УДК [616.344-002-031.84-06-07]-053.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2025.19.27.019

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА С УЧЕТОМ ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© Михаил Сергеевич Вагин[1], Эльвира Николаевна Федулова[1], Анатолий Ильич Хавкин[2, 3]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Российская Федерация

[2] Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области. 115093, г. Москва, Большая Серпуховская ул., д. 62, Российская Федерация

[3] Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Российская Федерация

Контактная информация
Анатолий Ильич Хавкин — д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета. E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280 SPIN: 6070-9473

Для цитирования:
Вагин М.С., Федулова Э.Н., Хавкин А.И. Особенности окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с болезнью Крона с учетом формы заболевания. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):216–221. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.19.27.019

Поступила: 18.12.2024 **Одобрена: 24.01.2025** **Принята к печати: 26.02.2025**

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Воспалительные заболевания кишечника – хронические рецидивирующие заболевания с неуточненной этиологией, часто приводящие к инвалидизации. К ним относят болезнь Крона и язвенный колит. При болезни Крона осложненные формы носят самый неблагоприятный прогноз у пациентов, особенно у детей, так как требуют хирургического лечения, что необходимо предотвратить на этапе постановки диагноза. ***Цель работы*** – доказать взаимосвязь развития стриктурирующей формы болезни Крона и дисбаланса окислительного стресса и актиоксидантной системы. ***Материалы и методы.*** Выборку составили 16 пациентов с болезнью Крона воспалительной формы и 10 больных – группу со стриктурирующей формой. Всем больным проводили исследование биомаркеров окислительного стресса (ишемия модифицирующий альбумин (ИМА) плазмы, малондиальдегид (МДА) плазмы) и антиоксидантной системы (SH-группы плазмы, каталаза и восстановленный глутатион эритроцитов). ***Вывод.*** Полученные результаты показали четкую зависимость между активностью окислительного стресса и дефицита антиоксидантов в формировании стриктурирующей формы болезни Крона, что может быть использовано в прогнозировании при дебюте заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, окислительный стресс, антиоксидантная система, стриктурирующая форма болезни Крона*

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.19.27.019

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN CHILDREN WITH CROHN'S DISEASE, TAKING INTO ACCOUNT THE FORM OF THE DISEASE

© Mikhail S. Vagin[1], Elvira N. Fedulova[1], Anatoly I. Khavkin[2, 3]

[1] Volga Region Research Medical University. 10/1 Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod 603005 Russian Federation

[2] Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow 115093 Russian Federation

[3] Belgorod State National Research University, Medical Institute. 85 Pobeda str., Belgorod 308015 Russian Federation

Contact information
Anatoly I. Khavkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology of the Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University.
E-mail: gastropedclin@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280 SPIN: 6070-9473

For citation:
Vagin MS, Fedulova EN, Khavkin AI. Features of oxidative stress and antioxidant system in children with Crohn's disease, taking into account the form of the disease. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):216–221. (In Russian).
DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.19.27.019

Received: 18.12.2024 **Revised: 24.01.2025** **Accepted: 26.02.2025**

ABSTRACT. ***Introduction.*** Inflammatory bowel diseases are chronic recurrent diseases of unknown etiology that often lead to disability. They include Crohn's disease and ulcerative colitis. In complicated forms of Crohn's disease, the prognosis is the most unfavorable in patients, especially in children, since they require surgical treatment, which at this stage should be prevented at the stage of diagnosis. ***The aim of the work*** is to prove the relationship between the development of the stricturing form of Crohn's disease and the imbalance of oxidative stress and the antioxidant system. ***Materials and methods.*** The sample consisted of 16 patients with inflammatory Crohn's disease and 10 patients — a group with a stricturing form. All patients underwent a study of oxidative stress biomarkers (plasma ischemia modifying albumin (IMA), plasma malondialdehyde (MDA) and the antioxidant system (plasma SH groups, catalase and reduced glutathione of erythrocytes). ***Conclusion.*** The obtained results showed a clear relationship between the activity of oxidative stress and antioxidant deficiency in the formation of the stricturing form of Crohn's disease, which can be used in prognostication at the onset of the disease.

KEYWORDS: *inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, oxidative stress, antioxidant system, stricturing form of Crohn's disease*

ISSN 3034-6312 (Print) ISSN 3034-6320 (Online)

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — хронические рецидивирующие заболевания неясной этиологии с многочисленными клиническими проявлениями, в том числе внекишечными. Традиционно они включают в себя болезнь Крона (БК), язвенный (ЯК) и недифференцированный колит. Болезнь Крона характеризуется трансмуральным, сегментарным воспалением стенки тонкой и/или толстой кишки или всего желудочно-кишечного тракта с развитием местных и системных осложнений.

