

4. Лобзин Ю.В., Васильев В.В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза. *Российский медицинский журнал*. 2001; 5: 40—1.
5. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Идрисова Л.В. Современные представления о диагностике внутриутробной инфекции. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006; 6(6): 11—5.
7. Меньшиков В.В., ред. *Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие*. М.: Лабора; 2009.
3. Karen E.J. *Overview of Torch infections (Perinatal TORCH infections)*. Yu.M. Bogdanov. UpToDate; 2002.
4. Lobzin Yu.V., Vasilyev V.V. Toxoplasmosis in pregnant women: clinical manifestations, therapy and medicamentous prophylaxis of congenital toxoplasmosis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 5: 40—1. (in Russian)
5. Makarov O.V., Bakhareva I.V., Gankovskaya L.V., Idrisova L.V. Modern concepts of the diagnosis of intrauterine infection. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2006; 6(6): 11—5. (in Russian)
6. Lappalainen M., Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann. Ist. Super Sanita*. 2004; 40(1): 81—8.
7. Menshikov V.V., ed. *Methods of clinical laboratory research: A reference manual [Metody klinicheskikh issledovaniy. Spravochnik]*. M.: Labora; 2009. (in Russian)

REFERENCES

1. Zavodnova O.S., Bezrodnova S.M., Botasheva V.C., Kalnaya T.V. Congenital toxoplasmosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2005; 1: 13—6. (in Russian)
2. Borovkova E.I., Sidorova I.S. Factors and conditions affecting the process of infection of the fetus at different periods of pregnancy. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2004; 1: 48—50. (in Russian)

Поступила 20.07.17

Принята к печати 01.08.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.344-002-031.84-078.33

Гурина О.П.¹, Степанова А.А.¹, Дементьева Е.А.¹, Блинов А.Е.¹, Варламова О.Н.¹, Блинов Г.А.²

ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ

¹Научно-исследовательский центр ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — выявить особенности аутоиммунного реагирования у детей, страдающих болезнью Крона (БК). Обследованы 62 пациента в возрасте 2—17 лет с диагнозом болезни Крона (БК). Проведена оценка концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE, антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) классов IgA, IgG и IgE, антител к *Candida albicans* классов IgA, IgM, IgG и IgE, антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) к миелопероксидазе (MPO), к протейназе 3 (PR3), антиядерных антител (ANA), антител к DNAs, DNAss (к двуспиральной и одноцепочечной ДНК), антител к антигенам тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). У 47(75,8%) из 62 пациентов с БК диагностирована гипериммуноглобулинемия. У большого числа (29, или 46,8%) пациентов выявлен повышенный уровень IgM в крови. Гипериммуноглобулинемия E зафиксирована у 19(30,6%) из 62 детей. Гипоиммуноглобулинемия отмечена у 22(35,5%) пациентов, из них у 17(77,3%) выявлена дисиммуноглобулинемия IV типа (изолированное снижение концентрации IgA).

Оценка частоты встречаемости специфических антител в сыворотке крови показала, что наиболее часто (в 70,9%) у пациентов отмечается наличие специфических IgE к *Saccharomyces cerevisiae*. У 22(35,5%) пациентов выявлен повышенный уровень ASCA (IgA, IgG). Концентрация антител к DNAs, DNAss в крови превышала норму у 4,8 и 16,1% пациентов соответственно. Повышенный уровень ЦИК выявлен у 20(32,3%) больных. Концентрация ANA у всех 62(100%) пациентов соответствовала норме.

При оценке результатов корреляционного анализа обращают на себя внимание сильная положительная корреляция концентраций в крови антител к антигенам тонкого и толстого кишечника; средней степени положительная корреляция уровня антител к антигенам тонкого кишечника и IgM, ANCA PR3, ASCA IgE, антител к *Candida albicans* классов IgM, IgG, IgE, антител к антигенам поджелудочной железы; средняя степень положительной корреляции между концентрациями антител к антигенам толстого кишечника и IgA, IgM, ЦИК, ANCA PR3, DNAss, ASCA IgE, антителами к антигенам поджелудочной железы; сильная положительная корреляционная связь между концентрациями IgA к *Candida albicans* и ANA. Обнаружение аутоантител к *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, ANCA, антигенам тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы и выраженная степень корреляции многих показателей аутоиммунного реагирования указывают на интенсивность иммунопатологического процесса при БК. Появление антител к ASCA при БК является прогностически неблагоприятным признаком. Иммунологическая диагностика при БК необходима для оценки тяжести течения заболевания, дифференциальной диагностики, определения прогноза и подбора индивидуальной иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: болезнь Крона; аутоиммунная реакция; иммуноглобулин; аутоантитела; дети.

Для цитирования: Гурина О.П., Степанова А.А., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А. Особенности аутоиммунных реакций при болезни Крона у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(1): 44-50

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-1-44-50>

Gurina O.P., Stepanova A.A., Dementieva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Blinov G.A.

