

А.А. Камалова^{1, 2}, М.А. Ханафина¹, Г.А. Гарина¹¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация² Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

Клинико-диагностическая ценность серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей (обзор литературы)

Автор, ответственный за переписку:

Ханафина Марина Алексеевна, ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, **тел.:** +7 (986) 931-79-46, **e-mail:** marinaakhan@mail.ru

Распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) растет во всем мире. Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) характеризуются хроническим прогрессирующим течением, высокой частотой осложнений и повышенным риском оперативного вмешательства. До 50% пациентов с БК умирают от ее осложнений, а четверть пациентов нуждается как минимум в одной операции в течение жизни. У людей, страдающих ВЗК, в 8 раз выше риск колоректального рака и рака тонкой кишки. В 25% случаев диагноз ВЗК выставляется в детском возрасте. Ранняя интенсифицированная терапия отдельных групп пациентов могла бы значительно снизить частоту осложнений и хирургических вмешательств. Однако в настоящее время не существует достоверных прогностических критериев неблагоприятного течения ВЗК. Цель данного обзора — охарактеризовать наиболее изученные на данный момент серологические маркеры ВЗК и оценить вклад иммунореактивности в течение БК и ЯК у детей.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), серологические маркеры, биомаркеры, дети**Для цитирования:** Камалова А.А., Ханафина М.А., Гарина Г.А. Клинико-диагностическая ценность серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника у детей (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):309–317. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2605>

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — это группа заболеваний, характеризующихся хроническим прогрессирующим течением, необходимостью длительной ступенчатой терапии и высоким риском осложнений и хирургического вмешательства. Заболеваемость ВЗК неуклонно растет во всем мире, в том числе и в детском возрасте [1–3]. Примерно в 25% случаев ВЗК дебютирует в возрасте до 17 лет [3–5]. Около 10% детей с язвенным колитом (ЯК) нуж-

даются в колэктомии, а 25% пациентов с болезнью Крона (БК) — как минимум в одной операции в течение жизни, что существенно влияет на качество жизни [6, 7]. ВЗК, дебютирующее в детском возрасте, ассоциировано с повышенным риском возникновения рака желудочно-кишечного тракта [5].

В настоящее время в педиатрии для достижения ремиссии ВЗК широко применяются глюкокортикоиды, имеющие множество серьезных побочных эффектов [3]. Применение биологической терапии в качестве первой

Aelita A. Kamalova^{1, 2}, Marina A. Khanafina¹, Galina A. Garina¹¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation² Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Clinical and Diagnostic Value of Inflammatory Bowel Diseases' Serological Markers in Children (Literature Review)

The prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD) is increasing worldwide. Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are characterized by chronic progressive course, high frequency of complications, and high risk of surgical treatment. Up to 50% of CD patients die due to its complications, and quarter of these patients require at least one surgery during their lifetime. IBD patients have 8 times higher risk of colorectal and small intestine cancer. IBD diagnosis can be established during childhood in 25% of cases. Early intensified therapy of individual patient groups could significantly reduce complications and surgical treatment rates. However, nowadays there are no reliable prognostic criteria for the unfavorable course of IBD. The aim of this review is to define the most studied IBD serological markers and to evaluate immune reactivation role in CD and UC course in children.

Keywords: inflammatory bowel diseases (IBD), serological markers, biomarkers, children**For citation:** Kamalova Aelita A., Khanafina Marina A., Garina Galina A. Clinical and Diagnostic Value of Inflammatory Bowel Diseases' Serological Markers in Children (Literature Review). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(4):309–317. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2605>

линии для индукции ремиссии может быть эффективным, но отсутствие достоверных неблагоприятных прогностических критериев, в частности при ЯК, затрудняет отбор пациентов для ранней биологической терапии [8, 9]. Создание подгрупп пациентов на основе надежных предикторов неблагоприятного течения заболевания может помочь в разработке более стандартизированных терапевтических подходов. Возможность стратифицировать эти подгруппы относительно риска прогрессирования заболевания с момента постановки диагноза имеет огромное значение для разработки плана лечения и для понимания соотношения риска и пользы этих методов лечения.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики ВЗК являются инструментальные методы. Однако их применение в педиатрии ограничено из-за ряда недостатков: инвазивность, необходимость общего обезболивания, лучевая нагрузка. В последнее время для диагностики заболеваний кишечника успешно применяется видеокапсульная эндоскопия, но и ее применение ограничено такими факторами, как высокая стоимость, невозможность забора материала для биопсии и возможная задержка капсулы [4, 10, 11]. Лабораторные исследования помогают выявить пациентов, подлежащих углубленному инструментальному обследованию; с помощью лабораторных биомаркеров мы можем оценить состояние пациента до и во время лечения, предварительно провести дифференциальную диагностику, оценить активность заболевания и риск осложнений [12–14]. Таким образом, лабораторное обследование важно и должно являться частью комплексного ведения пациентов с ВЗК [4, 14, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данного исследования — анализ литературных данных о диагностической, клинической и прогностической ценности серологических маркеров ВЗК у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторы провели комплексный обзор статей в электронных базах PubMed, «Электронная библиотека», РИНЦ, Scopus, National Library of Medicine и Google Scholar по интересующей тематике. Было отобрано 50 работ, включающих первичные и вторичные исследования, обзоры публикаций на изучаемую тему среди взрослых пациентов и фундаментальные руководства по детской гастроэнтерологии.

Серологические маркеры ВЗК: классификация и краткая характеристика

Различные биомаркеры ВЗК активно изучаются в течение последних десятилетий. Идеальный биомаркер должен быть неинвазивным, чувствительным, специфичным и экономически эффективным [14]. На сегодняшний день маркера, обладающего всеми вышеперечисленными качествами, не существует, и поэтому при ведении пациентов с ВЗК специалисты руководствуются совокупностью клинико-anamnestических данных и результатов доступных методов инструментальной и лабораторной диагностики.