Особый интерес в настоящее время вызывает прогнозирование развития осложненных форм БК. Они включают в себя пенетрирующую и стенозирующие формы, а также их сочетание. Именно возникновение таких осложнений, как свищи и стриктуры требуют более агрессивного лечения, в первую очередь хирургического.

Свищи встречаются у 15% пациентов детского возраста с БК. Для диагностики свищей и определения степени заболевания необходима мультимодальная оценка, включающая сочетание эндоскопии и поперечной визуализации, обычно магнитно-резонансной. Определение оптимальных стратегий лечения свищей остается проблемой из-за ограниченности возможностей прогнозирования и диагностики развития данной формы БК [2].

Развитие стриктур при БК также является неблагоприятным вариантом течения. Данное осложнение может стать причиной развития ургентного состояния — непроходимости кишечника, поэтому прогнозирование или ранняя диагностика данных форм заболевания приведет к улучшению качества жизни, снижению риска инвалидизации.

Прогнозирование течения БК уже при первичной постановке диагноза имеет большое значение, так как определяет выбор тактики ведения больного и своевременное назначение адекватной терапии, что позволит предупредить развитие осложнений, а следовательно, предотвратить инвалидизацию детей, повысить качество их жизни [3].

В настоящее время крайне мало исследований, которые посвящены раннему поиску признаков осложненных форм БК у детей. Для того чтобы выявить данные риски, в первую очередь необходимо обратиться к патогенезу этого заболевания, одним из порочных кругов которого является дисбаланс в окислительном стрессе и антиоксидантной системе [4].

Известно, что дисбаланс окислительного стресса и антиоксидантной системы оказывают свое влияние на активность хронического воспаления, ВЗК не является исключением. Их роль была доказана экспериментально, исследования на моделях животных ВЗК зарегистрировали повышение уровня образования реактивных частиц (супероксид, пероксиднитрит, хлорноватистая кислота) и снижение уровня эндогенных факторов антиоксидантной системы (глутатион и супероксиддисмутаза) [1].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать отличительные черты окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с БК в зависимости от формы заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборку составили 26 пациентов с диагнозом «болезнь Крона», из которых группу с воспалительной формой (на основе клинико-эндоскопических показателей) составили 16 больных, группу со стриктурирующей формой — 10 больных. Диагноз каждого ребенка был установлен до момента исследования, его верификация проводилась в комплексе обследований, включающих клинико-лабораторные, эндоскопические и морфологические данные. Исследование носило проспективный характер: обследование проводилось до верификации осложнения. В основе работы лежат результаты лабораторных исследований: биомаркеров окислительного стресса (ишемия модифицирующий альбумин (ИМА) плазмы, малондиальдегид (МДА) плазмы) и антиоксидантной системы (SH-группы плазмы, каталаза и восстановленный глутатион эритроцитов) у детей с установленным диагнозом «болезнь Крона» и получающих лечение в педиатрическом отделении № 1 Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. От родителей детей (или от самих детей старше 15 лет) получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы для статистической обработки данных SPSS Statistics версии 23.0. Принадлежность выборки к закону распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка, который для исследуемых групп составил менее 0,05, и коэффициентов асимметрии и эксцесса.

Данные описаны медианой, нижним и верхним квартилем – Me [Q0.25; Q0.75]. Первоначально результаты исследования обработаны методами непараметрической статистики с применением критерия Манна–Уитни с целью доказательства наличия значимой разницы в уровнях биомаркеров окислительного стресса между стриктурирующей и неосложненной формами болезни Крона. Для оценки взаимосвязей каждого показателя биомаркера в возможном формировании осложненной формы БК использовался факторный анализ. Критерий адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина составил 0,614, что характеризует выборку с соответствующей степенью адекватности для применения факторного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке различий уровня биомаркеров окислительного стресса и антиоксидантной системы между группами стриктурирующей и воспалительной формы БК методом Манна–Уитни статистически значимая разница наблюдается при оценке уровня всех биомаркеров окислительного стресса (табл. 1).