THE CHARACTERISTICS OF AUTOIMMUNE REACTIONS UNDER CROHN'S DISEASE

The Federal state budget educational institution of higher education "The St. Petersburg state pediatric medical university" of Minzdrav of Russia, 194100 St. Petersburg, Russia

The purpose of study is to establish features of autoimmune reaction of children with Crohn's disease. The sampling included 62 patients aged from 2 to 17 years with diagnosis of Crohn's disease. The evaluation was carried out concerning concentration in blood serum of immunoglobulins IgA, IgM, IgG, IgE, antibodies to Saccharomyces cerevisiae (ASCA) classes IgA, IgG u IgE, antibodies to Candida albicans classes IgA, IgM, IgG u IgE, anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA) to myeloperoxidase (MPO), to proteinase 3 (PR3), anti-nuclear antibodies (ANA), antibodies to DNAs, DNAss (to double-helical and single-stranded DNA), antibodies to antigens of small and large intestines, pancreas, circulating immune complexes. The hyperimmunoglobulinemia was diagnosed in 47 (75.8%) out of 62 patients with Crohn's disease. The increased level of IgM in blood was detected in 29 patients (46.8%). The hyperimmunoglobulinemia Y was established in 19 (30.6%) out of 62 children. The hypimmunoglobulinemia was detected in 22 (35.5%) of patients and in 17 (77.3%) out of them the disimmunoglobulinemia type IV (isolated decreasing of concentration of IgA). The evaluation of rate of occurrence of specific antibodies in blood serum demonstrated that in patients most frequently was detected presence of specific IgE to Saccharomyces cerevisiae (70.9%). The increased level of ASCA (IgA, IgG) was detected in 22 (35.5%) patients. The concentration of antibodies to DNAs, DNAss in blood exceeded standard value in 4.8% and 16.1% patients correspondingly. The increased level of circulating immune complex was established in 20 (32.3%) patients. The concentration of ANA corresponded to standard values in all 62 (100%) patients.

The evaluation of results of correlation analysis established a strong positive correlation of concentration in blood of antibodies to antigens of small and large intestines; average positive correlation of level of antibodies to antigens of small intestine and IgM, ANCA PR3, ASCA IgE, antibodies to Candida albicans classes IgM, IgG, IgE, antibodies to antigens of pancreas; average degree of positive correlation between concentration of antibodies to antigens of large intestine and IgA, IgM, circulating immune complex, ANCA PR3, DNAss, ASCA IgE, antibodies to antigens of pancreas; strong positive correlation between concentrations of IgA to Candida albicans and ANA. The detection of auto- to antibodies Saccharomyces cerevisiae, Candida albicans, ANCA, antigens of small and large intestines, pancreas and expressed degree of correlation of many indices of autoimmune reaction indicate to intensity of immune pathological process under Crohn's disease. Under Crohn's disease, the formation of antibodies to ASCA is a prognostically unfavorable sign. The immune diagnostic under Crohn's disease is necessary for evaluating severity of course of disease, differential diagnostic, establishment of prognosis and selection of individual immune correcting therapy.

Key words: Crohn's disease; autoimmune reaction; immunoglobulin; auto-antibody; children

For citation: Gurina O.P., Stepanova A.A., Dementieva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Blinov G.A. The characteristics of autoimmune reactions under Crohn's disease. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostic)* 2018; 63 (1): 44-50. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-1-44-50>

For correspondence: Stepanova A.A., candidate of medical sciences, junior researcher of the laboratory of clinical immunology of the Federal state budget educational institution of higher education "The St. Petersburg state pediatric medical university". e-mail: doktor.aas@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 28.07.2017
Accepted 03.08.2017

Введение. Болезнь Крона — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта с прогрессирующим поражением кишечника, развивающееся на фоне потери толерантности к нормальным антигенам пищи, в основе патогенеза которого лежат аутоиммунные реакции [1—3]. Тяжесть течения болезни Крона определяется тяжестью текущего обострения, наличием внекишечных проявлений и осложнений, развитием гормонозависимости и гормонорезистентности [1—8]. По данным эпидемиологических исследований, в 20% случаев болезнь Крона дебютирует в возрасте до 18 лет [2, 4, 9, 10]. Отмечается тенденция к неуклонному росту частоты заболевания со значительным увеличением числа детей среди наблюдаемых пациентов, что указывает на необходимость ранней диагностики и назначения адекватной терапии [3, 8—10].

В настоящее время большое значение имеет поиск иммунологических маркеров, позволяющих диагностировать болезнь Крона на ранних стадиях развития заболевания [3, 4, 11, 12]. Выявление специфических аутоантител при иммунологической диагностике у пациентов с болезнью Крона доказывает аутоиммунный характер заболевания [1—3, 6, 11, 13]. Повышенная проницаемость слизистой оболочки кишечника создаёт предпосылки для усиленной антигенной нагрузки и, как следствие, ло-

кального и системного высвобождения медиаторов воспаления [2, 3, 13]. В диагностике болезни Крона оценка иммунологического статуса является необходимой для совершенствования точности дифференциального диагноза с большим спектром воспалительных заболеваний кишечника различной этиологии и системными васкулитами [2—7].