Серологические маркеры, как и другие лабораторные показатели, являются дополнительным инструментом в постановке диагноза ВЗК и определении прогноза заболевания [13]. Включение в диагностический алгоритм дополнительных серологических маркеров могло бы способствовать улучшению ранней диагностики ВЗК, определению фенотипа заболевания и, соответственно, повышению эффективности лечения.

В последние десятилетия активно изучается роль иммунореактивности в формировании и прогрессировании ВЗК. Все большее число наблюдений показывает, что пациенты с ВЗК, экспрессирующие различные серологические маркеры в высоких титрах, с большей вероятностью будут иметь осложненное течение заболевания и повышенный риск хирургического вмешательства, чем пациенты без антител или с низким титром [16–20].

В клинической практике оцениваются титры антител к перинуклеарным нейтрофильным антигенам (pANCA) и маннановому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Все известные на сегодня серологические маркеры ВЗК можно разделить на три группы: аутоантитела, антитела к микробным антигенам и антитела к пептидам (табл. 1).

Важно отметить, что серологические маркеры у пациентов с ЯК изучены гораздо меньше, чем у пациентов с БК. Несмотря на повышенный в последние десятилетия интерес к иммунореактивности при ВЗК, при ЯК наиболее часто изучаемым серологическим маркером остается pANCA.

Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; pANCA)

pANCA представляют собой группу аутоантител, реагирующих с лизосомными ферментами в цитоплазме нейтрофилов. pANCA являются хорошо изученными и признаны характерными для ЯК — он выявляется у 60–70% больных [17, 19, 20, 31]. Данные антитела имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность — почти у 25% пациентов с БК с левосторонним колитом и с симптомами, сходными с ЯК, обнаруживаются повышенные уровни pANCA [32], что ограничивает возможности pANCA в дифференциальной диагностике ВЗК. Титры pANCA изменяются в зависимости от активности заболевания у пациентов с ЯК [15, 28]; это может использоваться для мониторинга течения заболевания и ответа на терапию, но в то же время говорит о низком прогностическом потенциале данной группы аутоантител. Среди pANCA выделяют подгруппы аутоантител, которые могут быть более информативными при дифференциальной диагностике ВЗК. Так, аутоантитела к нейтрофильной протеиназе 3 (PR3) выявляются у пациентов с ЯК в 15–40% случаев, тогда как у пациентов с БК — в 0–10% [32]. Существуют исследования, указывающие на то, что диагностический титр pANCA чаще определяется в случаях тяжелого течения ЯК [13, 19]. Но несмотря на это, вопрос о том, связаны ли уровни pANCA у пациентов с ЯК с тяжестью заболевания, остается спорным [19].

Антитела к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы (anti-pancreatic antibodies; PAB)

Главным антигеном данных антител является гликопротеин 2 (GP2). GP2 представлен на мембране микроскладчатых клеток (М-клеток) пейеровых бляшек. GP2 распознает и взаимодействует с фимбриями (fimH) бактерий и обеспечивает их фагоцитоз, таким образом, М-клетки играют важную роль в мукозальном иммунном ответе [33]. Богатые GP2 М-клетки в большом количестве расположены в тонкой кишке, в толстой же кишке их значительно меньше, что может объяснять более высокую экспрессию GP2 в сыворотке у детей

Таблица 1. Классификация биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника (адаптировано из [21–30])**Table 1.** Classification of inflammatory bowel diseases' biomarkers (adapted from [21–30])

		БК, %	ЯК, %	Здоровые, %	
Аутоантитела	pANCA	< 25	75	3	
	GAB	1,9	12,2	1,9	
	Anti-GM-CSF	Н/д	Н/д	Н/д	
	PAB	GP2	34	20,4	0
		Anti-MZGP2	Н/д	Н/д	Н/д
	Anti-SNRPB	Н/д	Н/д	Н/д	
	Anti-MAA	Н/д	Н/д	Н/д	
	Anti- $\alpha\beta 6$ -IgG	21,1*	76,3*	Н/д	
Антитела к микробным антигенам	Антигликановые антитела	ASCA	40–80	0	< 1
		ACCA	29,1	29,9	16
		ALCA	18	9,5	11
		AMCA	37,4	32	30
		Anti-L	9,4	7,5	7
		Anti-C	11,7	10,7	8
	Anti-OmpC	18–24	11	5	
	Anti-I2	56	< 42	< 15	
	Anti-cBir1	52	6–36*	8*	
	Антитела к <i>C. elegans</i>	Н/д	Н/д	Н/д	
	Anti-MAP	44*	0*	0*	
Антитела к пептидам	Anti-cocktail MAP	57*	0*	6*	
	Anti-TCP	61,7*	7,3*	2,8*	

Примечание. БК — болезнь Крона; ЯК — язвенный колит. Н/д — нет данных. <*> — у взрослых; у детей не изучалось. pANCA (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) — перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела; GAB (goblet-cells antibodies) — антитела к бокаловидным клеткам; Anti-GM-CSF (antibodies against granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) — антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору; PAB (anti-pancreatic antibodies) — антитела к гликопротеину 2 ацинарных клеток поджелудочной железы; GP2 (glycoprotein 2) — гликопротеин 2; Anti-MZGP2 (GP2 main zymogen's antibodies) — антитела к основному гликопротеину зимогена GP2; Anti-SNRPB (antibodies against human small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1) — антитела к белкам В и В1, ассоциированным с малыми ядерными рибонуклеопротеинами; Anti-MAA (antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts) — антитела к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду; Anti- $\alpha\beta 6$ -IgG ($\alpha\beta 6$ -IgG antibodies) — антитела к интегрину $\alpha\beta 6$; ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, ASCA) — антитела к *Saccharomyces cerevisiae*; ACCA (anti-chitobioside carbohydrate antibodies) — антихитобиозидные антитела; ALCA (anti-laminaribioside carbohydrate antibodies) — антиламинарибиозидные антитела; AMCA (anti-mannobioside carbohydrate antibodies) — антиманнобиозидные антитела; Anti-L (anti-laminarin carbohydrate antibodies) — антиламинариновые антитела; Anti-C (anti-chitin carbohydrate antibodies) — антихитиновые антитела; Anti-OmpC (antibodies against outer membrane porin C of *E. coli*) — антитела к порину С мембраны *Escherichia coli*; Anti-I2 — антитела к компонентам *Pseudomonas fluorescens*; Anti-cBir1 — антитела к бактериальному флагеллину *Clostridium* cBir1; антитела к *C. elegans* — антитела к *Caenorhabditis elegans*; Anti-MAP (*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* antibodies) — антитела к *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*; Anti-cocktail MAP (multiple antigenic peptides cocktail antibodies) — антитела к совокупности множественных антигенных пептидов; Anti-TCP (anti-TCP antibodies) — антитела к пептиду TCP.