В связи с тем, что изучаемые биомаркеры относятся к характеристикам двух, в теории, взаимно антагонистических систем (окислительный стресс и антиоксидантная система), нам показалось интересным оценить: действительно ли имеется дисбаланс свободнорадикальной активности при формировании стриктурирующей формы БК, а также какие маркеры наиболее активно повлияли на ее развитие. Для этих целей был проведен факторный анализ. Матрица компонентов (табл. 2) демонстрирует два выделенных компонента. В первом отмечается больший вклад дефицита биомаркеров антиоксидантной системы, а во втором – преобладание окислительного стресса. Это подтверждает гипотезу о роли нарушения равновесия между данными системами, то есть дефицит антиоксидантов и преобладание окислительного стресса приводят к формированию осложненных форм БК.

Одним из механизмов формирования стенозирующей формы БК является фиброз на фоне течения хронического воспаления [5, 6]. Несмотря на отсутствие научных данных о влиянии активных форм кислорода на развитие стриктур, в настоящее время доказано влияние дисбаланса окислительного

Таблица 1. Описание данных с учетом оценки различий между группами осложненной и неосложненной формы болезни Крона

Table 1. Description of data taking into account the assessment of differences between groups of complicated and uncomplicated forms of Crohn's disease

Показатель / Indicator	**Me [Q0.25; 0.75] Воспалительная форма / Inflammatory form (n=16)**	**Me [Q0.25; 0.75] Стриктурирующая форма / Stricturing form (n=10)**
Ишемия модифицирующий альбумин (ед. опт. пл.) / Ischemia modifying albumin (units of optical density)*	0,3092 [0,2987; 0,3494]	0,5447 [0,4186; 0,5878]
Малондиальдегид (нмоль/мл) / Malondialdehyde (nmol/ml)*	0,8350 [0,7900; 1,4300]	2,5375 [1,1860; 2,8000]
Каталаза (ед. акт./г Hb) / Catalase (units act./g Hb)*	25,51 [20,89; 29,79]	19,90 [18,85; 21,10]
SH-группы / SH groups (μM)*	300,44 [200,66; 350,024]	186,05 [178,29; 200,44]
GSH (мкмоль/г Hb / μmol/g Hb)*	6,22 [4,13; 8,37]	3,83 [2,35; 4,17]

*p <0,0001.

Таблица 2. Матрица компонентов факторного анализа

Table 2. Matrix of Factor Analysis Components

Показатель / Indicator	**Компонент / Components**	
	1	**2**
Ишемия модифицирующий альбумин / Ischemia modifying albumin	–0,081	0,778
Малондиальдегид / Malondialdehyde	–0,074	0,704
Каталаза / Catalase	0,933	–0,051
SH-группы / SH groups	0,931	–0,093
GSH	0,652	–0,067

стресса и антиоксидантных факторов на формирование фиброза. Процесс фиброза связан с хроническим воспалением, метаболическим гомеостазом и передачей сигналов трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), где баланс между окислительной и антиоксидантной системами, по-видимому, является ключевым модулятором в управлении этими процессами [7].

Клинический пример 1

Девочка с дебютом заболевания в 12 лет, с клинической картиной хронического колита с высокой воспалительной активностью. Лечение: 5-АСК, глюкокортикостероиды (ГКС), ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). На момент исследования осложнений в виде свищей и стриктур не отмечалось. Показатели биомаркеров окислительного стресса: ИМА — 0,3044 ед. опт. пл., МДА — 0,8141 нмоль/мл; антиоксидантной системы: каталаза — 26,41 ед. акт./г Hb, SH-группы —320,024 μM, GSH — 7,12 мкмоль/г Hb.

Клинический пример 2

Девочка с дебютом заболевания в 14 лет, с клинической картиной хронического колита с умеренной воспалительной активностью. Лечение: 5-АСК, ГКС, азатиоприн, ингибитор ФНО-альфа. В период обследования на очередной госпитализации эндоскопически отмечается формирование стриктур нисходящей подвздошной кишки. Показатели биомаркеров окислительного стресса в начале исследования: ИМА — 0,3396 ед. опт. пл., МДА — 1,2945 нмоль/мл; антиоксидантной системы: каталаза — 20,87 ед. акт./г Hb, SH-группы — 180,945 μM, GSH — 2,97 мкмоль/г Hb.

