

# Клинико-диагностическая и прогностическая значимость панкреатических аутоантител и антител к бокаловидным клеткам кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника

Д. А. Кузнецова<sup>1</sup>, С. В. Лапин<sup>1</sup>, О. Б. Щукина<sup>1</sup>, И. В. Губонина<sup>2</sup>, А. А. Каманин<sup>1</sup>,  
Д. А. Давыдов<sup>1</sup>, В. Л. Эмануэль<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность:** серологическое профилирование воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) с использованием аутоантител представляет собой дополнительный неинвазивный инструмент дифференциальной диагностики и индивидуального прогнозирования клинического течения болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК).

**Цель:** определить частоту, диагностическую и прогностическую значимость панкреатических аутоантител (pancreatic autoantibodies, PAB), аутоантител к гликопротеину 2 (glycoprotein 2, GP2) и бокаловидным клеткам кишечника (goblet cells antibodies, GAB) в оценке клинических исходов БК и ЯК.

**Материал и методы:** в исследование было включено 117 пациентов с БК, 45 – ЯК и 24 – неклассифицируемым колитом (НК). Группу сравнения составили 36 пациентов с другими заболеваниями ЖКТ (синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д), целиакия, аутоиммунный гастрит (АИГ)), контрольную группу – 29 условно здоровых лиц. Измерение содержания PAB и GAB класса IgG проводилось методом нРИФ (EUROIMMUN AG, Германия), GP2 классов IgA и IgG и фекального кальпротектина (ФК) – методом ИФА (Generic Assays GmbH, Германия, BÜHLMANN Laboratories AG, Швейцария).

**Результаты:** частота обнаружения PAB класса IgG, GP2 класса IgA и GP2 класса IgG у пациентов с БК составила 25,6%, 24% и 12% соответственно, что достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК (6,6%, 15,5% и 4,4%), НК (4,1%, 12,5% и 0%), АИГ (5,2%, 0% и 5,2%), СРК-Д (0%, 0% и 0%) и контрольной группой (6,9%, 3,4% и 6,9%) ( $p < 0,05$ ), тогда как не отличалась от пациентов с целиакией (9%, 18,2% и 9%). Комбинированное определение PAB IgG+ и/или GP2 IgA+/G+ обладает наибольшей предсказательной ценностью в дифференциальной диагностике БК с ЯК с использованием порога детекции GP2 IgG в значении  $\geq 5,0$  ЕД/мл (диагностическая чувствительность (ДЧ) – 47%, диагностическая специфичность (ДС) – 87%, AUC (95%ДИ): 0,64 (0,55–0,73),  $p < 0,05$ ). Серопозитивность по панкреатическим аутоантителам прямо коррелирует с уровнем ФК при БК, а также служит неблагоприятным прогностическим маркером тяжелой степени обострения, осложненной формы и потребности в хирургическом лечении БК. Встречаемость GAB класса IgG у пациентов с БК составила 21,3% vs. с ЯК – 35,5% ( $p = 0,2$ ), НК – 25% ( $p = 0,9$ ) и целиакией – 9% ( $p = 0,4$ ), тогда как была серонегативна у пациентов с СРК-Д, АИГ и контрольной группой. Определение GAB класса IgG обладает хорошей предсказательной ценностью в диагностике ЯК, особенно в сочетании с серонегативным результатом определения панкреатических аутоантител (ДЧ – 32% и ДС – 91,1% (AUC (95%ДИ) = 0,62 (0,54–0,69),  $p = 0,002$ ), а также может служить дополнительным маркером терминального илеита и необходимости оперативного лечения БК.

**Заключение:** серологическое обследование ВЗК с сочетанным определением PAB класса IgG, GP2 класса IgA, GP2 класса IgG и GAB класса IgG позволяет повысить эффективность дифференциальной диагностики и прогнозирования индивидуального течения БК и ЯК.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** PAB, GP2, GAB, аутоантитела, воспалительные заболевания кишечника.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Финансирование.** Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

## Diagnostic and prognostic significance of pancreatic autoantibodies and intestinal goblet cell antibodies in inflammatory bowel diseases

D. A. Kuznetsova<sup>1</sup>, S. V. Lapin<sup>1</sup>, O. B. Shchukina<sup>1</sup>, I. V. Gubonina<sup>2</sup>, A. A. Kamanin<sup>1</sup>,  
D. A. Davydov<sup>1</sup>, V. L. Emanuel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

## SUMMARY

**Background:** serological profiling of inflammatory bowel diseases (IBD) using autoantibodies represents an additional non-invasive tool for differential diagnosis and prognosis of the clinical course of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

**Aim:** to determine the frequency, diagnostic and prognostic significance of pancreatic autoantibodies (PAB), autoantibodies to glycoprotein 2 (GP2) and intestinal goblet cells antibodies (GAB) in assessing the clinical outcomes of CD and UC.

**Materials and methods:** the study included 117 patients with CD, 45 with UC and 24 with IBD unclassified (IBDU). The comparison group consisted of 36 patients with other gastrointestinal diseases (irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D), celiac disease, autoimmune gastritis (AIG)), the control group consisted of 29 conditionally healthy individuals. The content of PAB and GAB class IgG was measured by the IIF method (EUROIMMUN AG, Germany), GP2 classes IgA and IgG and fecal calprotectin (FCP) – by the ELISA method (Generic Assays GmbH, Germany, BÜHLMANN Laboratories AG, Switzerland).

**Results:** the frequency of PAB IgG, GP2 IgA and GP2 IgG in patients with CD was 25.6%, 24% and 12%, respectively, which was significantly higher compared to patients with UC (6.6%, 15.5% and 4.4%), IBDU (4.1%, 12.5% and 0%), AIH (5.2%, 0% and 5.2%), IBS-D (0%, 0% and 0%) and the control group (6.9%, 3.4% and 6.9%) ( $p < 0.05$ ), while it did not differ from patients with celiac disease (9%, 18.2% and 9%). Combined determination of PAB IgG+ and/or GP2 IgA+/G+ has the highest predictive value in the differential diagnosis of CD from UC using the cut-off value of GP2 IgG at  $\geq 5.0$  U/ml (sensitivity – 47%, specificity – 87%, AUC (95% CI): 0.64 (0.55–0.73),  $p < 0.05$ ). Seropositivity for PABs correlates with the level of FCP in CD, and also serves as an unfavorable prognostic marker of severe exacerbation, complicated form and the need for surgical treatment of CD. The incidence of GAB IgG in patients with CD was 21.3% vs. with UC – 35.5% ( $p = 0.2$ ), IBDU – 25% ( $p = 0.9$ ) and celiac disease – 9% ( $p = 0.4$ ), while it was seronegative in patients with IBS-D, AIH and the control group. Determination of GAB IgG has a good predictive value in the diagnosis of UC, especially in combination with a seronegative result of determining PABs (sensitivity – 32%, specificity – 91.1% (AUC (95% CI) = 0.62 (0.54–0.69),  $p = 0.002$ ), and can also serve as an additional marker of terminal ileitis and the need for surgical treatment of CD.