Note. CD (БК) — Crohn's disease; UC (ЯК) — ulcerative colitis. NA (Н/д) — not available. <*> — in adults; has not been studied in children. pANCA — perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies; GAB — goblet-cells antibodies; Anti-GM-CSF — antibodies against granulocyte-macrophage-colony stimulating factor; PAB (anti-pancreatic antibodies) — antibodies against glycoprotein 2 from pancreas acinar cells; GP2 — glycoprotein 2; Anti-MZGP2 — GP2 main zymogen's antibodies; Anti-SNRPB — antibodies against human small nuclear ribonucleoprotein polypeptide B and B1; Anti-MAA — antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts; Anti- $\alpha\beta 6$ -IgG ($\alpha\beta 6$ -IgG antibodies); ASCA — anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies; ACCA — anti-chitobioside carbohydrate antibodies; ALCA — anti-laminaribioside carbohydrate antibodies; AMCA — anti-mannobioside carbohydrate antibodies; Anti-L — anti-laminarin carbohydrate antibodies; Anti-C — anti-chitin carbohydrate antibodies; Anti-OmpC — antibodies against outer membrane porin C of *E. coli*; Anti-I2 — antibodies against *Pseudomonas fluorescens* components; Anti-cBir1 — antibodies against bacterial flagellin of *Clostridium* cBir1; антитела к *C. elegans* — antibodies against *Caenorhabditis elegans*; Anti-MAP — *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* antibodies; Anti-cocktailMAP — multiple antigenic peptides cocktail antibodies; Anti-TCP — anti-TCP antibodies.

с БК (анти-GP2-IgG — 97,9%) по сравнению с пациентами с ЯК [31, 34]. Ряд авторов выделяют дополнительно антитела к основному гликопротеину зимогена GP2 (MZGP2) [31]. Anti-MZGP2 были положительными у 31% пациентов с БК и только у 4% пациентов с ЯК [21]. Также было обнаружено, что высокие уровни anti-GP2 ассоциированы с ранним началом заболевания, тотальным поражением кишечника, подвздошно-толстокишечной локализацией, большей продолжительностью заболевания, перианальным поражением, умеренной или тяжелой эндоскопической активностью и наличием внекишечных проявлений БК (первичный склерозирующий холангит и идиопатический хронический панкреатит) [22, 31, 35].

Антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (antibodies against granulocyte-macrophage-colony stimulating factor; anti-GM-CSF)

GM-CSF играет важную роль в поддержании функциональной активности мукозального иммунитета кишечника, отсутствие или снижение данного цитокина может иметь отношение к развитию БК [36]. Следовательно, продукция антител к GM-CSF является характерным серологическим признаком БК [36, 37].

Антитела к бокаловидным клеткам (goblet-cells antibodies; GAB)

Количество бокаловидных клеток увеличивается от тонкой к толстой кишке, соответственно, GAB являются специфическим маркером ЯК. GAB продуцирует муцин, который выполняет несколько функций: увлажняет слизистую оболочку кишечника, облегчая продвижение химуса, обеспечивает неспецифическую защиту от патогенов и способствует поддержанию нормальной бактериальной флоры кишечника. К сожалению, эти антитела являются малоизученными и достоверно их связь с клиническим течением ЯК не установлена.

M. Kovacs и соавт. установили, что PAB и GAB являются специфичными для ВЗК, но имеют ограниченную чувствительность; также не была доказана их связь с клиническим фенотипом заболевания [23]. Комбинация этих антител с обычными серологическими маркерами повышает их чувствительность; так, pANCA и GAB вместе имели чувствительность примерно 80% для ЯК у детей [23].

Комбинация GAB с ASCA/pANCA повышала чувствительность этих серологических маркеров при БК (87,4%) и ЯК (79,6%); специфичность составила 89,3 и 93,2% соответственно [23]. Следовательно, диагностическая ценность GAB при ВЗК у детей ограничена.

Антитела к белкам B и B1, ассоциированным с малыми ядерными рибонуклеопротеинами (antibodies against human small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1; anti-SNRPB)

SNRPB является главным компонентом малых ядерных рибонуклеопротеинов и играет важную роль в сплайсинге пре-мРНК. Anti-SNRPB-IgG изначально были описаны у пациентов с системной красной волчанкой (так называемый антиген Смита — Sm). У пациентов с БК наблюдается повышение титров Anti-SNRPB-IgA. Чувствительность anti-SNRPB составляет 24,0%, специфичность — 95%. Однако не наблюдалось значимой связи между anti-SNRPB и клиническими фенотипами БК [22].

Антитела к малоновому диальдегиду-ацетальдегиду (antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts; anti-MAA)

Малоновый диальдегид является продуктом перекисного окисления липидов, он представляет собой природный иммунный адъювант, участвующий в развитии аутовоспаления. Малоновый диальдегид может вызывать провоспалительные и профибротические реакции; исследования на животных показали, что MAA способен генерировать продукцию антител и ответ Т-клеток на белок-носитель, обеспечивая механизм, приводящий к срыву иммунологической толерантности к собственным белкам, что может привести к аутоиммунным реакциям [38]. Ряд исследований подтверждают повышенный уровень MAA у пациентов с ВЗК — как у детей, так и у взрослых [38]. Anti-MAA-IgG являются высокоспецифичными для ЯК, что может помочь нам дифференцировать ЯК и БК (в том числе и БК толстой кишки) [38].