При иммунологическом обследовании у ряда пациентов с болезнью Крона выявляют признаки недостаточности иммунного ответа, проявляющиеся в виде гипои муноглобулинемии [14, 15]. Классификация типов дисиммуноглобулинемии в зависимости от варианта гипои муноглобулинемии представлена в табл. 1 [16—19].

В ряде исследований подчёркивается, что иммунодефицит является не тотальным снижением всех иммунных реакций, а снижением конкретных функций на фоне усиления других в виде реакций гиперчувствительности и аутоиммунных процессов [14, 16, 19]. Данные сведения указывают на возможность существования патогенетической взаимосвязи иммунодефицита и болезни Крона [14].

Цель исследования: выявить особенности аутоиммунного реагирования у детей, страдающих болезнью Крона.

Таблица 1

Типы дисиммуноглобулинемии в зависимости от варианта гипоиммуноглобулинемии

| Тип дисиммуноглобулинемии | Ig A | Ig M | IgG |
|---------------------------|------|------|-----|
| I | ↓ | ↓ | N |
| II | ↓ | N | ↓ |
| III | N | N | ↓ |
| IV | ↓ | N | N |
| V | N | ↓ | N |
| VI | N | ↓ | ↓ |
| VII | ↓ | ↓ | ↓ |

Примечание. N — концентрация в норме.

Материал и методы. Обследованы 62 пациента с ранее установленным диагнозом болезни Крона (БК), из них 33 мальчика и 29 девочек.

В условиях специализированной лаборатории клинической иммунологии НИЦ СПбГПМУ определена концентрация в сыворотке крови иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG, IgE (реакция преципитации, иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием набора «Алкор-Био», Россия), антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) классов IgA, IgG и IgE, антител к *Candida albicans* классов IgA, IgM, IgG и IgE, антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) к миелопероксидазе (MPO) и протеиназе 3 (PR3), антинуклеарных антител (ANA), антител к DNAds, DNAss (к двухспиральной и одноцепочечной ДНК) (ИФА с использованием набора «Orgentic», Германия), антител к антигенам тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы (ИФА с использованием набора «Навина», Россия), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Оценка концентраций IgA, IgM, IgG, общего и специфических (к *Saccharomyces cerevisiae* и *Candida albicans*) IgE в сыворотке крови проводилась в соответствии со стандартными нормами, установленными в зависимости от возраста обследуемого пациента [9, 14, 18]. Допустимые значения концентраций антител к DNAds, DNAss в сыворотке крови — 0—20 Ед/мл [18]. Нормой концентрации ЦИК в сыворотке крови считали 0—54 усл. ед. [14, 18]. Нормальные значения концентрации ASCA IgA и IgG в сыворотке крови — 0—10 Ед/мл [11]. Концентрации в сыворотке крови антител к *Candida albicans* (IgA, IgM, IgG), ANCA MPO, ANCA PR3, ANA оценивали в соответствии с коэффициентом позитивности — 0—1 [13, 18]. Коэффициент позитивности для антител к антигенам тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы — 0—1,1.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Microsoft Office Excel 2010, Statistica for Windows v. 6.1). Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) и среднеквадратичного отклонения (σ) для признаков, имеющих нормальное распределение. Для оценки взаимозависимости величин использованы методы корреляционного анализа. Сила корреляционной связи оценивалась по следующей классификации: сильная связь — ±0,7—1; средняя — ±0,3—0,699; слабая — ±0—0,299.

Результаты. Возраст 62 пациентов с БК на момент обследования колебался в интервале 2—17 лет (средний возраст 11,9 ± 0,5 года). У 56(90,3%) из 62 больных с БК выявлены изменения концентрации иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови (табл. 2).

Гипериммуноглобулинемия с различными сочетаниями повышенных концентраций иммуноглобулинов диагностирована у 47(75,8%) из 62 пациентов. Повышенный уровень IgM (1,46 ± 0,10 г/л) в сыворотке крови выявлен у наибольшего числа пациентов с БК — у 29(46,8%) из 62 больных. Гипериммуноглобулинемия E (301,9 ± 49,9 МЕ/мл) зафиксирована у 19(30,6%) из 62 детей. У 3(4,8%) из 62 больных диагностирован «иммуноглобулиновый взрыв», характеризующийся сочетанным повышением концентраций IgA, IgM и IgG в крови. Гипоиммуноглобулинемия отмечена у 22(35,5%) из 62 обследованных пациентов, из них I тип дисимму-

ноглобулинемии (сочетанное снижение концентраций IgA и IgM) выявлен у 1(4,55%) пациента, II тип (сочетанное снижение содержания IgA и IgG) — у 3(13,6%), III тип (гипоиммуноглобулинемия G) — у 1(4,55%), IV тип (снижение концентрации IgA) — у 17(77,3%).