**Conclusion:** serological examination of IBD with combined determination of PAB IgG, GP2 IgA, GP2 IgG and GAB IgG allows to increase the efficiency of differential diagnostics and prediction of individual course of CD and UC.

**KEYWORDS:** PAB, GP2, GAB, autoantibodies, inflammatory bowel diseases.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.  
**Funding.** The work was carried out without additional funding from third parties.

## Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой группу хронических рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующихся воспалительно-деструктивным поражением стенки кишки, гетерогенностью клинических проявлений, прогрессирующим течением и развитием тяжелых кишечных и системных осложнений [1, 2]. Своевременная и корректная постановка диагноза имеет ключевое значение в каждом клиническом случае и определяет прогноз течения, долгосрочность исходов и эффективность лечения ВЗК. Однако, до сих пор не существует единого диагностического стандарта БК и ЯК, диагноз устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, результатов эндоскопических, гистологических, лучевых и лабораторных методов обследования [3]. Сложность дифференциальной диагностики имеет место у 15–20% пациентов с ВЗК, когда в связи с наличием неполных клинических и эндоскопических данных, а также морфологических признаков, характерных как для ЯК, так и для БК, устанавливается диагноз неклассифицируемого колита (НК) [4, 5]. В этой ситуации возникает необходимость использования дополнительных биомаркеров, которые позволяют не только дифференцировать БК и ЯК, но и выявлять группы лиц с высоким риском развития ВЗК и индивидуально прогнозировать течение заболевания [6].

В основе патогенеза БК и ЯК лежит неконтролируемый иммуноопосредованный воспалительный процесс у генетически предрасположенных лиц, обусловленный нарушением микробиоты, дисфункцией слизистого барьера кишечника и дефектами активации врожденного и адаптивного иммунного ответа в лимфоидной ткани слизистой оболочки кишки [1]. При этом ВЗК сочетают в себе черты как аутовоспаления посредством дефектной регуляции инфламмасом, так и аутоиммунного процесса за счет потери иммунологической толерантности к аутоантигенам клеток кишечника с образованием специфических аутоантител. Воспаление, аутовоспаление и аутоиммунитет одновременно нарушают муциновый слой и повышают проницаемость кишечника, что усиливает антигенную нагрузку и поддерживает порочный круг хронического воспалительного повреждения слизистой кишечника [7,8].

Многочисленные результаты исследований подтверждают ценность использования серологических маркеров при проведении дифференциальной диагностики БК и ЯК, особенно в случаях НК, а также при оценке индивидуального риска развития, клинического течения и прогнозирования осложнений, требующих проведения более ранней агрессивной стратегии лечения ВЗК [3, 9]. Кроме наиболее изученных антител к *Saccharomyces cerevisiae* и антинейтрофильных цитоплазматических антител, ассоциированных с БК и ЯК соответственно, не меньший интерес представляют панкреатические аутоантитела (pancreatic autoantibodies, PAB) и антитела к бокаловидным клеткам кишечника (goblet cells antibodies, GAB) [10–12]. Выявление PAB, направленных против гликопротеина 2 (glycoprotein 2, GP2), ассоциировано с риском развития БК, ранним дебютом заболевания, стриктурирующей и пенетрирующей формой, илеоколитом, перианальным поражением, умеренной или тяжелой эндоскопической активностью и высоким риском проведения хирургической резекции. Обнаружение GAB служит диагностическим маркером ЯК и связано с хроническим непрерывным течением заболевания и тотальным поражением кишечника [6, 13]. При этом результаты серологического профиля PAB и GAB при ВЗК варьируют среди опубликованных исследований, что затрудняет их использование в рутинном лабораторном обследовании при проведении дифференциальной диагностики и индивидуальном прогнозировании БК и ЯК.

**Цель исследования** – определить встречаемость, диагностическую и прогностическую значимость PAB, аутоантител к GP2 и GAB в оценке клинических исходов БК и ЯК.

## Материал и методы

В рамках ретроспективного наблюдательного сравнительного клинко-лабораторного исследования было обследовано 186 пациентов с ВЗК, из которых 117 пациент с БК, 45 – ЯК и 24 – НК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в период с 01.04.2021 по 01.12.2023 года ФГБОУ ВО «ЛСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. Диагнозы БК и ЯК устанавливались на основании клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических

Таблица 1  
Клиническая характеристика пациентов с ВЗК

| Показатель                              | БК (n=117)      | ЯК (n=45)  | НК (n=24)              |
|-----------------------------------------|-----------------|------------|------------------------|
| Возраст, Ме [Q25; Q75] лет              | 39 [31;51,5]    | 39 [33;55] | 40 [35,5;47,5]         |
| Возраст клинической манифестации, n (%) | ≤ 16 лет        | 8 (7)      | 0                      |
|                                         | 17–40 лет       | 81 (69)    | 36 (80)                |
|                                         | > 40 лет        | 28 (24)    | 9 (20)                 |
| Локализация, n (%)                      | L1              | 21 (17,9)  | -                      |
|                                         | L2              | 40 (34,2)  | -                      |
|                                         | L3              | 43 (36,8)  | -                      |
|                                         | L2,3L4          | 13 (11,1)  | -                      |
|                                         | E1              | -          | 2 (4,4)                |
|                                         | E2              | -          | 21 (46,7)              |
|                                         | E3              | -          | 22 (48,9)              |
| Фаза заболевания, n (%)                 | Обострение      | 94 (80,3)  | 31 (68,9)              |
|                                         | Ремиссия        | 23 (19,7)  | 14 (31,1)              |
| Клиническая форма, n (%)                | B1              | 65 (55,6)  | 39 (86,7) <sup>a</sup> |
|                                         | B2              | 21 (17,9)  | 6 (13,3) <sup>b</sup>  |
|                                         | B3              | 27 (23,1)  | 0                      |
|                                         | B2B3            | 4 (3,4)    | 0                      |
|                                         | ЯК-подобная БК  | 3 (2,6)    | 0                      |
| Тяжесть обострения, n (%)               | Легкая          | 35 (29,9)  | 21 (46,7)              |
|                                         | Средняя         | 32 (27,4)  | 17 (37,8)              |
|                                         | Тяжелая         | 50 (42,7)  | 7 (15,6)               |
| Перианальное поражение, n (%)           | Да              | 32 (27,4)  | 0                      |
| Эндоскопическая активность, n (%)       | Ремиссия        | 16 (13,7)  | 3 (6,7)                |
|                                         | Легкая          | 30 (25,6)  | 15 (33,3)              |
|                                         | Умеренная       | 35 (29,9)  | 20 (44,4)              |
|                                         | Высокая         | 36 (30,8)  | 7 (15,6)               |
| Хирургическое лечение, n (%)            | Да <sup>a</sup> | 45 (38,5)  | 0                      |

Примечание: B1 – люминальная (инфильтративно-воспалительная) форма БК, B2 – стенозирующая форма БК, B3 – пенетрирующая форма БК, E1 – проктит, E2 – левостороннее поражение, E3 – тотальное поражение, L1 – терминальный илеит, L2 – колит, L3 – илеоколит, L4 – поражение верхних отделов ЖКТ, <sup>a</sup> – неосложненное течение ЯК, <sup>b</sup> – осложнения ЯК (хронические анемии), <sup>c</sup> – аппендэктомии, гемиколэктомии, илеоцекальные резекции, ушивание свищей различной локализации, резекции сигмовидной и прямой кишки.