Антитела к интегрину $\alpha\beta6$ ($\alpha\beta6$ -IgG antibodies; anti- $\alpha\beta6$ -IgG)

Интегрины представляют собой рецепторы клеточной поверхности, состоящие из α - и β -субъединиц. Интегрины участвуют в клеточной передаче сигналов, пролиферации, клеточной адгезии и миграции, могут играть ключевую роль в патогенезе ЯК, и существуют данные, свидетельствующие о положительном эффекте блокирования интегрин, предотвращающего опосредованную интегрином миграцию лимфоцитов в слизистую оболочку кишечника [18, 24]. Интегрин $\alpha\beta6$ ограничен эпителиальными клетками и играет роль в поддержании функций эпителиального барьера. Кроме того, интегрин $\alpha\beta6$ может активировать трансформирующий фактор роста $\beta1$, чтобы модулировать врожденный иммунный ответ в желудочно-кишечном тракте [35]. Anti- $\alpha\beta6$ преимущественно наблюдались у пациентов с ЯК (76,3%) [35, 39].

Антигликановые антитела

Серологическими сывороточными маркерами, направленными против микробных антигенов, являются антигликановые антитела. Наиболее изученные из них, несомненно, ASCA и недавно описанные антиманнобиозидные (anti-mannobioside carbohydrate antibody; AMCA), антиламинарибиозидные (anti-laminaribioside carbohydrate antibody; ALCA), антихитобиозидные (anti-chitobioside carbohydrate antibody; ACCA), антихитиновые (anti-chitin carbohydrate antibodies; anti-C) и антиламинариновые (anti-laminarin carbohydrate antibodies; anti-L). Гликаны являются преобладающими олигосахаридами клеточной стенки бактерий, грибов и дрожжей. Присутствие антигликановых антител — результат взаимодействия между иммунной системой пациента и гликозилированными компонентами клеточной стенки патогенов [25].

Почти три четверти пациентов с БК демонстрируют серопозитивность по крайней мере на одно из шести вышеупомянутых антигликановых антител (не считая ASCA). Антигликановые антитела могут быть особенно важны для ASCA-негативных пациентов с БК — 40,9% ASCA-негативных педиатрических пациентов с БК были положительными по крайней мере по одному другому антигликановому маркеру. Таким образом, предполагается, что эти новые антитела могут дополнительно улучшить серологическую диагностику БК [26].

Антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies; ASCA)

ASCA представляют собой антитела к маннановому белку *S. cerevisiae* и являются высокоспецифичным сывороточным маркером БК [20, 40]. Высокие титры ASCA ассоциированы с риском раннего начала заболевания, стенозирующей и пенетрирующей формами заболевания и повышенным риском хирургического вмешательства [17, 41]. Несмотря на то, что данный маркер является более надежным предиктором неблагоприятного течения заболевания, чем pANCA, он также имеет свои недостатки. Во-первых, экспрессия ASCA относительно низка у пациентов с изолированной БК толстой кишки [41]. Во-вторых, экспрессия ASCA различается в разных этнических популяциях [42, 43]. В-третьих, 25 и 30% пациентов меняют свой серологический статус ASCA-IgA и ASCA-IgG соответственно в ходе течения заболевания и в ходе терапии [44]. Очевидно, что pANCA и ASCA в совокупности более полезны в дифференциальной диагностике ВЗК, чем каждый из них в отдельности, но низкая чувствительность этих маркеров ограничивает их клиническую ценность. Установлено, что дети с БК, имеющие диагностические титры ASCA, нуждаются в более раннем хирургическом вмешательстве по поводу осложнений заболевания [45].

Антитела к бактериальному флагеллину *Clostridium* cBir1 (anti-cBir1)

cBir1 является первым бактериальным антигеном, достоверно индуцирующим воспаление слизистой оболочки кишечника [18]. cBir1-специфичная линия CD4⁺ Т-клеток, пересаженная мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, индуцировала колит у всех мышей-реципиентов [18]. При измерении уровня антител против cBir1 в сыворотках этих животных было обнаружено, что повышенный титр антифлагеллина IgG положительно коррелирует с ухудшением гистологической картины ВЗК. Впоследствии были протестированы сыворотки пациентов с ВЗК на реактивность против cBir1 — был обнаружен более высокий уровень анти-cBir1 у пациентов с БК (у 50% протестированных), чем у пациентов с ЯК (6%). Иммунный ответ на cBir1 наблюдался у пациентов с БК, но не с ЯК; на основании этого можно предположить, что антифлагеллиновые ответы могут помочь в дифференциальной диагностике ВЗК. До 66% детей с БК имеют антитела к cBir1 [46].

Антитела к порину С мембраны *Escherichia coli* (antibodies against outer membrane porin C of *E. coli*; anti-OmpC)

Anti-OmpC представляет собой антитело к белку наружной мембраны *Escherichia coli*. В исследованиях у детей anti-OmpC в качестве отдельно взятого показателя имел низкую чувствительность как для БК (24%), так и для ЯК (11%), а уровень ложноположительных результатов составлял 5%. Тем не менее, anti-OmpC выявил некоторое количество пациентов с ВЗК, которые не были обнаружены другими серологическими тестами [21].

Антитела к компонентам *Pseudomonas fluorescens* (anti-I2)

Антигеном для anti-I2 является микробная последовательность I2 *Pseudomonas fluorescens*. Микроорганизмы, экспрессирующие I2, локализованы в пораженных участках слизистой оболочки у пациентов с БК, а белок, кодируемый I2, является соответственно мишенью для anti-I2

[27]. У детей с ЯК уровни anti-I2 существенно не отличались от таковых у детей без воспаления кишечника [16, 27].

Антитела к *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* antibody; anti-MAP)

Mycobacterium avium subspecies *paratuberculosis* (MAP) является возбудителем болезни Йоне у коров, при которой в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке образуются неказеозные гранулемы. MAP был выделен и культивирован из тканей кишечника у пациентов с БК; также титр антител к MAP-специфическим белкам (p35 и p36) был повышен у пациентов с БК [27]. Однако MAP был выделен и у здоровых людей, поэтому на данный момент роль этого микроорганизма в этиопатогенезе БК достоверно не установлена.

