Me = 7,3 [4; 20,6] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 4,8 [2,6; 9,2] Ед/мл, при B2 ASCA IgG – Me = 17,7 [8,4; 68,8] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 10,3 [5,7; 74,5] Ед/мл, при B3 ASCA IgG – Me = 19,2 [5,89; 76,4] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 7,45 [2,3; 27,1] Ед/мл, при сочетаниях ASCA IgG – Me = 16,2 [8,9; 28,3] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 5,2 [2,5; 6,7] Ед/мл. Концентрация ASCA IgG и IgA в группе B1 достоверно ниже, чем в группе B2 ($p <0,01$).

В зависимости от локализаций воспалительного процесса при L1 ASCA IgG – Me = 11,5 [7,1; 61,2] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 6,9 [5,3; 17,8] Ед/мл, при L2 ASCA IgG – Me = 6,2 [3,6; 8,6] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 4,6 [2,6; 15,5] Ед/мл, при L3 ASCA IgG – Me = 17,6 [7,7; 33,9] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 5,7 [2,9; 18,86] Ед/мл, при L4 ASCA IgG – Me = 13,7 [1,8; 23,9] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 3,6 [2; 6,4] Ед/мл, при сочетании разных локализаций воспалительного процесса ASCA IgG – Me = 6,5 [4; 28,3] Ед/мл, ASCA IgA – Me = 3,5 [1,3; 6,3] Ед/мл. В зависимости от локализации воспалительного процесса концентрация ASCA IgG в группе L1 достоверно выше, чем в группе L2 ($p <0,01$), в группе L2 достоверно ниже, чем в группе L3 ($p <0,02$), а также по ASCA IgA в группе L1 достоверно выше, чем при сочетании разных отделов ЖКТ ($p <0,05$).

Концентрация ФК у детей с БК в ремиссии заболевания составила Me = 92,3 [31; 351,1] мкг/г, при низкой или умеренной активности заболевания Me = 128,5 [36; 876,1] мкг/г, при высокой степени активности болезни Me = 514 [266; 1003] мкг/г. Концентрация ФК в ремиссии достоверно ниже, чем при высокой степени активности заболевания ($p <0,02$), что согласуется с данными литературы [7, 8].

Концентрация ФК у детей с БК не зависит от дебюта заболевания и наличия/отсутствия задержки роста.

В зависимости от фенотипа заболевания концентрация ФК при B1 составила Me = 111,25 [29; 473] мкг/г, при B2 Me = 699 [67; 938] мкг/г, при B3 Me = 149,5 [47; 243,5] мкг/г, при сочетаниях Me = 92,3 [38,4; 960,03] мкг/г. При анализе концентрации ФК в зависимости от фенотипа заболевания достоверных отличий не выявлено из-за большого разброса показателей, но отмечались более высокие значения при B2.

При локализации L1 были получены следующие значения ФК – Me = 130,3 [61; 699] мкг/г, при L2 Me = 363 [29; 1002] мкг/г, при L3 Me = 125 [56; 500] мкг/г, при L4 Me = 28 [25; 29] мкг/г, при сочетании локализации воспалительного процесса – Me = 75 [34,5; 626] мкг/г. Выявлено, что концентрация ФК в группе L4 достоверно ниже, чем в группах L2 ($p <0,03$), L3 ($p <0,02$) и при сочетании локализаций воспалительного процесса ($p <0,05$).

Содержание СОЭ достоверно выше в группе детей с задержкой в росте, чем в группе без задержки роста ($Me = 15,5 [6; 21]$ мм/час против $Me = 7 [2; 12]$ мм/час, $p < 0,05$).

При ремиссии БК у детей СОЭ $Me = 5 [2; 9]$ мм/час, при низкой или умеренной активности заболевания $Me = 9 [4; 15]$ мм/час, при высокой степени активности болезни $Me = 12,5 [9,5; 18,5]$ мм/час. При ремиссии заболевания СОЭ достоверно ниже, чем при низкой или умеренной активности заболевания ($p < 0,05$) и при высокой степени активности заболевания ($p < 0,05$).

При ремиссии БК у детей содержание PLT было $Me = 339 [293; 397] * 10^9 / \text{л}$, при низкой или умеренной активности заболевания $Me = 371 [289; 467] * 10^9 / \text{л}$, при высокой степени активности болезни $Me = 454 [373; 486] * 10^9 / \text{л}$. Содержание PLT достоверно выше при высокой степени активности заболевания, чем в ремиссии ($p < 0,05$).

При ремиссии БК С-RP $Me = 2 [1,5; 2,9]$ мг/л, при низкой или умеренной активности заболевания $Me = 1,9 [1,6; 3,8]$ мг/л, при высокой степени активности болезни $Me = 4,6 [3,6; 10,8]$ мг/л. Концентрация С-RP достоверно выше в группе высокой степени активности заболевания, чем при ремиссии заболевания ($p < 0,001$) и в группе низкой или умеренной активности ($p < 0,05$).