данных и отвечали диагностическим критериям, утвержденным клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России (2017). У пациентов с ВЗК учитывались возраст манифестации, длительность заболевания, локализация поражения, форма, фаза заболевания, тяжесть обострения, эндоскопическая активность и хирургическое лечение (табл. 1).

Группа сравнения была представлена 36 пациентами с «невоспалительными заболеваниями кишечника» (НВЗК), из которых 6 – с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) с медианой возраста 45 [37;62] лет, 11 – целиакией (типичная форма) (20 [6;29] лет) и 19 – хроническим аутоиммунным гастритом (АИГ) (59 [48;69] лет). В контрольную группу было включено 29 условно здоровых лиц (30 [25,5;39] лет), не имеющих на момент исследования клинически верифицированного диагноза БК и ЯК, острых и хронических инфекций ЖКТ, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Материалом для исследования послужили образцы сывороток крови пациентов с ВЗК, НВЗК и контрольной группы. Измерение содержания антител к GP2 классов IgA и IgG проводилось количественным методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Anti-GP2 IgA» и «Anti-GP2 IgG» («Generic Assays GmbH», Германия) с референсными значениями (cut-off) исследуемого аналита ≤5,0 ЕД/мл и ≤10,0 ЕД/мл соответственно. Для определения РАВ класса IgG применялся метод нРИФ с использованием тканей поджелудочной железы обезьяны, GAB класса IgG – кишечника обезьяны (EUROIMMUN AG, Германия) с диагностическим титром данных аутоантител в значении ≤ 1:20. Для измерения

концентрации фекального кальпротектина (ФК) применялся количественный иммуноферментный метод с помощью тест-системы «BÜHLMANN fCAL® ELISA» («BÜHLMANN Laboratories AG, Швейцария) с референсными значениями определяемого показателя ≤ 50 мкг/г.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием лицензионного программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Software, LLC). Анализ данных включал описательную статистику, рассчитанную для непрерывных переменных, включая медианы (Ме) и 25-го и 75-го перцентилей [Q25; Q75]). Для оценки качественных признаков вычисляли долю (%) признака. Для сравнения двух количественных независимых переменных применялся U-критерий Манна-Уитни, более двух количественных независимых переменных – критерий Крускала-Уоллиса, качественных значений – критерий  $\chi^2$ . При наличии статистически значимых различий между сравниваемыми группами ( $p \leq 0,05$ ), вычисляли коэффициент соотношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для оценки аналитических параметров исследуемых антител проводился ROC-анализ с определением AUC (Area Under Curve – площадь под кривой), диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) теста.

## Результаты исследования

Определение содержания антител к РАВ класса IgG, GP2 классов IgA и IgG и GAB класса IgG было выполнено в образцах сывороток крови 186 пациентов с ВЗК (117 пациентов с БК, 45 – ЯК, 24 – НК), 35 пациентов с НВЗК (6 пациентов с СРК-Д, 11 – целиакией, 19 – АИГ) и 29 условно здоровых лиц.

Установлено, что диагностически значимые титры РАВ класса IgG определялись у 25,6% пациентов с БК (медиана титра 80 [40;160]), что достоверно чаще по сравнению с пациентами с НК – 4,1% (160), ЯК – 6,6% (160 [20;160]), АИГ – 5,2% (80), СРК-Д – 0% и контрольной группой – 6,9% (20 [20;20]) ( $p < 0,04$ ), тогда как не отличались от пациентов с целиакией – 9% (160,  $p = 0,3$ ).

Таблица 2

Диагностические параметры определения панкреатических аутоантител у пациентов с болезнью Крона

|                                     | БК vs. ЯК |        |                   | БК vs. контроль |        |                   |
|-------------------------------------|-----------|--------|-------------------|-----------------|--------|-------------------|
|                                     | ΔЧ (%)    | ΔС (%) | AUC (95% ДИ)      | ΔЧ (%)          | ΔС (%) | AUC (95% ДИ)      |
| PAB IgG+                            | 20,5      | 95,6   | 0,59 [0,5–0,7]*   | 25,6            | 96,3   | 0,61 [0,52–0,69]  |
| GP2 IgA+                            | 23,9      | 84,4   | 0,61 [0,5–0,7]    | 10,2            | 98,1   | 0,63 [0,54–0,71]  |
| GP2 IgG+                            | 11,9      | 95,6   | 0,54 [0,44–0,63]* | 12              | 94,4   | 0,54 [0,45–0,63]* |
| GP2 IgG+ (5 ЕД/мл)                  | 32,5      | 87     | 0,62 [0,52–0,71]  | 33,3            | 83,3   | 0,62 [0,52–0,71]  |
| PAB IgG+ и/или GP2 IgA+             | 35,9      | 80     | 0,60 [0,48–0,67]  | 23,9            | 96,3   | 0,63 [0,54–0,71]  |
| PAB IgG+ и/или GP2 IgG+             | 29,9      | 93,3   | 0,61 [0,52–0,70]  | 29,9            | 92,6   | 0,61 [0,53–0,7]   |
| PAB IgG+ и/или GP2 IgG+ (5 ЕД/мл)   | 41        | 86     | 0,64 [0,55–0,73]  | 41              | 85,2   | 0,64 [0,56–0,72]  |
| PAB IgG+и/или GP2 IgA/G+            | 39,3      | 80     | 0,60 [0,51–0,69]  | 39              | 87     | 0,63 [0,55–0,72]  |
| PAB IgG+и/или GP2 IgA+/G+ (5 ЕД/мл) | 47        | 87     | 0,64 [0,55–0,73]  | 47              | 83,3   | 0,67 [0,58–0,75]  |

Примечание: в качестве контроля в таблице представлена объединенная группа пациентов с СРК-Д, АИГ и условно здоровых лиц, у которых не было установлено значимых различий содержания PAB класса IgG и/или GP2 классов IgA/G; \* –  $p \leq 0,05$ .