Антитела к *Caenorhabditis elegans*

C. elegans — это нематода, широко распространенная в почве; антигены этого червя могут быть случайно проглочены человеком. Как *S. cerevisiae*, так и *C. elegans* могут проникать в слизистую оболочку кишечника через поврежденный кишечный барьер и подвергаться фагоцитозу. Как следствие, В-клетки, ставшие плазматическими клетками, секретируют антитела против *S. cerevisiae* и *C. elegans*. Соответственно повышенные титры антител против *C. elegans* обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с БК или ЯК [27].

Антитела к пептидам

Антитела к пептидам являются наименее изученными биомаркерами ВЗК. Описаны 4 различных пептида (так называемый коктейль множественных антигенных пептидов — multiple antigenic peptides cocktail; cocktail MAP), которые реагировали с сывороткой крови пациентов с БК в 44% случаев [27]. К. Mitsuyama и соавт. описали пептид TCP (ранее не описанную последовательность аминокислот), который специфически связывался с высоким процентом образцов сыворотки крови пациентов с БК (61,7%) [27]. Однако специфический антиген для всех этих антител на данный момент не идентифицирован.

Клиническая роль серологических маркеров при ВЗК у детей

Впервые роль иммунного ответа в патогенезе ВЗК и его связь с фенотипами заболевания были описаны Е.А. Vasiliauskas и соавт. в 1996 г. Подобное исследование в педиатрической когорте было впервые проведено М.С. Dubinsky и соавт. в 2006 г.

В 2008 г. М.С. Dubinsky и соавт. было проведено исследование в большой когорте педиатрических пациентов с БК ($n = 795$), в ходе которого оценивались качественные и количественные значения ASCA, anti-OmpC, anti-cBir1 и ANCA и их взаимосвязь с течением заболевания [16].

Связь с локализацией патологического процесса

Исследования указывают на связь локализации процесса в тонкой кишке с диагностическими титрами ASCA (отношение шансов (ОШ) [95% доверительный интервал (ДИ)]; 2,3 [1,6–3,2]; $p < 0,0001$) и anti-cBir1 (ОШ 1,5 [95% ДИ 1–1,2]; $p = 0,03$); поражение толстой кишки ожидаемо ассоциировано с pANCA (ОШ 2,8 [95% ДИ 1,4–5,4]; $p < 0,004$) [12, 13, 27]. ASCA-положительные пациенты, в отличие от ASCA-отрицательных, с большей вероятно-

стью имели заболевание подвздошной кишки или подвздошной кишки и правого отдела толстой кишки (58% против 18%, $p < 0,001$) [17, 31].

Подвздошная локализация заболевания чаще встречалась у педиатрических пациентов с БК с высоким уровнем антител к GM-CSF ($> 1,6$ мкг/мл) [47].

Связь с осложненным течением заболевания

Наличие диагностических титров anti-OmpC ($p = 0,0006$) и anti-I2 ($p = 0,0034$) достоверно связано с осложненными формами БК, такими как стенозирующая и пенетрирующая формы [16, 48] (табл. 2). Связь с осложненными фенотипами имеет не только качественное обнаружение данных антител, но и количественные значения титров [16].

Высокие уровни ASCA связаны с более ранним дебютом БК и более частым возникновением как стенозирующей, так и пенетрирующей форм заболевания [16]. Среди других антигликановых антител ALCA и anti-L имели самую сильную связь с осложнениями [35].

При исследовании кумулятивного влияния антител на течение заболевания было установлено, что по мере увеличения суммы антител повышается частота осложненных форм [16, 48] (рис. 1). У пациентов, имеющих антитела более чем к одному из трех антигенов, чаще развивалась стенозирующая и/или пенетрирующая фор-

мы заболевания, чем у пациентов с антителами только к одному антигену или их отсутствием.

Наличие антител к GM-CSF у детей с БК ассоциировано с большей вероятностью развития стриктур кишечника, требующих хирургического вмешательства [49].

Серологические маркеры как предикторы неблагоприятного течения заболевания

Наличие диагностических титров ASCA (ASCA-IgA), anti-cBir1, anti-OmpC и anti-GM-CSF рассматривается как предиктор прогрессирования БК до пенетрирующих и стенозирующих форм [28, 50]. В целом наличие антител к ≥ 1 антигену рассматривается как неблагоприятный прогностический признак; чем выраженнее иммунный ответ и выше титры, тем больше риск осложнений [16].

В другом исследовании было установлено, что титры ASCA-IgA/IgG, anti-cBir1, антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору и anti-OmpC являются предикторами перианального поражения, в то время как с титрами pANCA такой связи выявлено не было [28].

Клинически значимой связи экспрессии антигликановых антител и внекишечных проявлений, ответа на кортикостероиды, семейного анамнеза ВЗК, уровней С-реактивного белка или активности заболевания обнаружено не было [26].

Таблица 2. Процентное соотношение фенотипов болезни Крона среди серопозитивных и серонегативных пациентов (адаптировано из [48])

Table 2. Crohn's disease phenotypes rate among seropositive and seronegative patients (adapted from [48])

	ASCA, % $P = 0,46$		Anti-cBir1, % $P = 0,36$		Anti-I2, % $P = 0,003$		Anti-OmpC, % $P = 0,0006$	
	ASCA+	ASCA-	Anti-cBir1+	Anti-cBir1-	Anti-I2+	Anti-I2-	Anti-OmpC+	anti-OmpC-
Неосложненная БК	65,9	73,9	68,1	12,8	54,4	76,6	51,1	76,5
Перианальные поражения	12,9	10,8	12,8	10,8	14	10,9	12,8	11,4
Пенетрирующая/ стенозирующая БК	21,2	15,3	19,2	12,1	31,6	12,4	36,1	12,1

Примечание. БК — болезнь Крона.

Note. CD (БК) — Crohn's disease.