ВЫВОД

В данной работе продемонстрирована значимость уровня окислительного стресса и антиоксидантной системы в формировании стриктурирующей формы БК, выявлены четкие закономерности, в частности то, что дефицит антиоксидантов и повышенная концентрация активных форм кислорода играют равные роли в данном процессе. Полученные знания могут послужить основой для разработкиспособа прогнозирования и диагностики осложненных форм БК на основе исследований вышеописанных биомаркеров [8, 9]. Результаты исследования подтверждаются двумя клиническими примерами с разным течением заболевания у детей. В примере со стриктурирующим течением исследование проводилось до подтверждения возникновения осложнения, что свидетельствует, что уже на начальном этапе развития болезни окислительный стресс играет важнейшую роль в формировании фенотипа заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hu S., Zhao M., Li W., Wei P., Liu Q., Chen S., Zeng J., Ma X., Tang J. Preclinical evidence for quercetin against infl ammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. Infl ammopharmacology. 2022;30(6):2035–2050. DOI: 10.1007/s10787-022-01079-8.
2. Tjandra D., Garg M., Behrenbruch C., McCormick J., Simkin P., Prentice R., Trinh A., Al-Ani A., Vaughan R., Macrae F., Christensen B. Review article: investigation

and management of internal fistulae in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(10):1064–1079. DOI: 10.1111/apt.16326.
3. Федулова Э.Н., Шумилова О. В., Тутина О. А. Алгоритм прогнозирования течения болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;10(146):20–25.
4. Федулова Э.Н., Вагин М.С., Мартусевич А.К., Поповичева А.Н., Хавкин А.И. Специфика окислительного стресса и антиоксидантной системы у детей с болезнью Крона и язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6):140–145. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-140-145.
5. Xiong S., Tan J., Wang Y., He J., Hu F., Wu X., Liu Z., Lin S., Li X., Chen Z., Mao R. Fibrosis in fat: From other diseases to Crohn's disease. Front Immunol. 2022;13:935275. DOI: 10.3389/fimmu.2022.935275.
6. Alfredsson J., Wick M.J. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. Scand J Immunol. 2020;92(6):e12990. DOI: 10.1111/sji.12990.
7. Antar S.A., Ashour N.A., Marawan M.E., Al-Karmalawy A.A. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. Int J Mol Sci. 2023;24(4):4004. DOI: 10.3390/ijms24044004.
8. Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федулова Е.Н., Волынец Г.В., Габрусская Т.В., Скворцова Т.А., Никитин А.В., Сорвачева Т.Н., Цимбалова Е.Г., Щербакова О.В. Проект рекомендаций российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11):100–134. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134.
9. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):31–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.

REFERENCES

1. Hu S., Zhao M., Li W., Wei P., Liu Q., Chen S., Zeng J., Ma X., Tang J. Preclinical evidence for quercetin against infl ammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. Infl ammopharmacology. 2022;30(6):2035–2050. DOI: 10.1007/s10787-022-01079-8.
2. Tjandra D., Garg M., Behrenbruch C., McCormick J., Simkin P., Prentice R., Trinh A., Al-Ani A., Vaughan R., Macrae F., Christensen B. Review article: investigation and management of internal fistulae in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(10):1064–1079. DOI: 10.1111/apt.16326.
3. Fedulova E.N., Shumilova O.V., Shirokova N.Yu. Early morphological criteria for complicated crohn forms in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2017;10:15–19. (In Russian).
4. Fedulova E.N., Vagin M.S., Martusevich A.K., Popovicheva A.N., Khavkin A.I. Specifics of oxidative stress and antioxidant system in children with Crohn disease and ulcerative colitis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2023;6:140–145. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-140-145. (In Russian).
5. Xiong S., Tan J., Wang Y., He J., Hu F., Wu X., Liu Z., Lin S., Li X., Chen Z., Mao R. Fibrosis in fat: From other diseases to Crohn's disease. Front Immunol. 2022;13:935275. DOI: 10.3389/fimmu.2022.935275.
6. Alfredsson J., Wick M.J. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. Scand J Immunol. 2020;92(6):e12990. DOI: 10.1111/sji.12990.
7. Antar S.A., Ashour N.A., Marawan M.E., Al-Karmalawy A.A. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. Int J Mol Sci. 2023;24(4):4004. DOI: 10.3390/ijms24044004.
8. Kornienko E.A., Khavkin A.I., Fedulova E.N., Volynets G.V., Gabruskaya T.V., Skvortsova T.A., Nikitin A.V., Sorvacheva T.N., Tsimbalova E.G., Shcherbakova O.V. Draft recommendations of the russian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;171(11):100–134. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134. (In Russian).
9. Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021;66(1):31–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38. (In Russian).