

- Petrova E.I. Health of pregnant women, women in labor, women in labor and newborns (based on materials from the Ryazan region. Science of the young [Eruditio Juvenium]. 2013; 2: 53–58.
19. Choi R., Jo K.I., Ko D.H., et al. Novel GALT variations and mutation spectrum in the Korean population with decreased galactose-1-phosphate uridylyltransferase activity. BMC Med Genet 15, 94 (2014). <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0094-5>
 20. Rokaitė R., Traberg R., Dženkaitis M., Kučinskienė R., Labanauskas L. Two Lithuanian Cases of Classical Galactosemia with a Literature Review: A Novel GALT Gene Mutation Identified. Medicina (Kaunas). 2020 Oct 25; 56 (11): 559. DOI: 10.3390/medicina56110559. PMID: 33113773; PMCID: PMC7693318.
 21. Ohlsson A., Hunt M., Wedell A., von Döbeln U. Heterogeneity of disease-causing variants in the Swedish galactosemia population: Identification of 16 novel GALT variants. J Inher Metab Dis. 2019 Sep; 42 (5): 1008–1018. DOI: 10.1002/jimd.12136. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31194895.
 22. Maroulis V., Agathangelidis A., Skouma A., Sdogou T., Papadakis MN, Papakonstantinou E., Girginoudis P., Vorgias CE, Aleporou V., Kollia P. Molecular characterization of novel and rare DNA variants in patients with galactosemia. Front Genet. 2023 Nov 27; 14: 1266353. DOI: 10.3389/fgene.2023.1266353. PMID: 38090149; PMCID: PMC10711677.
 23. Воскобоева Е.Ю., Байдакова Г.В., Денисенков А.И. и др. Галактоземия в России: молекулярно-генетические особенности, неонатальный скрининг, подтверждающая диагностика. Медген 2009; 8 (6): 25–33. Voskoboieva E.Y., Baidakova G.V., Denisenkov A.I. et al. Galactosemia in Russia: the molecular genetic characteristics, neonatal screening, confirming the diagnosis. Med gen 2009; 8 (6): 25–33. (In Russ.).
 24. Клинические рекомендации. Нарушения обмена галактозы (Галактоземия). Год утверждения: 2021. ID: 375/3 Одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/375_3 (дата обращения: 31.08.2021). Clinical guidelines. Galactose metabolism disorders (Galactosemia). Year of approval: 2021. IDKR375/3. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.). http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/375_3 (date of access: 08/31/2021).

Статья поступила / Received 05.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 20.02.2025
Принята в печать / Accepted 15.03.2025

Сведения об авторах

Дмитриев Андрей Владимирович, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии¹. E-mail: aakavd@yandex.ru. eLibrary. SPIN: 9059-2164. ORCID: 0000-0003-3623-5752
Федина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии¹. E-mail: k2ataka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2960-7044
Гудков Роман Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии¹. E-mail: comancher@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0836-7539
Петрова Валерия Игоревна, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии¹. E-mail: gtpf17@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5122-4723
Боженова Лариса Владимировна, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных, недоношенных и детей раннего возраста². E-mail: lv.bozenova@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

² ГБУ РО «Областная детская клиническая больница имени Н.В. Дмитриевой», Рязань, Россия

Автор для переписки: Федина Наталья Васильевна. E-mail: k2ataka@mail.ru

About authors

Dmitriev Andrey V., DM Sci (habil.), professor, head of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics¹. E-mail: aakavd@yandex.ru. eLibrary. SPIN: 9059-2164. ORCID: 0000-0003-3623-5752
Fedina Natalia V., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics¹. E-mail: k2ataka@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2960-7044
Gudkov Roman A., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics¹. E-mail: comancher@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0836-7539
Petrova Valeria I., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics¹. E-mail: gtpf17@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5122-4723
Bozenova Larisa V., neonatologist at Dept of Pathology of Newborns, Premature Infants and Young Children². E-mail: lv.bozenova@yandex.ru

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital named after N. V. Dmitrieva, Ryazan, Russia