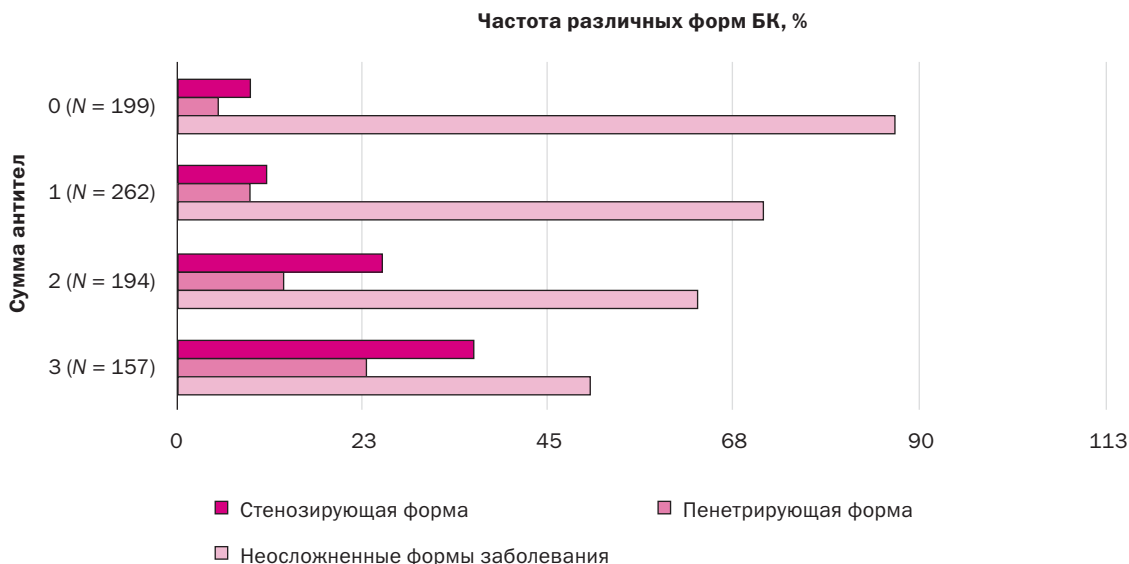


Рис. 1. Частота неосложненных и осложненных форм болезни Крона при различных суммах антител ($P < 0,0001$) [16]

Fig. 1. Incidence of uncomplicated and complicated forms of Crohn's disease at different antibodies levels ($P < 0,0001$) [16]

Частота хирургического вмешательства

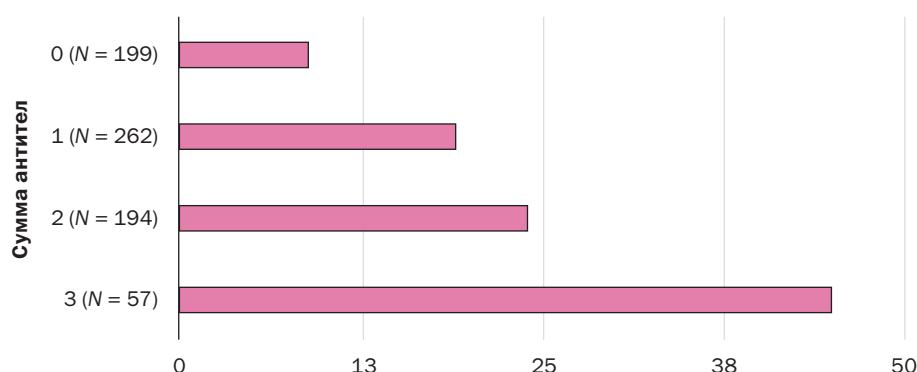


Рис. 2. Частота хирургического вмешательства у пациентов с различной суммой антител [16]

Fig. 2. Rates of surgeries in patients with different antibodies levels [16]

В единичных исследованиях у детей было установлено, что РАВ и GAB не были связаны с клинической картиной, медикаментозной терапией или необходимостью хирургического вмешательства при БК или ЯК [23]. Поэтому эти антитела имеют диагностическую ценность исключительно в совокупности с другими серологическими маркерами [26].

В исследовании прогностической ценности антител при ВЗК у взрослых было установлено, что выявление специфических серологических маркеров ВЗК значительно превышало показатели их распространенности, что говорит о том, что эти маркеры уже существуют в сыворотке крови больных до постановки диагноза и могут быть использованы в качестве обследования «подозрительных» пациентов [20, 29]. Следовательно, частота выявления ВЗК может быть повышена за счет расширения показаний для серологического обследования. Аналогичных исследований в педиатрических когортах, к сожалению, не проводилось.

Граница между серологическими маркерами как предикторами неблагоприятного течения и как маркерами осложненных форм условна, так как фенотип ВЗК — понятие непостоянное, которое может меняться в ходе заболевания. В первом случае мы говорим о пациентах, которые на момент постановки диагноза и на момент исследования имеют неосложненный фенотипический вариант; во втором же случае мы имеем в виду пациентов, которые на момент исследования уже имеют осложнения или изначально имеют неблагоприятный фенотип ВЗК.

Связь с частотой хирургического вмешательства

Частота хирургических вмешательств значительно увеличивалась ($p < 0,0001$) по мере возрастания суммарного количества антител [16, 48] (рис. 2). Если говорить об отдельных антителах, то существуют данные, указывающие на то, что диагностический титр ASCA ассоциирован с необходимостью хирургического вмешательства (ОШ [95% ДИ]: 2,31 [1,74–3,06], $p < 0,0001$; $n = 1128$) [21, 50].

Пациентам с ASCA-положительным статусом также чаще требовалась илеоцекальная резекция (36% против 13%, $p < 0,05$) [9].

Среди антигликановых антител ALCA были ассоциированы с хирургическим вмешательством, связанным с БК [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент имеется мало научных работ, изучающих связь серологического статуса и течения ВЗК

у детей. Резюмируя данные проанализированных исследований, можно констатировать, что, как и во взрослых когортах, высокая степень иммунологической реактивности у педиатрических пациентов сопряжена с агрессивным и осложненным течением ВЗК. Каждое из вышеописанных антител по отдельности имеет ограниченный потенциал, однако использование комбинаций серологических маркеров может значительно повысить их клинико-диагностическую ценность.