Частота выявления GP2 класса IgA в концентрации  $\geq 5,0$  ЕД/мл у пациентов с БК определялась в 24% случаев, что достоверно больше по сравнению с пациентами с ЯК – 15,5%, НК – 12,5%, контрольной группой – 3,4% и серонегативными пациентами с АИГ и СРК-Д ( $p < 0,05$ ), но не отличалась от пациентов с целиакией (18,2%,  $p = 0,6$ ). Медиана концентрации GP2 класса IgA у пациентов с БК составила 2,5 [1,1;4,5] ЕД/мл, что достоверно больше по сравнению с пациентами с ЯК – 1,7 [0,6;3,2] ЕД/мл ( $p = 0,03$ ), тогда как не отличалась от таковой у пациентов с НК – 1,6 [0,8;3,6] ЕД/мл, с АИГ – 1,8 [0,7;3,5] ЕД/мл, СРК-Д – 1,1 [0,45;2,6] ЕД/мл и целиакией – 2,4 [1,7;4,1] ЕД/мл.

Аутоантитела GP2 класса IgG в концентрации  $\geq 10,0$  ЕД/мл встречались у пациентов с БК в 12% случаев, что достоверно чаще по сравнению с 4,4% пациентами с ЯК, 6,9% – контрольной группы, 5,2% – АИГ и серонегативными пациентами с НК и СРК-Д ( $p < 0,05$ ), но не отличалось от пациентов с целиакией (9%). У пациентов с БК медиана концентрации GP2 классов IgG составила 2,5 [1,0;5,6] ЕД/мл, что достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК – 0,6 [0,01;1,7] ЕД/мл ( $p = 0,02$ ), СРК-Д – 0,6 [0,4;1,2] ЕД/мл ( $p = 0,01$ ), тогда как при сравнении с пациентами с НК – 0,9 [0,01;3,4] ЕД/мл, АИГ – 4,3 [1,9;7,0] ЕД/мл, целиакией – 4,2 [3,7;8,1] ЕД/мл и контрольной группой – 1,7 [0,8;7,3] ЕД/мл не имела значимых различий.

Сочетанная встречаемость PAB класса IgG и/или GP2 классов IgA/G при референсных значениях тестов, заявленных производителем, у пациентов с БК составила 39%, тогда как GP2 классов IgA и/или IgG – 29%, изолированно GP2 класса IgA – 6,8% и GP2 класса IgG – 5,1%. Кроме того, при оценке диагностических параметров определения панкреатических аутоантител у пациентов с БК нами было установлено, что сочетанное выявление PAB IgG+ и/или GP2 IgA+/G+ обладает наибольшими показателями ДЧ и ДС – 39,3% и 80% соответственно при сравнении с ЯК (AUC (95% ДИ): 0,60 (0,51–0,69),  $p < 0,05$ ) и 39% и 87% соответственно при сравнении с контрольной группой

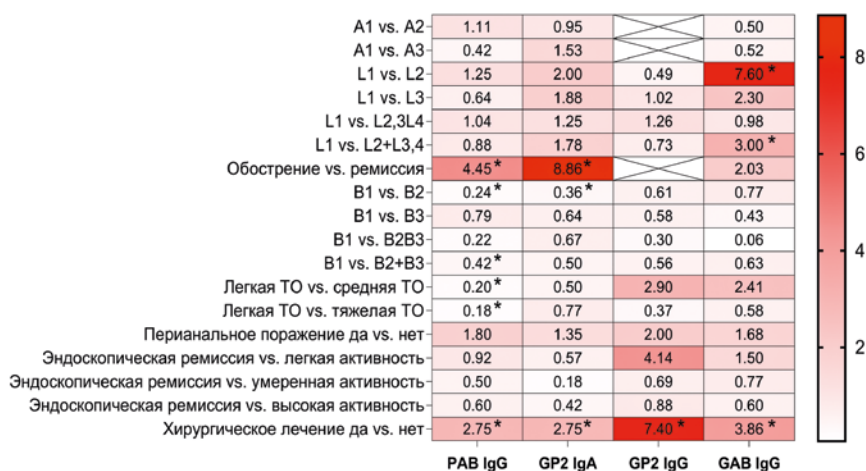


Рисунок 1. Тепловая карта отношений шансов ассоциаций между PAB класса IgG, GP2 класса IgA, GP2 класса IgG и клиническими параметрами болезни Крона, \* –  $p \leq 0,05$

Примечание: A1 – возраст клинической манифестации  $\leq 16$  лет, A2 – возраст клинической манифестации 17–40 лет, A3 – возраст клинической манифестации  $> 40$  лет, B1 – люминальная (инфильтративно-воспалительная) форма, B2 – стенозирующая форма, B3 – пенетрирующая форма, L1 – терминальный илеит, L2 – колит, L3 – илеоколит, L4 – поражение верхних отделов ЖКТ, ТО – тяжесть обострения

(AUC (95% ДИ): 0,63 (0,55–0,72),  $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание и то, что предсказательная способность комбинированного выявления PAB IgG+и/или GP2 IgA+/G+ обладает наибольшей ценностью при использовании порогового значения детекции GP2 IgG в значении  $\geq 5,0$  ЕД/мл: ДЧ – 47% и ДС – 87% при дифференциации с ЯК (AUC (95% ДИ): 0,64 (0,55–0,73),  $p < 0,05$ ) и ДЧ – 47% и ДС – 83,3% при различении с контрольной группой (AUC (95% ДИ): 0,67 (0,58–0,75),  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

При оценке ассоциаций панкреатических аутоантител с клиническими параметрами БК, нами было установлено, что PAB класса IgG встречались в 29,8% случаев достоверно чаще у пациентов с обострением БК и более высоким титром аутоантител – 80 [40;160] по сравнению с пациентами с ремиссией заболевания – 2% и 20 [20;20] (ОШ=4,45; 95% ДИ: 0,97–20,3,  $p = 0,02$ ) (рис. 1). Частота и концентрация GP2 классов IgA и IgG достоверно больше отмечались у пациентов с обострением БК в 28,7% и 8,8 [6,4;17,05] ЕД/мл и 14,9% и 16,1 [10,5;34,1] ЕД/мл соответственно vs. пациентов с ремиссией БК – 4,3% и 5,1 ЕД/мл (ОШ=8,86; 95% ДИ: 1,13–69,  $p = 0,01$ ) и 4,3% и 10,4 ЕД/мл ( $p = 0,03$ ) соответственно (рис. 1).

Нами показано, что частота обнаружения РАВ класса IgG и GP2 класса IgG у пациентов с тяжелой степенью обострения БК составила 34 % и 20 % соответственно, что достоверно выше по сравнению с легкой степенью обострения – 3 % и 8,6 % соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом у пациентов со средней степенью обострения БК встречаемость РАВ класса IgG была также достоверно выше по сравнению с легкой степенью (31,3 % vs. 3 %,  $p = 0,03$ ), тогда как частота GP2 класса IgG не имела достоверно значимых различий (8,6 % vs. 3,1 %,  $p = 0,8$ ). Встречаемость GP2 класса IgA не имела достоверно значимых различий в зависимости от тяжести обострения БК.