Corresponding author: Fedina Natalia V. E-mail: k2ataka@mail.ru

Для цитирования: Дмитриев А.В., Федина Н.В., Гудков Р.А., Петрова В.И., Боженова Л.В. Клинический случай галактоземии I типа у ребенка с компаунд-гетерозиготной мутацией в гене GALT: C.267CG (p. Tyr89Term), C.563A (p. Gln188Arg). Медицинский алфавит. 2025; (6): 22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-22-25>

For citation: Dmitriev A.V., Fedina N.V., Gudkov R.A., Petrova V.I., Bozenova L.V. A clinical case of galactosemia type I in a child with a compound heterozygous mutation in the gene: C.267CG (p. Tyr89Term), C.563A (p. Gln188Arg). Medical alphabet. 2025; (6): 22–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-22-25>

DOI: 10.33667/2078-5631-2025-6-25-28

Клиническая гетерогенность и некоторые клинико-генетические варианты воспалительных заболеваний кишечника

А. М. Першко, Г. И. Исмаилова

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение воспалительных заболеваний кишечника характеризуется динамичностью и новыми открытиями. Стремление к персонализированной терапии этой категории пациентов настоятельно диктует необходимость расшифровки генетической архитектуры язвенного колита и болезни Крона. Завершение проекта «Геном человека» ознаменовалось открытием более 240 генетических полиморфизмов при воспалительных заболеваниях кишечника. Сопоставление клинических и генетических признаков подтвердило существование различных клинико-генетических фенотипов язвенного колита и болезни Крона, множества вариантов риска и позволило пролить свет на ключевые патогенетические механизмы. К ним относятся механизмы поломки в работе врожденного иммунитета и процессов аутофагии, нарушения дифференцировки лимфоцитов и хемотаксиса. Внедрение в клиническую практику этих положений сможет не только улучшить диагностический процесс, но и в значительной мере будет способствовать проведению персонализированной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенный колит, болезнь Крона, генетика, клинико-генетические варианты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical heterogeneity and some clinical and genetic variants of inflammatory bowel diseases

A. M. Pershko, G. I. Ismailova

Physicians Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

The study of inflammatory bowel diseases is characterized by dynamism and new discoveries. The desire for personalized therapy for this category of patients urgently dictates the need to decipher the genetic architecture of ulcerative colitis and Crohn's disease. The completion of the human genome project was marked by the discovery of more than 240 genetic polymorphisms in inflammatory bowel diseases. Comparison of clinical and genetic features confirmed the existence of various clinical and genetic phenotypes of ulcerative colitis and Crohn's disease, many risk options and shed light on key pathogenetic mechanisms. These include mechanisms of breakdowns in the innate immune system and autophagy processes, impaired lymphocyte differentiation and chemotaxis. The introduction of these provisions into clinical practice will not only improve the diagnostic process, but will also significantly contribute to personalized therapy.

KEYWORDS: ulcerative colitis, Crohn's disease, genetics, clinical and genetic variants

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), к которым традиционно относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), страдают более 2,5–3,0 млн человек в Западной Европе и более 3,1 млн человек в Северной Америке с глобальным ростом заболеваемости в мире, включая Российскую Федерацию. Ситуация усугубляется молодым возрастом начала заболевания, необходимостью пожизненной медикаментозной терапии и высоким риском хирургического вмешательства. Это имеет как большие финансовые последствия, так и негативное влияние на качество жизни пациентов.

Причины и механизмы ВЗК до конца не познаны. Высказываются различные гипотезы: инфекционная, сосудистая, иммунологическая, гигиеническая и др., призванные объяснить суть происходящих изменений при ЯК и БК. Каждая из них привнесла определенное рациональное зерно в понимание патогенеза, однако не объясняла глубинную сущность этих заболеваний. Вместе с тем мало кто из авторитетных авторов сомневается в том, что какой бы сценарий ни инициировал ЯК или БК, в конечном итоге это всегда результат генетически детерминированного взаимодействия лимфоидной ткани кишечника с микробиомом кишечника (бактериальные, вирусные и грибковые антигены), который и приводит к аномальному воспалительному процессу. Возможно ли развитие аналогичного процесса у практически здоровых лиц? Наверное, нет, поскольку воздействие инфекционного или аллергического агента вызывает острое воспаление и всегда сопровождается полным выздоровлением. В этом контексте чрезвычайно важной представляется характеристика особенностей хозяина. Такой подход в изучении ВЗК предопределяет существование различных клинико-генетических фенотипов ВЗК, различающихся тяжестью течения и прогнозом, а следовательно, и подходами к терапии [1, 2].