Использование иммуномодуляторов и/или биологических препаратов на ранних стадиях ВЗК может быть оправданно для пациентов с более высоким риском быстрого прогрессирования заболевания. Углубленное изучение серологических маркеров при ВЗК сделает возможным использование их в качестве одного из критериев, определяющих прогноз заболевания и тактику ведения пациентов, следовательно, можно будет выявлять тех детей, которые, скорее всего, выиграют от раннего интенсифицированного лечения и избегут побочных эффектов от терапии глюкокортикоидами, осложнений заболевания, хирургического вмешательства и послеоперационных рисков.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы настоящей работы внесли непосредственный и равнозначный вклад в написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors had direct and equal contribution to the manuscript writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Камалова

<https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

М.А. Ханафина

<https://orcid.org/0009-0009-0814-0773>

Г.А. Гарина

<https://orcid.org/0000-0002-4333-8779>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hammer T, Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review. *Dig Med Res.* 2020;3:48. doi: <https://doi.org/10.21037/dmr-20-149>
2. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–951. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32836229fb>
3. Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федуллова Е.Н. и др. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2019. — № 11. — С. 100–134. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134> [Kornienko EA, Khavkin AI, Fedulova EN, et al. Draft recommendations of the Russian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(11):100–134. (In Russ). doi: [10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134)]
4. Алхасов А.Б., Батаев С.М., Бельмер С.В. и др. *Детская гастроэнтерология: национальное руководство.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. — С. 391–433. — (Национальные руководства). — doi: <https://doi.org/10.33029/9704-6990-3-GAS-2022-1-864> [Alhasov AB, Bataev SM, Belmer SV, et al. *Detskaya gastroenterologiya: National guide.* Series "National guides". Moscow: GEOTAR-Media; 2022. pp. 391–433. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/9704-6990-3-GAS-2022-1-864>]
5. Вахитов Т.Я., Кононова С.В., Демьянова Е.В. и др. Выявление потенциальных биомаркеров воспалительных заболеваний кишечника с помощью нецелевой метаболомики сыворотки крови // *Вопросы детской диетологии.* — 2022. — Т. 20. — № 6. — С. 21–32. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-21-32> [Vakhitov TYa, Kononova SV, Demyanova EV, et al. Identification of candidate biomarkers for inflammatory bowel disease using non-targeted serum metabolomics. *Pediatric Nutrition.* 2022;20(6):21–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-21-32>]
6. Ashton JJ, Versteegh HP, Batra A, et al. Colectomy in pediatric ulcerative colitis: A single center experience of indications, outcomes, and complications. *J Pediatr Surg.* 2016;51(2):277–281. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.077>
7. Loftus EV Jr, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1353–1365. doi: <https://doi.org/10.1111/apt.16060>
8. Conrad MA, Kelsen JR. The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(8):36. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00773-3>
9. Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L. A Review on the Use of Anti-TNF in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2529. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102529>
10. Akpunonu B, Hummell J, Akpunonu JD, Ud Din S. Capsule endoscopy in gastrointestinal disease: Evaluation, diagnosis, and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2022;89(4):200–211. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102529>
11. Ликуттов А.А., Веселов В.В., Пritула Н.А. и др. Возможности видеокапсульной эндоскопии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника // *Эндоскопическая хирургия.* — 2017. — № 2. — С. 23–28. — doi: <https://doi.org/10.17116/endoskop201723223-27> [Likutov AA, Veselov VV, Pritula NA, et al. Possibilities of videocapsule endoscopy in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Endoscopic Surgery.* 2017;23(2):2327. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/endoskop201723223-27>]
12. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144–164. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy113>
13. Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Емельянова Ю.А. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (обзор литературы) // *Архив внутренней медицины.* — 2017. — Т. 7. — № 4. — С. 252–259. — doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259> [Sovalkin VI, Bikbavova GR, Emel'yanova YuA. The modern view of the pathogenesis and laboratory diagnostics of ulcerative colitis (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;7(4):252–259. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-252-259>]
14. Sakurai T, Saruta M. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion.* 2023;104(1):30–41. doi: <https://doi.org/10.1159/000527846>
15. Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Волюнец Г.В. и др. *Болезни кишечника у детей / под общ. ред. С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина.* — М.: Медпрактика-М; 2018. — Т. 1. — 435 с. [Alhasov AB, Bekhtereva MK, Volynets GV, et al. *Bolezni kishechnika u detei.* Bel'mer SV, Razumovskii AYU, Khavkin AI, eds. Moscow: Medpraktika-M; 2018. Vol. 1. 435 p. (In Russ).
16. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(10):1105–1111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.04.032>
17. Steiner CA, Berinstein JA, Louissaint J, et al. Biomarkers for the Prediction and Diagnosis of Fibrotic Crohn's Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):817–846.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.054>
18. Yang W, Yu T, Cong Y. Induction of Intestinal Inflammation by Adoptive Transfer of CD4⁺ TCR Transgenic CD4⁺ T Cells to Immunodeficient Mice. *J Vis Exp.* 2021;(178). doi: <https://doi.org/10.37971/63293>
19. Pang Y, Ruan H, Wu D, et al. Assessment of clinical activity and severity using serum ANCA and ASCA antibodies in patients with ulcerative colitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:37. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00433-1>
20. Liu X, Guo D, Li X, et al. Value of combined detection of PCA, ANCA, ASCA, AGA and ANA in early diagnosis of Gastrointestinal Diseases. *Pak J Med Sci.* 2022;38(1):227–231. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.38.1.4682>
21. Iltanen S, Tervo L, Halttunen T, et al. Elevated serum anti-I2 and anti-OmpW antibody levels in children with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(5):389–394. doi: <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000218765.84087.42>
22. Wang H, Demirkan G, Bian X, et al. Identification of Antibody Against SNRPB, Small Nuclear Ribonucleoprotein-Associated Proteins B and B', as an Autoantibody Marker in Crohn's Disease using an Immunoproteomics Approach. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):848–856. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx019>
23. Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, et al. Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(4):429–435. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318256b516>
24. Hanzel J, Ma C, Castele NV, et al. Vedolizumab and Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Drugs.* 2021;81(3):333–347. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01460-3>
25. Rieder F, Hahn P, Finsterhoelzl L, et al. Clinical utility of anti-glycan antibodies in pediatric Crohn's disease in comparison with an adult cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(7):1221–1231. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.21854>
26. Tian Y, Wang HH. The application value of serological detection of ASCA and ANCA serum level in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Chinese J Lab Med.* 2018;41(10):708–711. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.10.002>
27. Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1304–1310. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1304>
28. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лукина Г.В., Парфенов А.И. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника // *Терапевтический архив.* — 2021. — Т. 93. — № 2. — С. 228–235. — doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200610> [Aleksandrova EN, Novikov AA, Lukina GV, Parfenov AI. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(2):228–235 (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200610>]
29. Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Щукина О.Б. Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) // *Альманах клинической медицины.* — 2020. — Т. 48. — № 6. — С. 364–374. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-061> [Kuznetsova DA, Lapin SV, Shchukina OB.