Содержание РАВ класса IgG в группе пациентов с тяжелым обострением БК было выше по сравнению с легким – 80 [40;320] vs. 20 [20;160] соответственно ( $p = 0,01$ ) и не отличалось от пациентов со средней тяжестью обострения (40 [20;160]). Концентрация GP2 класса IgA и GP2 класса IgG в группе пациентов с тяжелой степенью обострения БК была выше по сравнению с легким – 12,2 [6,4;25,3] ЕД/мл и 16,1 [13,8;41,9] ЕД/мл vs. 2,0 [1,6;4,5] ЕД/мл ( $p = 0,02$ ) и 10,2 [10,1;18,8] ЕД/мл соответственно ( $p = 0,007$ ) и не отличалась от пациентов со средней степенью обострения (6,8 [5,0;8,9] ЕД/мл и 40,5 ЕД/мл соответственно).

Установлено, что РАВ класса IgG и GP2 класса IgA встречались достоверно чаще и с большим содержанием аутоантител у пациентов с осложненным фенотипом БК, особенно стенозирующей формой (B2) по сравнению с воспалительной формой БК (B1): 47,6 % (160 [20;160]) и 38,1 % (11,3 [6,3;16,6] ЕД/мл) vs. 18,5 % (40 [20;160]) и 18,5 % (8,4 [6,1;18,2] ЕД/мл) ( $p = 0,03$ ) соответственно. Концентрация GP2 класса IgG была выше только в объединенной группе пациентов с B2+B3 фенотипом БК – 22,3 [11,6;63,8] ЕД/мл по сравнению с B1 формой БК – 15,5 [10,2;22,1] ЕД/мл ( $p = 0,04$ ).

Установлено, что в группе пациентов с БК, перенесших хирургическое вмешательство, частота выявления РАВ класса IgG, GP2 класса IgA и GP2 класса IgG была достоверно выше по сравнению с неоперированными пациентами – 37,8 %, 35,6 % и 24,4 % соответственно vs. 18,1 % (ОШ=2,75; 95 % ДИ: 1,2–6,4,  $p = 0,03$ ), 16,7 % (ОШ=2,8; 95 % ДИ: 1,1–6,5,  $p = 0,03$ ) и 4,2 % (ОШ=7,4; 95 % ДИ: 1,9–28,4,  $p = 0,001$ ) соответственно. При этом у пациентов, перенесших хирургическое лечение БК, отмечалось более высокое содержание РАВ класса IgG и GP2 класса IgG – 160 [40;320] и 18,8 [10,5;40,5] ЕД/мл соответственно по сравнению с неоперированными пациентами – 0 [0;0] ( $p = 0,03$ ) и 15,1 [10,3;16,7] ЕД/мл ( $p = 0,04$ ) соответственно, тогда как концентрация GP2 класса IgA не имела различий в сравниваемых группах (11,3 [6,3;16,6] ЕД/мл и 8,1 [5,8;16,9] ЕД/мл соответственно).

Достоверно значимых различий по частоте обнаружения и содержанию РАВ класса IgG, GP2 классов IgA и IgG в зависимости от возраста клинической манифестации, локализации, наличия перианального поражения и эндоскопической активности у пациентов с БК установлено не было. Ассоциаций серопозитивности по данным аутоантителам с клиническими параметрами в группах пациентов с ЯК и НК также обнаружено не было.

Для оценки связи панкреатических аутоантител с уровнем воспалительного повреждения при ВЗК, нами был проведен корреляционный анализ наличия РАВ класса IgG, GP2 классов IgA и IgG и концентрации ФК. Повышенное содержание ФК в группе пациентов с БК и ЯК отмечалось в 82,3 % и 70,7 % случаев соответственно с медианой концентрации 531,1 [99,5;1371] мкг/г и 124,6 [36,6;616,5] мкг/г соответственно. Установлено, что у пациентов с БК, серопозитивных по РАВ класса IgG и GP2 класса IgA, отмечалась прямая корреляция с более высокими значениями концентрации ФК – 909,3 [256,4;1950] мкг/г и 811 [381,2;2000] мкг/г соответственно по сравнению с серонегативными пациентами – 384,1 [55,1;1950] мкг/г ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,007$ ) и 356,4 [57,7;1001] мкг/г ( $r = 0,27$ ,  $p = 0,008$ ) соответственно.

Показано, что частота выявления GAB класса IgG у пациентов с БК составила 21,3 % по сравнению с ЯК – 35,5 % ( $p = 0,2$ ), НК – 25 % ( $p = 0,9$ ) и целиакией – 9 % ( $p = 0,4$ ), тогда как была серонегативна у пациентов с СРК-Д, АИГ и контрольной группы. Медиана содержания GAB класса IgG не имела достоверно значимых различий в группах пациентов с БК – 160 [80;320], ЯК – 40 [80;160], НК – 160 [40;160], целиакией – 320. При анализе предсказательной ценности определения GAB класса IgG нами было установлено, что наибольшие значения ДЧ и ДС имели пациенты с ЯК при сравнении с контрольной группой – 35,5 % и 96,9 % соответственно (AUC (95 % ДИ)= 0,66 (0,5–0,76),  $p = 0,004$ ), тогда как при сравнении с БК – 21,3 % и 78,3 % соответственно (AUC (95 % ДИ)= 0,55 (0,45–0,64),  $p = 0,32$ ). Вместе с тем, выявление положительного результата GAB класса IgG при отрицательном результате определения РАВ IgG+ и/или GP2 IgA и GP2 IgG (при cut off 5 ЕД/мл) повышает ДЧ до 32 % и ДС – 91,1 % (AUC (95 % ДИ) = 0,62 (0,54–0,69),  $p = 0,002$ ) при дифференциации ЯК и БК. Показатели ДЧ и ДС изолированного определения GAB класса IgG в группе пациентов с БК при сравнении с контрольной группой составили 24,3 % и 96,9 % соответственно (AUC (95 % ДИ)=0,59 (0,51–0,67),  $p = 0,03$ ).

Установлено, что частота выявления GAB класса IgG была достоверно выше в группе пациентов с терминальным илеитом (L1) при БК по сравнению с пациентами с колитом (L2) – 38,1 % vs. 7,5 % соответственно (ОШ=7,6; 95 % ДИ: 1,74–33,3,  $p = 0,005$ ), тогда как не отличалась от таковой в группах пациентов с илеоколитом (L3) – 20,9 % и с вовлечением нескольких отделов ЖКТ (L2,3L4) – 38,5 %. У пациентов с ЯК достоверно значимых различий по частоте и содержанию GAB класса IgG в зависимости от локализации поражения установлено не было. В группе пациентов с БК, перенесших хирургическое вмешательство, GAB класса IgG встречались в 35,6 % случаев, что достоверно выше по сравнению с неоперированными пациентами – 12,5 % (ОШ=3,86; 95 % ДИ: 1,52–9,8,  $p = 0,001$ ). Достоверно значимых различий по частоте обнаружения и содержанию данных аутоантител в зависимости от возраста манифестации, клинического течения и формы, тяжести обострения, наличия перианального поражения и эндоскопической активности БК и ЯК установлено не было. Корреляции наличия GAB класса IgG с уровнем ФК у пациентов с БК и ЯК обнаружено не было.