Два признанных типа иммунитета – врожденный и адаптивный. Хотя врожденный иммунитет относительно неспецифичен, однако это первая линия защиты организма от многих бактериальных и вирусных патогенов. В организме он представлен группой полиморфноядерных (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы) и мононуклеарных

(моноциты, НК-клетки) клеток, системой комплемента, избранной группой рецепторов распознавания, механизмами аутофагии, а также определенной системой регулирующих цитокинов и их рецепторов. При этом генетические ошибки врожденной иммунной системы включают в себя нарушения рецепторов распознавания образов (NOD2/CARD 15, антигены HLA), механизмы аутофагии (ATG16L1, IRGM), регулирующих цитокинов (наличие антител к гранулоцитарно-макрофагальным факторам роста, гены первичных иммунодефицитов и др.) и др.

Так, хорошо уже известен ген БК NOD2/CARD 15 (локус 1 ВЗК, расположенный на 16-й хромосоме) с тремя вариантами полиморфизмов: две миссенс-мутации – R 702W, rs2066844 и G908R, rs2066845, а также мутация со сдвигом рамки считывания 1007fsinsC, rs41450053 [3, 4]. Варианты NOD2/CARD 15 встречаются у 35–45 % пациентов с БК, за исключением скандинавских, ирландских пациентов, и отсутствуют в афроамериканской популяции. Продукт гена представляет собой цитозольный белок, который экспрессируется преимущественно на макрофагах и дендритных клетках, а также в большом количестве на клетках Панета. Этот белок связывается с мурамилдипептидом – компонентом грамположительных и грамотрицательных бактерий, что приводит к активизации сигнальных путей, опосредованных нуклеарным фактором NFκB. Последний является основным транскрипционным регулятором выработки провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли. Кроме того, клеткам Панета принадлежит важнейшая роль во врожденной защите хозяина благодаря своей способности секретировать антимикробные пептиды и α-дефензины. Установлено, что у генетически модифицированных мышей наблюдается снижение экспрессии α-дефензина в клетках Панета и усиление системной транслокации *Listeria monocytogenes*, а также увеличение общей бактериальной нагрузки в просвете кишечника. Сходным образом изменяется функция клеток Панета у гомозиготных пациентов БК с полиморфизмом NOD2/CARD 15 [5].

Идентификация генетических полиморфизмов NOD2 открывает новые перспективы его потенциальной роли в клинической практике. Может ли обнаружение генетических полиморфизмов NOD2 использоваться в диагностическом процессе? Ответ, безусловно, да. Наличие клинической картины эрозивно-язвенного поражения кишечника с полиморфизмом NOD2 является веским основанием для постановки диагноза БК. Это принципиальное положение для пациентов с ВЗК, когда речь идет о необходимости проведения тотальной колоноэктомии. Во-вторых, наличие мутации R 702W в NOD2 увеличивает риск периаанальной болезни БК. В-третьих, наличие генетических полиморфизмов NOD2 позволяет с высокой вероятностью прогнозировать стенозирующую форму БК с поражением дистального отдела подвздошной кишки. При этом важно также отметить, что у подавляющего большинства людей, которые несут мутации NOD2 или даже являются гомозиготами по мутациям NOD2, БК не развивается.