Проведена оценка частоты встречаемости диагностически значимых концентраций специфических антител в сыворотке крови у больных с БК (рис. 1). Установлено, что наиболее часто у пациентов отмечалось наличие специфических IgE к *Saccharomyces cerevisiae* — в 70,9% (у 44 из 62 пациентов), IgE к *Candida albicans* — в 66,1% (у 41 из 62 детей), антител к антигенам толстого кишечника — в 59,7% случаев (у 37 из 62 больных).

У 22(35,5%) из 62 обследованных пациентов с БК диагностировано повышение концентрации ASCA (IgA, IgG). Уровень ASCA IgA (19,7 ± 2,8 Ед/мл) превышал норму у 10(16,1%) из 62 больных, повышенный уровень ASCA IgG (29,2 ± 4,7 Ед/мл) выявлен у 20(32,3%) из 62 детей.

Превышающая норму концентрация антител к DNAds (42,9 ± 4,2 Ед/мл), DNAss (43,8 ± 7,6 Ед/мл) в сыворотке крови диагностирована у 3(4,8%) и у 10(16,1%) из 62 больных соответственно. Повышенный уровень ЦИК (78,6 ± 7,0 усл.ед.) в сыворотке крови выявлен у 20(32,3%) из 62 больных.

У 62 обследованных пациентов проведена диагностика наличия в сыворотке крови антител к *Candida albicans* (IgA, IgM, IgG), ANCA MPO, ANCA PR3, анти-

Таблица 2

Частота и уровень изменения концентрации иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови у 62 пациентов с БК, %

| Наименование | IgA, г/л | IgM, г/л | IgG, г/л | IgE, МЕ/мл |
|-------------------------------|-------------|-------------|------------|--------------|
| Повышение концентрации | | | | |
| Концентрация | 3,10 ± 0,07 | 1,46 ± 0,10 | 16,7 ± 0,6 | 301,9 ± 49,9 |
| Частота | 12,9% | 46,8% | 33,9% | 30,6% |
| | (n = 8) | (n = 29) | (n = 21) | (n = 19) |
| Понижение концентрации | | | | |
| Концентрация | 1,1 ± 0,04 | 0,6 | 8,1 ± 0,1 | — |
| Частота | 33,9% | 1,6% | 6,5% | — |
| | (n = 21) | (n = 1) | (n = 4) | |

Таблица 3

Корреляционные связи между концентрациями антител в сыворотке крови у пациентов с БК (коэффициент Пирсона r)

| № | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | |
|----|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| 1 | 0,40 | 0,12 | -0,16 | -0,01 | 0,31 | 0,07 | -0,09 | -0,22 | 0,41 | 0,16 | 0,39 | -0,10 | -0,03 | -0,01 | 0,42 | 0,23 | 0,44 | 0,19 | 0,25 | |
| 2 | | 0,40 | -0,15 | 0,36 | -0,07 | -0,27 | 0,16 | -0,12 | 0,16 | 0,28 | 0,38 | 0,13 | -0,01 | 0,10 | 0,12 | 0,32 | 0,54 | 0,39 | -0,37 | |
| 3 | | | -0,02 | 0,27 | 0,07 | 0,03 | 0,16 | -0,24 | -0,14 | 0,32 | 0,07 | -0,10 | -0,16 | 0,01 | 0,27 | 0,14 | 0,36 | 0,07 | -0,49 | |
| 4 | | | | -0,07 | 0,03 | 0,04 | 0,06 | 0,23 | -0,12 | -0,33 | -0,05 | 0,31 | 0,37 | 0,46 | -0,30 | 0,11 | -0,01 | -0,05 | 0,67 | |
| 5 | | | | | -0,18 | 0,13 | 0,53 | 0,21 | -0,04 | 0,60 | 0,49 | 0,37 | 0,22 | 0,43 | 0,06 | 0,08 | 0,32 | 0,40 | -0,15 | |
| 6 | | | | | | 0,66 | 0,00 | -0,06 | -0,06 | -0,05 | 0,20 | -0,10 | -0,03 | -0,25 | 0,26 | 0,14 | 0,22 | 0,19 | 0,68 | |
| 7 | | | | | | | 0,03 | -0,01 | -0,03 | -0,04 | 0,05 | -0,24 | -0,15 | -0,02 | -0,07 | -0,01 | 0,15 | 0,17 | 0,59 | |
| 8 | | | | | | | | 0,35 | 0,06 | 0,58 | 0,32 | 0,11 | -0,17 | 0,49 | -0,06 | 0,44 | 0,54 | 0,29 | 0,01 | |
| 9 | | | | | | | | | -0,13 | -0,04 | -0,12 | -0,12 | -0,27 | 0,20 | -0,34 | 0,04 | 0,15 | -0,12 | 0,44 | |
| 10 | | | | | | | | | | 0,19 | -0,07 | -0,01 | -0,10 | 0,08 | 0,14 | 0,17 | 0,28 | 0,14 | -0,63 | |
| 11 | | | | | | | | | | | 0,28 | 0,35 | 0,13 | 0,44 | 0,06 | 0,29 | 0,30 | 0,51 | 0,03 | |
| 12 | | | | | | | | | | | | 0,43 | 0,51 | 0,25 | 0,20 | 0,40 | 0,53 | 0,63 | 0,69 | |
| 13 | | | | | | | | | | | | | 0,73 | 0,28 | -0,04 | 0,30 | 0,17 | 0,40 | 0,15 | |
| 14 | | | | | | | | | | | | | | 0,22 | 0,11 | 0,33 | 0,13 | 0,54 | -0,07 | |
| 15 | | | | | | | | | | | | | | | -0,19 | 0,30 | 0,25 | 0,19 | 0,20 | |
| 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | -0,20 | -0,01 | -0,14 | 0,83 |
| 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,78 | 0,57 | -0,43 |
| 18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0,56 | 0,06 |
| 19 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | -0,25 |