## Обсуждение

Первая работа, описывающая наличие РАВ методом нРИФ в сыворотке пациентов с БК датируется 1984 годом [14]. Конкретные антигенные мишени РАВ были идентифицированы в 2009 году, а именно GP2 – мембранный белок зимогенных гранул ацинарных клеток поджелудочной железы (ПЖ) и М-клеток фолликул-ассоциированного эпителия Пейеровых бляшек кишечника и дополнительный zona pellucida-подобный белок (ZP), содержащий домен 1 (CUZD 1) – гликозилированный мембранный протеин ацинарных секреторных гранул ПЖ, матки и яичников [15]. Предполагается, что выработка РАВ при БК отражает потерю иммунологической толерантности к собственным антигенам, и индуцируется повышенным высвобождением GP2 антигена М-клетками в условиях воспалительного повреждения подвздошной кишки [10]. Нами показано, что у пациентов с БК серопозитивность по РАВ класса IgG составила 25,6%, что достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК (6,6%) и условно здоровыми лицами контрольной группы (6,9%), что согласуется с результатами исследования М. Kovacs и L. Komorowski с соавторами, также демонстрирующими большую встречаемость данных аутоантител у пациентов с БК [16,17]. Однако встречаемость РАВ класса IgG в нашей когорте пациентов с БК была несколько меньше по сравнению с результатами венгерского исследования I. E. Koutroubakis с соавторами, которая достигала 41% у пациентов с БК и 23% – ЯК [18]. Полученные нами результаты большей частоты выявления и содержания GP2 класса IgA и IgG среди пациентов с БК по сравнению с ЯК и контрольной группой (24% и 15,5% vs. 12% и 4,4% и 3,4% и 6,9% соответственно) подтверждаются ранее опубликованными данными Р. Pavlidis и М. Shpoliansky с соавторами [11,19], однако процент серопозитивных находок, особенно по GP2 класса IgG, в нашем исследовании меньше по сравнению с предыдущими результатами исследований (39,6%-66,7%), что может быть обусловлено различными технологиями детекции данных аутоантител (нРИФ, ИФА), источником и подготовкой субстрата, референсными значениями и аналитическими характеристиками используемых тест-систем.

При оценке диагностических параметров определения панкреатических антител показано, что сочетанное определение РАВ класса IgG, GP2 классов IgA и IgG обладает наибольшей предсказательной ценностью при проведении дифференциальной диагностики БК и ЯК (ДЧ и ДС – 39,3% и 80% соответственно, AUC (95% ДИ): 0,60 (0,51–0,69),  $p < 0,05$ ) по сравнению с одиночным выявлением данных аутоантител, что согласуется с ранее опубликованными результатами исследований [11, 19, 20]. Комбинированное определение панкреатических аутоантител с использованием нескольких технологий детекции позволяет за счет метода нРИФ повысить выявляемость антигенных мишеней РАВ IgG (GP2 и CUZD 1), а метода ИФА – повысить чувствительность серологического обследования с использованием рекомбинантных антигенов к GP2 классов IgA и Ig G. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики БК и ЯК нами было показано, что комбинированное определение РАВ IgG+ и/

или GP2 IgA+/G+ обладает наибольшей эффективностью при использовании cut-off GP2 IgG в значении 5,0 ЕД/мл, что определяет важность внутрилабораторной валидации тест-системы.

В настоящем исследовании встречаемость РАВ класса IgG, GP2 класса IgA и IgG у пациентов с НК, АИГ и СРК-Д была достоверно ниже при сравнении с пациентами с БК, тогда как у пациентов с целиакией не имела различий (9%, 18,2% и 9% соответственно), что не позволяет использовать определение панкреатических аутоантител в дифференциальной диагностике БК и целиакии. Полученная находка подтверждается результатами исследований D. Roggenbuck с соавторами, в которых GP2 класса IgA и/или IgG встречались у пациентов с целиакией в 19% случаев, коррелировали с уровнем антител к тканевой транслугтаминазе 2 типа и деамидированным пептидам глиаина и исчезали при проведении безглютеновой диеты [21]. Авторами предполагается, что появление панкреатических аутоантител при целиакии может отражать полную потерю архитектоники слизистой оболочки тонкой кишки во время острого воспалительного повреждения.

При оценке корреляций панкреатических аутоантител с клиническими параметрами БК, в настоящем исследовании показано, что серопозитивность по РАВ класса IgG, GP2 классов IgA и IgG ассоциирована с фазой обострения БК с более высоким содержанием аутоантител по сравнению с пациентами с ремиссией заболевания (80 [40;160], 8,8 [6,4;17,05] ЕД/мл и 16,1 [10,5;34,1] ЕД/мл vs. 20 [20;20], 5,1 ЕД/мл и 10,4 ЕД/мл соответственно). Кроме того, содержание РАВ класса IgG, GP2 классов IgA и IgG были также выше у пациентов с тяжелой степенью обострения БК – 80 [40;320], 12,2 [6,4;25,3] ЕД/мл и 16,1 [13,8;41,9] ЕД/мл по сравнению с легкой степенью – 20 [20;160], 2,0 [1,6;4,5] ЕД/мл и 10,2 [10,1;18,8] ЕД/мл соответственно, что указывает на возможность использования данных аутоантител в серологической оценке степени тяжести обострения БК. Кроме того, нами показано, что серопозитивность по РАВ класса IgG, GP2 класса IgA и GP2 класса IgG служит неблагоприятным прогностическим маркером осложненного течения БК, особенно стенозирующей формы БК, а также потребности в хирургическом лечении заболевания, что сопоставимо с результатами ранее проведенных исследований в европейских популяциях [11, 22].

Обращает на себя внимание, что серопозитивность по РАВ класса IgG и GP2 класса IgA прямо коррелирует с более высокими значениями ФК у пациентов с БК. Данная находка свидетельствует о том, что, с одной стороны, потеря иммунологической толерантности с образованием аутоантител к GP2 может индуцировать воспалительные реакции при БК посредством увеличения адгезии и инвазии FimH-положительных бактерий. А с другой стороны, высокие уровни провоспалительных цитокинов приводят к повышенной экспрессии и высвобождению GP2 через поврежденную стенку кишечника, увеличению антигенной нагрузки и индукции аутоиммунного ответа с развитием хронического воспаления слизистой кишечника, что согласуется с ранее представленными результатами исследований [23, 24].