В 2016 г. Нобелевская премия по физиологии присуждена японскому ученому Есинори Осуми. Открытия автора привели к новой парадигме в нашем понимании о фундаментальной роли и значимости аутофагии для множества физиологических процессов, включая ответ на бактериальную и вирусную инфекцию. Лауреат премии и его коллеги стали первыми учеными, которые смогли идентифицировать гомологи ATG у млекопитающих, а в 2007 г. был идентифицирован первый нуклеотидный полиморфизм гена ATG16L1, и несколько позже – полиморфизм генов IRGM и LRRK2, которые ассоциировались с развитием БК. В ряде работ показано [6, 7], что однонуклеотидные полиморфизмы (rs2241880, Thr300Ala) в ATG16L1 функционируют в процессах аутофагии, системе клеточной рециркуляции, которая помогает в секвестрации внутриклеточных бактерий и секреции антимикробного пептида клетками Панета. Чрезвычайно важным является и тот факт, что наличие полиморфизма T300A в ATG16L1 сопровождается тенденцией к увеличению рода *Bacteroides*, повышением численности *B. Fragilis* и значительным увеличением вида *Bacteroides caccae*. Напротив, численность клостридиальной флоры при этом уменьшается. Полученные результаты свидетельствуют, что присутствие нуклеотидного полиморфизма T300A потенциально может изменять конфигурацию кишечной микробиоты хозяина с изменением численности бактерий. Вместе с тем в двух клинических отчетах [8, 9], посвященных изучению БК, было установлено, что назначение пациентам индукторов аутофагии – эверолимуса и другого аналога рапамицина – сиролимуса – сопровождалось улучшением клинической симптоматики заболевания.

Гранулоциты являются ключевым компонентом врожденной иммунной системы, а вот важнейшим цитокином, регулирующим их созревание и выживание, является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Общеизвестно, что ГМ-КСФ представляет собой гемопоэтический фактор роста, способствующий выживанию и активации макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов, а также дендритных клеток. В организме

человека он секретируется в виде мономера различными типами клеток: Т-лимфоцитами, макрофагами, эндотелиальными, эпителиальными и мезотелиальными клетками, хондроцитами, а также фибробластами в ответ на провоспалительные стимулы (ЛПС, IL-1 и TNF- α). В свою очередь, рецептором к ГМ-КСФ является гетеродимер, состоящий из α -субъединицы, специфичной для связывания ГМ-КСФ, и сигнальной β -субъединицы [10]. При этом ключевая роль в передаче сигнала при взаимодействии цитокина с рецептором принадлежит тирозинкиназе JAK2, с помощью которой осуществляются процессы фосфорилирования тирозина β -субъединицы. Растущее количество данных подтверждает мнение о том, что ГМ-КСФ [11, 12] играет важную роль в некоторых воспалительных и аутоиммунных реакциях в ответ на инфекцию, но лишь немногие исследования рассматривают его значимость и функциональное предназначение в желудочно-кишечном тракте. Среди эпителиальных клеток тонкой кишки человека ГМ-КСФ был идентифицирован исключительно в клетках Панета [10]. Примечательно, что в собственной пластинке тонкого кишечника крыс ГМ-КСФ был также обнаружен и в некоторых мононуклеарных клетках [13]. Предполагается, что этот цитокин модулирует функциональную активность гемопоэтических стволовых клеток и пролиферативную активность клеток крипт у мышей, следовательно, может играть важную роль в поддержании функции кишечного барьера в тонкой кишке.

Установлено, что в сыворотке крови здоровых людей определяются лишь низкие уровни аутоантител к ГМ-КСФ [14]. При этом у детей с БК и поражением подвздошной кишки, но не с поражением толстой кишки, антитела обнаруживаются в более высоких концентрациях и достоверно коррелируют с тяжестью заболевания [15–17]. У взрослых, по данным Wright S. S. et al. (2018), высокие концентрации антител к ГМ-КСФ $\geq 1,6$ мкг/мл определялись у 49% пациентов с БК и у 24% – с ЯК. Примечательным является и тот факт, что повышенный уровень антител к GM-CSF также наблюдался у здоровых братьев и сестер пробандов этих пациентов. Кроме того, повышенный уровень аутоантител ассоциировался с повышенной проницаемостью кишечника и стенозирующим фенотипом БК [18].