Примечание. Условные обозначения заголовков строк и столбцов: 1 — IgA; 2 — IgM; 3 — IgG; 4 — IgE; 5 — ЦИК; 6 — ASCA IgA; 7 — ASCA IgG; 8 — ANCA PR3; 9 — ANCA MPO; 10 — DNAds; 11 — DNAss; 12 — ASCA IgE; 13 — *Candida albicans* IgM; 14 — *Candida albicans* IgG; 15 — *Candida albicans* IgE; 16 — *Candida albicans* IgA; 17 — антитела к антигенам тонкого кишечника; 18 — антитела к антигенам толстого кишечника; 19 — антитела к антигенам поджелудочной железы; 20 — ANA.

тел к антигенам тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы. Частота выявления диагностически значимых титров этих антител у больных и соотношения их коэффициентов позитивности представлены на рис. 1 и 2.

Установлено, что концентрация ANA у пациентов в 100% случаев соответствует норме (коэффициент позитивности $0,40 \pm 0,06$).

При корреляционном анализе у пациентов с БК установлен ряд корреляционных связей различной интенсивности и направления, указывающих на наличие зависимости между концентрациями в крови антител, участвующих в аутоиммунных механизмах патогенеза БК (табл. 3).

При оценке результатов корреляционного анализа обращают на себя внимание:

— сильная положительная корреляция концентраций в крови антител к антигенам тонкого и толстого кишечника (коэффициент Пирсона $r = 0,78$);

— положительная корреляция средней степени уровня антител к антигенам тонкого кишечника и IgM, ANCA PR3, ASCA IgE, антител к *Candida albicans* Ig M, G, E, антител к антигенам поджелудочной железы (коэффициенты Пирсона $r = 0,3—0,57$);

— положительная корреляция средней степени между концентрациями антител к антигенам толстого кишечника и IgA, IgM, ЦИК, ANCA PR3, DNAss, ASCA IgE, антител к антигенам поджелудочной железы (коэффициенты Пирсона $r = 0,3—0,56$);

— сильная положительная корреляционная связь

между концентрациями IgA к *Candida albicans* и ANA (коэффициент Пирсона $r = 0,83$);

— положительная корреляция средней степени, по интенсивности приближающаяся к сильной связи, между ANA и IgE (коэффициент Пирсона $r = 0,67$);

— положительные корреляции средней степени, близкие по интенсивности к сильной, между ANA и антителами к *Saccharomyces cerevisiae* ASCA IgE, ASCA IgA и ASCA IgG (коэффициенты Пирсона $r = 0,69$; $0,68$ и $0,59$ соответственно).

Обсуждение. Мы представили результаты оценки концентраций иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE, ASCA IgA, IgG и IgE, антител к *Candida albicans* IgA, IgM, IgG и IgE, ANCA MPO и PR3, антиядерных антител ANA, антител к DNAds, DNAss, антител к антигенам тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы, ЦИК в крови у 62 пациентов с болезнью Крона в возрасте 2—17 лет и анализ корреляционных взаимосвязей данных показателей у обследованных пациентов.

В результате исследования обнаружен ряд признаков иммуноагрессии при БК. У больных с БК выявлены изменения в гуморальном звене иммунной защиты. У 47(75,8%) пациентов диагностирована гипериммуноглобулинемия с различными сочетаниями повышенных концентраций иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE. Это указывает на выраженную активность хронического аутоиммунного воспалительного процесса, что характерно для БК [2, 3, 13, 20]. Наиболее часто — у 29(46,8%) пациентов с БК отмечается повышенный уровень IgM в сыворотке крови. Гипериммуноглобулинемия E зафик-