Индукция GAB при ВЗК связана с дефектом муцинового слоя вследствие уменьшения размеров бокаловидных клеток и/или снижением продукции слизи, нарушением проницаемости слизистой оболочки кишечника и повышенной бактериальной адгезией к поверхностному эпителию [6, 13]. Нами показано, что встречаемость GAB у пациентов с БК, ЯК и НК не имела достоверно значимых различий (21,3%, 35,5% и 25% соответственно), тогда как пациенты с СРК-Д, АИГ и контрольной группа были серонегативными. При этом изолированное определение GAB обладает наибольшей предсказательной ценностью при проведении дифференциальной диагностики ЯК с «невоспалительными» заболеваниями ЖКТ (ДЧ=35,5%, ДС= 96,9%, AUC (95%ДИ)=0,66 (0,5–0,76),  $p=0,004$ ), тогда как сочетанное выявление данных аутоантител при серонегативном результате определения панкреатических аутоантител позволяет дифференцировать ЯК с БК, что согласуется с результатами исследований E. Homsak и Q. Chen с соавторами [25, 26].

Интересными представляются полученные нами данные о более высокой распространенности GAB у пациентов с терминальным илеитом при БК по сравнению с поражением толстой кишки – 38,1% vs. 7,5% соответственно, что согласуется с результатами исследования В. Ardesjö и А. Е. Dorofeyev с соавторами, и может указывать на различия в отношении иммунореактивности против бокаловидных клеток кишечника в зависимости от пораженного отдела кишечника при БК [27, 28]. Вместе с тем у пациентов с ЯК ассоциаций серопозитивности GAB с локализацией воспалительного повреждения кишечника установлено не было, что может быть связано с различиями антигенных мишеней муцинового слоя и требует отдельного изучения на более однородной группе пациентов с ЯК. Серопозитивность по GAB класса IgG в нашем исследовании связана с необходимостью проведения хирургического вмешательства БК (ОШ=3,86; 95% ДИ: 1,52–9,8,  $p=0,001$ ), что скорее всего, косвенно отражает потерю защитной функции муцинового слоя, нарушение заживления слизистой оболочки кишечника и агрессивное течение БК, требующее оперативного лечения.

## Заключение

Таким образом, сочетанное определение аутоантител РАВ класса IgG, GP2 класса IgA, GP2 класса IgG и GAB класса IgG служит дополнительным неинвазивным серологическим маркером при проведении дифференциальной диагностики и индивидуальном прогнозировании клинического течения БК и ЯК. Серопозитивность по панкреатическим аутоантителам коррелирует с уровнем воспалительного повреждения кишечника при БК, а также служит неблагоприятным прогностическим маркером тяжелой степени обострения, осложненной формы и потребности в хирургическом лечении БК. Определение GAB класса IgG обладает хорошей предсказательной ценностью в диагностике ЯК, особенно в сочетании с серонегативным результатом определения панкреатических аутоантител, а также может служить дополнительным маркером терминального илеита и необходимости оперативного лечения БК. Внутривлабораторная валидация и совершенствование

подходов стандартизации определения РАВ класса IgG, GP2 класса IgA, GP2 класса IgG и GAB класса IgG позволит повысить эффективность серологической диагностики и прогнозирования клинических исходов БК и ЯК.

## Список литературы / References

- Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Lukina G.V., et al. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskiy arkhiv* 2021; 93(2):228–235. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200610>.
- Saeid Seyedian S., Nokhostin F., Dargahi Malamir M. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *Journal of Medicine and Life* 2019; 12(2):113–122. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>.
- Hong S.M., Baek D.H. Diagnostic Procedures for Inflammatory Bowel Disease: Laboratory, Endoscopy, Pathology, Imaging, and Beyond. *Diagnostics* 2024; 14(13):1384. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14131384>.
- Tertychny A.S., Ahrieva H.M., Selivanova L.S., et al. New immunomorphological diagnostic criteria of ileitis in patients with inflammatory bowel disease. *Morphological newsletter*. 2014;22(4):32–42. [In Russ.] [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2014.0\(4\):32-42](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2014.0(4):32-42).
- Venkateswaran N., Weismiller S., Clarke K. Indeterminate Colitis – Update on Treatment Options. *Journal of Inflammation Research* 2021; Volume 14:6383–6395. <https://doi.org/10.2147/JIR.S268262>.
- Kuznetsova D.A., Lapin S.V., Shchukina O.B. The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review). *Almanac of Clinical Medicine* 2020; 48(6):364–374. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-061>.
- Sipeki N., Kovacs P.J., Deutschmann C., et al. Location-based prediction model for Crohn's disease regarding a novel serological marker, anti-chitinase 3-like 1 autoantibodies. *World Journal of Gastroenterology* 2023; 29(42):5728–5750. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i42.5728>.
- Padoan A., Musso G., Contran N., et al. Inflammation, Autoinflammation and Autoimmunity in Inflammatory Bowel Diseases. *Current Issues in Molecular Biology* 2023; 45(7):5534–5557. <https://doi.org/10.3390/cimb45070350>.
- Bourgonje A.R., Vogl T., Segal E., et al. Antibody signatures in inflammatory bowel disease: current developments and future applications. *Trends in Molecular Medicine* 2022; 28(8):693–705. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.05.004>.
- Roggenbuck D., Reinhold D., Schierack P., et al. Crohn's disease specific pancreatic antibodies: clinical and pathophysiological challenges. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2014; 52(4). <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0801>.
- Pavlidis P., Komorowski L., Teegen B., et al. Diagnostic and clinical significance of Crohn's disease-specific pancreatic anti-GP2 and anti-CU2D 1 antibodies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2016; 54(2). <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0376>.
- Panic N., Marino M., Hauser G., et al. A Multiparametric Method Improves the Serological Characterization of Inflammatory Bowel Diseases: Preliminary Results from a Multicenter Eastern Europe Study. *Gastrointestinal Disorders* 2024; 6(1):152–163. <https://doi.org/10.3390/gdisord6010011>.
- Alomair A., Alswayeh A., Alhazmi A., et al. Intestinal inflammation markers in inflammatory bowel disease. *International Journal Of Community Medicine And Public Health* 2018; 5(3):829. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20180401>.
- Stöcker W., Otte M., Ulrich S., et al. Autoantikörper gegen exokrines Pankreas und gegen intestinale Becherzellen in der Diagnostik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa \*. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008; 109(51/52):1963–1969. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1069485>.
- Roggenbuck D., Hausdorf G., Martinez-Gamboa L., et al. Identification of GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. *Gut* 2009; 58(12):1620–1628. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.162495>.
- Kovacs M., Lakatos P.L., Papp M., et al. Pancreatic Autoantibodies and Autoantibodies Against Goblet Cells in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012; 55(4):429–435. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318256b516>.
- Komorowski L., Teegen B., Probst C., et al. Autoantibodies against exocrine pancreas in Crohn's disease are directed against two antigens: The glycoproteins CU2D 1 and GP2. *Journal of Crohn's and Colitis* 2013; 7(10):780–790. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.10.011>.
- Koutoubakis I.E., Drygiannakis D., Karmiris K., et al. Pancreatic Autoantibodies in Greek Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2005; 50(12):2330–2334. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-3056-0>.
- Shpoliansky N., Roggenbuck D., Pinski M., et al. Antibodies Against Glycoprotein 2 Are Specific Biomarkers for Pediatric Crohn's Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2021; 66(8):2619–2626. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06589-5>.
- Gkiouras K., Grammatikopoulou M.G., Theodoridis X., et al. Diagnostic and clinical significance of antigen-specific pancreatic antibodies in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2020; 26(2):246–265. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.246>.
- Roggenbuck D., Vermeire S., Hoffman I., et al. Evidence of Crohn's disease-related anti-glycoprotein 2 antibodies in patients with celiac disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2015; 53(9). <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0238>.
- Papp M., Sipeki N., Tornai T., et al. Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CU2D 1]. *Journal of Crohn's and Colitis* 2015; 9(8):659–668. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv087>.
- Zhang Z., Tanaka I., Nakahashi-Ouchida R., et al. Glycoprotein 2 as a gut gate keeper for mucosal equilibrium between inflammation and immunity. *Seminars in Immunopathology* 2024; 45(4–6):493–507. <https://doi.org/10.1007/s00281-023-00999-z>.
- Derer S., Brethack A-K., Pietsch C., et al. Inflammatory Bowel Disease-associated GP2 Autoantibodies Inhibit Mucosal Immune Response to Adherent-invasive Bac-