Особый интерес представляет сочетание первичного иммунодефицита (ПИД) и ВЗК. Общеизвестно, что ПИД представляют собой гетерогенную группу более чем из 330 различных расстройств с примерно 300 генами [19, 20]. При этом спектр врожденных ошибок иммунитета может представлять собой ВЗК-подобный фенотип в качестве начального проявления заболевания. В случае начала заболевания в возрасте до 6 лет – это, как правило, ПИД с фенотипом ЯК или БК с моногенным типом наследования. Существует только несколько моногенных дефектов, которые приводят к преобладающему фенотипу ВЗК, включая ADAM17, IL-10, IL-10RA, IL-10RB, GUCY2C, IL-21, LRBA, TTC7A и XIAP. В старших возрастных группах пациентов уже отмечается полигенный тип наследственной предрасположенности с заметным обогащением (в 4,9 раза) генами первичных иммунодефицитов. Гены, участвующие

в этом перекрытии, коррелируют с пониженными уровнями циркулирующих Т-клеток, памяти лимфоцитов или регуляторных Т-клеток. Идентификация этих генных дефектов предоставила подтверждение концепции генетической диагностики и расслоенного терапевтического выбора, формируя наше понимание об иммунной системе и иллюстрируя молекулярные механизмы, лежащие в основе тонкого баланса в поддержании гомеостаза в кишечнике. Важно отметить, что процент пациентов с генетически диагностированным ПИД-ВЗК варьирует между разными клиническими центрами и колеблется от 5 до 31 %. Это довольно сложная категория пациентов, однако выявление основного патогенетического пути может оказаться полезным в выборе таргетной терапии. Примечательно, что пересадка костного мозга позволяет добиваться полного излечения таких пациентов.

Таким образом, проведенный анализ литературы и результаты собственных наблюдений позволяют предложить новые и весьма перспективные направления в диагностике и терапии ВЗК, суть которых сводится к следующим положениям.

- Повышение эффективности управления ростом заболеваемости БК и ЯК за счет диагностики доклинической стадии ВЗК и возможностей современной превентивной терапии (определение антител к гранулоцитарно-макрофагальному фактору роста).
- Выделение клинико-генетических фенотипов БК с возможностью модификации терапии у этой категории пациентов.
- Повышение эффективности терапии у пациентов с фенотипом ЯК и БК и наличием антител к ФМ-КСФ. Ингибирование одного из этих звеньев воспалительного процесса у этой категории пациентов с использованием препаратов биологической терапии закономерно сопровождается снижением активности воспалительного процесса, однако развития второй фазы воспаления, призванной обеспечить процессы регенерации, при таком лечении не наступает. Возможным решением данной проблемы могло бы быть использование макрофагальных факторов роста, клиническая эффективность которых подтверждена в ряде клинических исследований.
- Принятый континуум фенотипов ВЗК призван обеспечить расширение горизонтов для проведения дальнейших исследований и разработки универсальных методов лечения. Дело в том, что каждый пациент

имеет индивидуальные факторы риска и индивидуальные патофизиологические механизмы для развития заболевания.