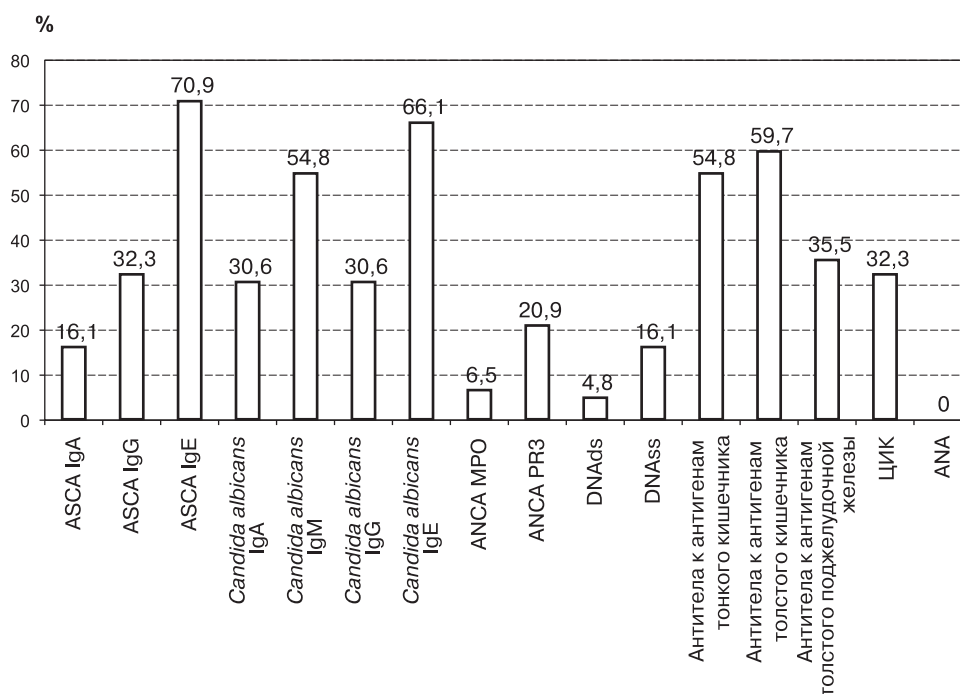


Рис. 1. Частота выявления диагностически значимых концентраций специфических антител у 62 пациентов с БК, %.

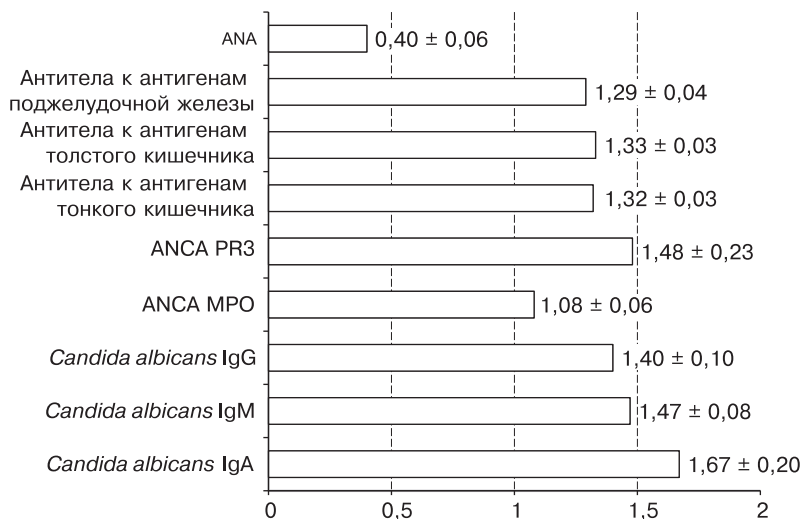


Рис. 2. Коэффициент позитивности специфических антител у пациентов с БК.

сирована у 19(30,6%) из 62 детей, средняя концентрация общего IgE в сыворотке крови этих пациентов достигала 301,9 МЕ/мл. У 3(4,8%) обследованных больных диагностирован «иммуноглобулиновый взрыв», что указывает на выраженную интенсивность иммунной реакции при БК с вовлечением комплекса факторов гуморального звена иммунной системы.

У 22(35,5%) из 62 обследованных пациентов отмечено снижение концентрации IgA, IgM, IgG в сыворотке крови. У 17(77,3%) из них выявлена дисиммуноглобулинемия IV типа (изолированное снижение концентрации IgA), что согласуется с данными исследований, указывающих на то, что дисиммуноглобулинемия IV типа явля-

ется наиболее часто встречающимся вариантом гипои- муноглобулинемии [14—16, 18]. Выявленное наличие гипои- муноглобулинемии у обследованных больных с БК согласуется с данными исследований, указывающих на тесную взаимосвязь гипои- муноглобулинемии как проявления снижения части функций иммунной системы и аутоиммунных реакций как варианта гиперфунк- ции в других отделах иммунной системы [14, 16].

Оценка частоты встречаемости диагностически зна- чимых концентраций специфических антител в сыво- ротке крови у 62 больных с БК показала, что наиболее часто у пациентов отмечалось наличие специфических IgE к *Saccharomyces cerevisiae* — в 70,9% случаев (у 44

человек). Появление аутоантител ASCA при болезни Крона расценивается как прогностически неблагоприятный признак, сопровождающий осложнённое течение заболевания с частыми эпизодами кишечной непроходимости [11, 21—24]. Установлено, что концентрация ASCA IgE в крови имеет прямые корреляционные связи средней степени интенсивности с IgA, IgM, ЦИК, ANA и рядом специфических антител, и среди данных показателей наиболее сильная прямая корреляция выявлена между ASCA IgE и ANA. Отмечено, что ANA также в значительной степени коррелирует с ASCA IgA и IgG. При этом, согласно полученным нами результатам, из всех рассмотренных показателей иммунного реагирования концентрация ANA у 62 пациентов в 100% случаев соответствует норме.