- terica. *Inflammatory Bowel Diseases* 2020; 26(12):1856–1868. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa069>.
25. Homšak E., Mičetić-Turk D., Božič B. Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence, characteristics and diagnostic value. *Wiener klinische Wochenschrift* 2010; 122(S2):19–25. <https://doi.org/10.1007/s00508-010-1344-y>.
26. Chen Q., Huang S., Wu Y., et al. Age and Gender: Affecting the Positive Rates of Serum PAB and ANCA in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Naeem M., ed. *Gastroenterology Research and Practice* 2021; 2021:1–6. <https://doi.org/10.1155/2021/4963641>.

27. Ardesjö B., Portela-Gomes G.M., Rorsman F., et al. Immunoreactivity against goblet cells in patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2008; 14(5):652–661. <https://doi.org/10.1002/ibd.20370>.
28. Dorafeyev A.E., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A., et al. Mucosal Barrier in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2013; 2013:1–9. <https://doi.org/10.1155/2013/431231>.

Статья поступила / Received 01.10.2024  
Получена после рецензирования / Revised 23.09.2024  
Принята в печать / Accepted 18.02.2025

#### Сведения об авторах

**Кузнецова Дарья Александровна**, к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Минздрава России<sup>1</sup>. E-mail: lariwar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5318-354X

**Лапин Сергей Владимирович**, к.м.н., зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Минздрава России<sup>1</sup>. E-mail: svlapin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4998-3699

**Щукина Оксана Борисовна**, д.м.н., доцент, руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины)<sup>1</sup>. E-mail: burmao@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8402-0743

**Губонина Ирина Владимировна**, к.м.н., доцент 2-й кафедры терапии (совершенствования врачей)<sup>2</sup>. E-mail: giv70@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6302-7767

**Каманин Алексей Александрович**, к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии с клиникой, врач хирургического отделения № 3 НИИ хирургии и неотложной медицины<sup>1</sup>. E-mail: alexkamanin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8432-9182

**Давыдов Денис Андреевич**, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой<sup>1</sup>. E-mail: davydov.rheum@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5524-1616

**Эмануэль Владимир Леонидович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины<sup>1</sup>. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия

**Автор для переписки:** Кузнецова Дарья Александровна. E-mail: lariwar@mail.ru

**Для цитирования:** Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Щукина О.Б., Губонина И.В., Каманин А.А., Давыдов Д.А., Эмануэль В.Л. Клинико-диагностическая и прогностическая значимость панкреатических аутоантител и антител к бокаловидным клеткам кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника. *Медицинский алфавит*. 2025; (5): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-26-33>

#### About authors

**Kuznetsova Daria A.**, PhD Med, physician of clinical laboratory diagnostics at Laboratory Diagnostics of Autoimmune Diseases of National Medical Center of Molecular Medicine<sup>1</sup>. E-mail: lariwar@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5318-354X

**Lapin Sergey V.**, PhD Med, head of Laboratory Diagnostics of Autoimmune Diseases of National Medical Center of Molecular Medicine<sup>1</sup>. E-mail: svlapin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4998-3699

**Shchukina Oksana B.**, DM Sci (habil.), associate professor, Head of the Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, associate professor at Dept of General Medical Practice (Family Medicine)<sup>1</sup>. E-mail: burmao@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8402-0743

**Gubonina Irina V.**, PhD Med, associate professor at Dept of Therapy No. 2 (Postgraduate Training)<sup>2</sup>. E-mail: giv70@bk.ru. ORCID: 0000-0002-6302-7767

**Kamanin Aleksey A.**, PhD Med, assistant at Dept of General Surgery with a Clinic, physician (surgery) at Surgical Dept No. 3 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine<sup>1</sup>. E-mail: alexkamanin@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8432-9182

**Davydov Denis A.**, postgraduate student at Dept of Hospital Therapy with a Course in Allergology and Immunology named after Academician M. V. Chernorutsky with a Clinic<sup>1</sup>. E-mail: davydov.rheum@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5524-1616

**Emanuel Vladimir L.**, DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Molecular Medicine<sup>1</sup>. E-mail: vladimirem1@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2079-0439

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Kuznetsova Daria A. E-mail: lariwar@mail.ru

**For citation:** Kuznetsova D.A., Lapin S.V., Shchukina O.B., Gubonina I.V., Kamanin A.A., Davydov D.A., Emanuel V.L. Diagnostic and prognostic significance of pancreatic autoantibodies and intestinal goblet cell antibodies in inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet*. 2025; (5): 26–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-5-26-33>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-5-33-42

## Расширенные и классические параметры автоматизированного клинического анализа крови в диагностике врожденной пневмонии у детей

**Н. А. Соколова<sup>1,2</sup>, А. А. Москаленко<sup>3</sup>, Ю. Г. Абросимова<sup>4</sup>, Л. В. Павлушкина<sup>4</sup>, А. М. Ведяков<sup>4</sup>, Е. В. Зильберт<sup>4</sup>, М. А. Траубе<sup>4</sup>, О. А. Монахова<sup>4</sup>, А. И. Чубарова<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>3</sup> АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

#### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучить клиническую и диагностическую значимость расширенных параметров автоматизированного гематологического исследования у пациентов с врожденной пневмонией при различной концентрации С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное одноцентровое исследование, в которое были включены 203 пациента с подтвержденным диагнозом «Врожденная пневмония». Проводилась оценка расширенных параметров общего анализа крови на гематологическом анализаторе Sysmex XN (Sysmex Co., Япония) в зависимости от концентраций СРБ и ПКТ. Все пациенты были разделены на 4 группы: группа № 1 (концентрация ПКТ <1 нг/мл), группа № 2 (концентрация ПКТ >1 нг/мл); группа № 3 (концентрация СРБ <10 мг/л), группа № 4 (концентрация СРБ >10 мг/л).