При локализации воспалительного процесса L1 получены следующие значения С-RP — $Me = 3,23 [1,8; 4,84]$ мг/л, при L2 $Me = 2,4 [1,5; 4,7]$ мг/л, при L3 $Me = 1,93 [1,42; 2,95]$ мг/л, при L4 $Me = 1 [0,69; 3,1]$ мг/л, при сочетании локализации воспалительного процесса — $Me = 1,84 [1,1; 2,12]$ мг/л. Концентрация С-RP при L1 достоверно выше, чем при L3 ($p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

- Свирава А.М., Шираева А.Х. Болезнь крона. Современные методы диагностики и лечения. Столыпинский вестник. 2022; 4 (5): 2721–2739.
- Клинические рекомендации «Болезнь Крона» / Утверждены профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России», согласованы Научно-практическим Советом Минздрава РФ – 2020. https://cr.minsdrav.gov.ru/recomend/682_1.
- Гурина О.П., Степанова А. А., Дементьева Е.А. и др. (2018). Особенности аутоиммунных реакций при болезни Крона у детей. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (1): 44–50. <https://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-1-44-50>.
- Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Щукина О.Б. (2020). Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2020; 48 (6): 364–374. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-061>.
- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лукина Г.В., Парфенов А.И. (2021). Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 228–235. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200610>.

Содержание PLT и СОЭ у детей с БК не зависело от возраста дебюта, фенотипа заболевания и локализации воспалительного процесса. Количество PLT не имело достоверных отличий в зависимости от наличия/отсутствия задержки роста детей. Не выявили достоверных отличий в концентрации С-RP в зависимости от возраста дебюта заболевания, задержки роста детей и от фенотипа заболевания.

Анализ АНФ у 47 детей с БК показал, что у 31 ребенка АНФ был отрицательный, у 16 человек был положительный титр АНФ, из которых у 8 детей выявлен высокий титр ($>1/1280$), а у 8 — низко- или умерено-позитивный титр ($1/160$ – $1/640$). Исследование титров и типов свечения АНФ у детей с БК требует дополнительных исследований.

При анализе возрастных особенностей наличия позитивных результатов сывороточной ASCA IgG у детей с БК выявили следующие значения в группах: <7 лет — 0%, 7–12 лет — 39,1%, 12–14 лет — 46,7%, 14–16 лет — 53,8%, 16–18 лет — 58%. С возрастом увеличивается процент детей с положительным результатом ASCA IgG. При этом процент позитивных результатов ASCA IgA составил: <7 лет — 20%, 7–12 лет — 29,4%, 12–14 лет — 33,3%, 14–16 лет — 28%, 16–18 лет — 35,5%.

ВЫВОДЫ

Таким образом, концентрация сывороточных ASCA классов IgA и IgG у детей с БК ассоциирован с наличием/отсутствием задержки роста, с фенотипом заболевания, с локализацией воспалительного процесса.

6. Sendid B., Cornu M., Cordier C., et al. From ASCA breakthrough in Crohn's disease and Candida albicans research to thirty years of investigations about their meaning in human health. *Autoimmun Rev.* 2024 Feb; 23 (2): 103486. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103486>. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38040100.
7. Татьянина О.Ф., Потапов А.С., Намазова Л.С. и др. Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (3): 46–51.
8. Цветкова В.С., Семикина Е.Л., Потапов А.С. Биомаркеры воспалительной активности при болезни Крона и язвенном колите у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2021; 24 (S): 64.
9. Жужула А.А., Курбатова О.В., Петричук С.В. и др. Диагностическая значимость определения антинуклеарных антител у детей с аутоиммунным гепатитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2024; (1): 36–40. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40>.

REFERENCE

1. Svirava A.M., Shiryaeva A.V. Crohn's disease. Modern methods of diagnosis and treatment. *Stolypin Bulletin.* 2022; 4 (5): 2721–2739. (In Russ.)
2. Clinical recommendations “Crohn's Disease” / Approved by the professional association “Union of Pediatricians of Russia”, approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation – 2020. (In Russ.) https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/682_1.
3. Gurina O.P., Stepanova A.A., Dementieva E.A., et al. (2018). Features of autoimmune reactions in children with Crohn's disease. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2018; 63 (1): 44–50. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-1-44-50>.
4. Kuznetsova D.A., Lapin S.V., Shchukina O.B. (2020). Diagnostic and prognostic significance of serological markers of inflammatory bowel diseases (literature review). *Almanac of Clinical Medicine.* 2020; 48 (6): 364–374. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-061>.
5. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Lukina G.V., Parfenov A.I. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021; 93 (2): 228–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200610>.
6. Sendid B., Cornu M., Cordier C., et al. From ASCA breakthrough in Crohn's disease and Candida albicans research to thirty years of investigations about their meaning in human health. *Autoimmun Rev.* 2024 Feb; 23 (2): 103486. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103486>. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38040100.
7. Tat'yanina O.F., Potapov A.S., Namazova L.S., Tsimbalova E.G., Kucherenko A., Lokhmatov M. Faecalcalprotectin in noninvasive diagnostics of the inflammatory enteric diseases among children. *Pediatric pharmacology.* 2008; 5 (3): 46–51. (In Russ.)
8. Tsvetkova V.S., Semikina E.L., Potapov A.S. Biomarkers of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis in children. *Russian Pediatric Journal.* 2021; 24 (S): 64.
9. Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., et al. Diagnostic significance of the determination of antinuclear antibodies in children with autoimmune hepatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2024; (1): 36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40>.