- The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review). *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):364–374. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-061>
30. Hashash JG, Koutroumpakis F, Anderson AM, et al. Elevated serum globulin fraction as a biomarker of multiyear disease severity in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(6):609–617. doi: <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0748>
31. Chen P, Zhou G, Lin J, et al. Serum Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:123. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00123>
32. Smids C, Horjus Talabur Horje CS, Groenen MJM, et al. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(10):1104–1112. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1344875>
33. Быков А.С., Караулов А.В., Цомартова Д.А. и др. М-клетки — один из важных компонентов в инициации иммунного ответа в кишечнике // *Инфекция и иммунитет*. — 2018. — Т. 8. — № 3. — С. 263–272. — doi: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-263-272>
34. Shpoliansky M, Roggenbuck D, Pinsker M, et al. Antibodies Against Glycoprotein 2 Are Specific Biomarkers for Pediatric Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2021;66(8):2619–2626. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06589-5>
35. Kuwada T, Shiokawa M, Kodama Y, et al. Identification of an Anti-Integrin $\alpha\beta 6$ Autoantibody in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2021;160(70):2383-2394.e21. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.019>
36. Venkateswaran S, Denson LA, Jurickova I, et al. Neutrophil GM-CSF signaling in inflammatory bowel disease patients is influenced by non-coding genetic variants. *Sci Rep*. 2019;9(1):9168. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45701-2>
37. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Гриценко В.А. Иммунобиологические свойства гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и синтетических пептидов его активного центра // *Медицинская иммунология*. — 2021. — Т. 23. — № 5. — С. 1031–1054. — doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IP0-2216> [Zurochka AV, Zurochka VA, Dobrynina MA, Gritsenko VA. Immunobiological properties of granulocytemacrophage colony-stimulating factor and synthetic peptides of his active center. *Medical Immunology (Russia)*. 2021;23(5):1031–1054. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IP0-2216>]
38. Duryee MJ, Ahmad R, Eichele DD, et al. Identification of Immunoglobulin G Autoantibody Against Malondialdehyde-Acetaldehyde Adducts as a Novel Serological Biomarker for Ulcerative Colitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022;13(4):e00469. doi: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000469>
39. Kovács M, Müller KE, Papp M, et al. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4873–4882. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i17.4873>
40. Ricciuto A, Aardoom M, Orlandi-Meyer E, et al. Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology*. 2021;160(1):403–436. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.065>
41. Abu-Freha N, Badarna W, Sigal-Batikoff I, et al. ASCA and ANCA among Bedouin Arabs with inflammatory bowel disease, the frequency and phenotype correlation. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):153. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0884-x>
42. Li BH, Guan X, Vittinghoff E, Gupta N. Comparison of the presentation and course of pediatric inflammatory bowel disease in South Asians with Whites: a single center study in the United States. *J Pediatr*. 2013;163(4):1211–1213. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.017>
43. Duarte-Silva M, Afonso PC, de Souza PR, et al. Reappraisal of antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) as persistent biomarkers in quiescent Crohn's disease. *Autoimmunity*. 2019;52(1):37–47. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2019.1588889>
44. Yorulmaz E, Adali G, Yorulmaz H, et al. The Correlation between New Serological Markers and Disease Phenotype and Activation in Inflammatory Bowel Disease. *Middle East J Dig Dis*. 2022;14(3):294–303. doi: <https://doi.org/10.34172/mejdd.2022.286>
45. Chandrakumar A, Georgy M, Agarwal P, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):82–87. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002311>
46. Olbjørn C, Cvancarova Småstuen M, Thiis-Evensen E, et al. Serological markers in diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease and as predictors for early tumor necrosis factor blocker therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):414–419. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1259653>
47. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet*. 2017;389(10080):1710–1718. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30317-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30317-3)
48. Torres J, Petralia F, Sato T, et al. Serum Biomarkers Identify Patients Who Will Develop Inflammatory Bowel Diseases Up to 5 Years Before Diagnosis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):96–104. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.007>
49. Dykes DM, Towbin AJ, Bonkowski E, et al. Increased prevalence of luminal narrowing and stricturing identified by enterography in pediatric Crohn's disease patients with elevated granulocyte-macrophage colony stimulating factor autoantibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2146–2154. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31829706e0>
50. Kristensen VA, Cvancarova M, Høivik ML, et al. Serological antibodies and surgery in a population-based inception cohort of Crohn's disease patients — the IBSEN study. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(4):436–441. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1745879>

Статья поступила: 22.05.2023, принята к печати: 11.08.2023
The article was submitted 22.05.2023, accepted for publication 11.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ханафина Марина Алексеевна [Marina A. Khanafina, MD]; адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49 [address: 49 Butlerova Str., Kazan, 420012, Russian Federation]; **телефон:** +7 (986) 931-79 46; **e-mail:** marinaakhan@mail.ru

Камалова Аэлиа Асхатовна, д.м.н., профессор [Aelita A. Kamalova, MD, PhD, Professor]; e-mail: aelitakamalova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3922-1391

Гарина Галина Алексеевна [Galina A. Garina, MD]; e-mail: galinagalina.gala@yandex.ru; **SPIN-код:** 9227-1828