Анализ коэффициентов позитивности специфических антител в сыворотке крови у 62 пациентов с БК выявил, что антитела IgA к *Candida albicans* имеют наиболее высокую концентрацию среди рассмотренных специфических антител. Концентрация IgA к *Candida albicans* в крови имеет сильную прямую корреляцию с уровнем ANA и обратные корреляции средней степени с IgE и ANCA MPO. Также обращает на себя внимание высокий коэффициент позитивности антител ANCA PR3, являющихся прогностически неблагоприятным показателем течения аутоиммунного процесса [13, 16, 25, 26].

Повышенный уровень ЦИК, рассматриваемых как предиктор аутоиммунного воспалительного процесса, выявлен в сыворотке крови у 20(32,3%) из обследованных больных, концентрация ЦИК коррелировала с уровнями ANCA PR3, DNAss и ASCA IgE в крови. Это подтверждает участие аутоиммунного механизма в патогенезе воспалительной реакции при БК [3, 13, 21, 22, 25, 27].

Отмечено, что уровни специфических аутоантител к антигенам тонкого и толстого кишечника имеют между собой сильную прямую корреляционную взаимосвязь, а также значительное количество прямых корреляционных связей средней степени интенсивности с концентрациями других рассмотренных нами показателей (IgA, IgM, ЦИК, ANCA PR3, DNAss, ASCA IgE, антител к *Candida albicans* Ig M,G,E), что указывает на их выраженную роль в формировании аутоиммунного воспаления при БК [13, 21, 22, 26].

Заключение. Полученные результаты подтверждают наличие аутоиммунного воспаления у детей, страдающих болезнью Крона. Обнаружение аутоантител к *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, антигенам цитоплазмы нейтрофилов, антигенам тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы и выраженная степень корреляции многих показателей аутоиммунного реагирования позволяют судить об интенсивности иммунопатологического процесса при БК. Выявление гипериммуноглобулинемии свидетельствует об активности аутоиммунного хронического воспалительного процесса. Наличие аутоантител ASCA при БК является прогностически неблагоприятным признаком.

Иммунологическая диагностика при болезни Крона необходима для оценки тяжести течения заболевания, оптимизации дифференциальной диагностики, определения прогноза и подбора индивидуальной иммунокорректирующей терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., ред. *Гастроэнтерология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР Медиа; 2008.
2. Денисова М.Ф., Дыба М.Б. Болезнь Крона у детей. Особенности клиники и диагностики. *Современная педиатрия*. 2009; 6(28): 83.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Великанов Е.В. *Болезнь Крона: этиопатогенез, диагностика и консервативное лечение. Пособие для врачей*. М: Прима Принт; 2016.
4. Березенко В.С. К вопросу об особенностях течения, диагностики и лечения болезни Крона у детей. *Современная педиатрия*. 2010; 5(33): 167.
5. Венедиктова М.М. *Взаимосвязь клинических, лабораторных и эндоскопических критериев активности болезни Крона у детей*. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014.
6. Корниенко Е.А., Ломакина Е.А., Залетова Н.К., Факина С.А. Топические стероиды в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Современная педиатрия*. 2012; 8(48): 111.
7. Мацукова Б.О., Эрдес С.И., Ратникова М.А. Системные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009; 19(2): 65—9.
8. Назаренко О.Н., Манулик Н.А., Тимошенко Е.С., Данькова Т.Н. Некоторые клинические особенности болезни Крона у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2016; 14(3): 53—4.
9. Турчунович М.В., Бовбель И.Э. Особенности клинической картины и диагностики болезни Крона в подростковом возрасте. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2015; 2(10): 138—48.
10. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1785—94.
11. Bertin D., Grimaud J.C., Lesavre N., Benelmouloud C., Desjeux A., Garcia S. et al. Targeting Tissue Immune Response Improves Diagnostic Performance of Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies (ASCA) in Crohn's Disease. *PLOS ONE*. 2013; 8(11): e80433.
12. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin. Chem*. 2006; 52(2): 171—81.
13. Prideaux L., De Cruz P., Ng S.C., Kamm M.A. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm. Bowel Dis*. 2012; 18: 1340—55.
14. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Калинина Н.М., Бычкова Н.В. Иммунодефицитные состояния при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 5(117): 94.
15. Гурина О.П., Деметьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тихомирова В.И. Некоторые иммунологические аспекты болезни Крона у детей. В кн.: *Материалы VIII российского форума с международным участием «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»*. СПб.: ИТС «Символ»; 2016: 37—8.
16. Васильев А.Г., Чурилов Л.П. *Иммунология и иммунопатология*. СПб.: СОТИС; 2006.
17. Галактионов В.Г. *Иммунология: учебник для студентов ВУЗов*. 3-е изд. М.: Издательский центр «Академия»; 2004.
18. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шуленин С.Н. *Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия*. М.: Эксмо; 2008.
19. Пампура А.Н. Фармакотерапия аллергических заболеваний и первичных иммунодефицитов у детей. В кн.: Царегородцев А.Д., Таболин В.А., ред. *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии: В 8 т.* М.: Медпрактика-М; 2006; 7.
20. Гурина О.П., Деметьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А. Иммунологический профиль у детей с болезнью Крона. *Медицинская иммунология*. 2017; 19 (Специальный выпуск): 111.
21. Israeli E., Grotto I., Gilburd B., Balicer R.D., Goldin E., Wiik A. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005; 54(9): 1232—6.
22. Rinaldi M., Perricone R., Blank M., Perricone C., Shoenfeld Y. Anti-Saccharomyces cerevisiae autoantibodies in autoimmune diseases: from bread baking to autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2013; 45(2): 152—61.