Список литературы / References

1. Cleynen I., Boucher G., Jostins L. et al. International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016; 387: 156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00465-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00465-1)
2. Гриневич В.Б., Першко А.М., Волга Н.В., Иванюк Е.С., Селиверстов П.В. Актуальные вопросы терапии пациентов с язвенным колитом. Медицинский Совет. 2023; 23: 149–154. <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>
3. Grinevich V.B., Pershko A.M., Volga N.B., Ivanyuk E.S., Seliverstov P.V. Topical issues of therapy for patients with ulcerative colitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023; 23: 149–154. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-481>
4. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31; (411): 599–603. <https://doi.org/10.1038/35079107>
5. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 31. 411(6837): 603–6. <https://doi.org/10.1038/35079114>
6. Wehkamp J, Fellermann K, Stange EF. Human defensins in Crohn's disease. *Chem Immunol Allergy*. 2005; 86: 42–54. <https://doi.org/10.1159/000086672>
7. Lapaquette P, Thi Thu Nguyen H, Faure M. L'autophagie garante de l'immunité et de l'inflammation. *Médecine. Sciences*. 2017; 33: 305–311. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173303018>
8. Nguyen HT, Lapaquette P, Bringer M-A, et al. Autophagy and crohn's disease. */// Innate Immun*. [Internet]. 2013; 5: 434–443. <https://doi.org/10.1159/000345129>
9. Dumortier J, Lapalus M-G, Guillaud O, et al. Everolimus for refractory Crohn's disease: a case report. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 874–877. <https://doi.org/10.1002/ibd.20395>
10. Massey DCO, Bredin F, Parkes M. Use of sirolimus (rapamycin) to treat refractory Crohn's disease. *Gut*. 2008; 57: 294–296. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.15729>
11. Hansen G, Hercus TR, McClure BJ, et al. The structure of the GM-CSF receptor complex reveals a distinct mode of cytokine receptor activation. *Cell*. 2008; 134: 496–507. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.053>
12. Burbelo PD, Browne SK, Sampaio EP, et al. Anti-cytokine autoantibodies are associated with opportunistic infection in patients with thymic neoplasia. *Blood*. 2010; 116: 4848–58. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-286161>
13. Karner J, Meager A, Laan M, et al. Anti-cytokine autoantibodies suggest pathogenetic links with autoimmune regulator deficiency in humans and mice. *Clin. Exp. Immunol*. 2013; 171: 263–72. <https://doi.org/10.1111/cei.12024>
14. Fukuzawa H, Sawada M, Kayahara T, et al. Identification of GM-CSF in Paneth cells using single-cell RT-PCR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 312: 897–902. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.11.009>
15. Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood*. 2009; 113: 2547–56. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-155689>
16. Denson LA, Jurickova I, Kams R, et al. Genetic and transcriptomic variation linked to neutrophil granulocyte-macrophage colony-stimulating factor signaling in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 2018: 265. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy265>
17. Han X, Uchida K, Jurickova I, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibodies in murine ileitis and progressive ileal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1261–71. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.046>
18. Nylund C.M. et al. Granulocyte macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and increased intestinal permeability in Crohn disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2011; 52. (5): 542–8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181fe2d93>
19. Wright S.W., Trauernicht A., Bonkowski E. et al. Familial Association of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor Autoantibodies in Inflammatory Bowel Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2018; 66 (5): 767–772. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001851>
20. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018; 38: 129–143. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8>
21. Pazmandi J., Kolnichenko A., Ardy R. Ch., Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunological Reviews*. 2019; 287 (1). <https://doi.org/10.1111/immr.12726>

Статья поступила / Received 18.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 28.02.2025
Принята в печать / Accepted 03.03.2025

Сведения об авторах

Першко Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор, врач-гастроэнтеролог, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей).
ORCID: 0009-0009-9562-3529

Исмаилова Гюнай Исмаиловна, клинический ординатор 2-го курса по специальности «гастроэнтерология». ORCID: 0000-0002-0071-2791

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Першко Анатолий Михайлович. E-mail: ampershko@gmail.com

About authors

Pershko Anatoliy M., DM Sci (habil.), gastroenterologist, associate professor at the 2nd Dept of Advanced Medical Training of Physicians.
ORCID: 0009-0009-9562-3529

Ismailova Gunay I., 2nd year clinical resident in the specialty Gastroenterology.
ORCID: 0000-0002-0071-2791

Physicians Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Pershko Anatoliy M. E-mail: ampershko@gmail.com

Для цитирования: Першко А.М., Исмаилова Г.И. Клиническая гетерогенность и некоторые клинико-генетические варианты воспалительных заболеваний кишечника. Медицинский алфавит. 2025; (6): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-25-28>

For citation: Pershko A.M., Ismailova G.I. Clinical heterogeneity and some clinical and genetic variants of inflammatory bowel diseases. *Medical alphabet*. 2025; (6): 25–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-6-25-28>