23. Zhang Z., Li C., Zhao X., Lv C., He Q., Lei S. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57(11): 2944—54.
24. Gologan S., Iacob R., Preda C., Vadan R., Cotruta B., Catuneanu A.M. et al. Higher titers of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies IgA and IgG are associated with more aggressive phenotypes in Romanian patients with Crohn's disease. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012; 21(1): 39—44.
25. Danese S., Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology.* 2006; 12(30): 4807—12.
26. Lewis J.D. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011; 140(6): 1817—26.
27. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Блинов Г.А. Аутоиммунные реакции при болезни Крона у детей. В кн.: *Материалы XI российского форума «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург — 2017».* СПб.: ИТЦ «Символ»; 2017.
14. Kornienko E.A., Krupina A.N., Kalinina N.M., Bychkova N.V. Immunodeficiency states in inflammatory bowel diseases in children. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2015; 5(117): 94. (in Russian)
15. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Tikhomirova V.I. *Some immunological aspects of Crohn's disease in children. VIII Russian forum with international participation «Pediatrics of St. Petersburg: experience, innovations, achievements».* [VIII Rossiyskiy forum s mezhdunarodnym uchastiem «Pediatriya Sankt-Peterburga: opyt, innovatsii, dostizheniya»]. St. Petersburg: ITC «Simvol»; 2016. (in Russian)
16. Vasil'ev A.G., Churilov L.P. *Immunology and immunopathology. [Imunologiya i immunopatologiya].* St. Petersburg: SOTIS; 2006. (in Russian)
17. Galaktionov V.G. *Immunology: a textbook for university students. [Imunologiya: uchebnik dlya studentov VUZov].* 3d ed. Moscow: Izdatel'skiy tsentr «Akademiya»; 2004. (in Russian)
18. Kalinina N.M., Ketlinskiy S.A., Okovityy S.V., Shulenin S.N. *Diseases of the immune system. Diagnosis and pharmacotherapy. [Zabolevaniya immunoj sistemy. Diagnostika i farmakoterapiya].* Moscow: Eksmo; 2008. (in Russian)
19. Pampura A.N. Pharmacotherapy of allergic diseases and primary immunodeficiency in children. [Farmakoterapiya allergicheskikh zabolevanij i pervichnykh immunodefitsitov u detej]. In: Tsaregorodtsev A.D., Tabolin V.A., ed. *Guide to pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery. [Rukovodstvo po farmakoterapii v pediatrii i detskoj khirurgii].* Moscow: Medpraktika-M; 2006; 7. (in Russian)
20. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Blinov G.A. Immunological profile in children with Crohn's disease. *Meditinskaya immunologiya.* 2017; 19 (Special edition): 111. (in Russian)
21. Israeli E., Grotto I., Gilburd B., Balicer R.D., Goldin E., Wiik A. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2005; 54(9): 1232—6.
22. Rinaldi M., Perricone R., Blank M., Perricone C., Shoenfeld Y. Anti-Saccharomyces cerevisiae autoantibodies in autoimmune diseases: from bread baking to autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013; 45(2): 152—61.
23. Zhang Z., Li C., Zhao X., Lv C., He Q., Lei S. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57(11): 2944—54.
24. Gologan S., Iacob R., Preda C., Vadan R., Cotruta B., Catuneanu A.M. et al. Higher titers of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies IgA and IgG are associated with more aggressive phenotypes in Romanian patients with Crohn's disease. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2012; 21(1): 39—44.
25. Danese S., Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology.* 2006; 12(30): 4807—12.
26. Lewis J.D. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011; 140(6): 1817—26.
27. Gurina O.P., Dement'eva E.A., Blinov A.E., Varlamova O.N., Blinov G.A. Autoimmune reactions in Crohn's disease in children. *XI Russian forum «Children's health: prevention and diseases. St. Petersburg—2017 therapy of socially significant «.* [XI Rossiyskiy forum «Zdorov'e detej: profilaktika i terapiya sotsial'no-znachimyykh zabolevanij. Sankt-Peterburg — 2017»]. St. Petersburg: ITC «Simvol»; 2017. (in Russian)

REFERENCES