

Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника

Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Г.В. Лукина, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания кишечника – ВЗК (болезнь Крона – БК, язвенный колит – ЯК) – иммуноопосредованные болезни неизвестной этиологии. В основе патогенеза ВЗК лежат нарушение барьерной функции кишечника по отношению к антигенам микробного и пищевого происхождения, генетическая предрасположенность и дефекты активации иммунного ответа в лимфоидной ткани слизистой оболочки кишки. В сыворотках больных ВЗК выявляют 3 группы антител: аутоантитела, антимикробные антитела и антитела к пептидным антигенам. При БК наиболее полезными диагностическими маркерами являются антитела к хлебопекарным и пивным дрожжам *Saccharomyces cerevisiae*, при ЯК – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела. Антитела не входят в число диагностических критериев БК и ЯК, диагноз которых традиционно ставится на основании комплекса клинических, рентгенологических, эндоскопических и гистологических признаков, однако могут использоваться в качестве полезных дополнительных неинвазивных маркеров для ранней диагностики, оценки клинических фенотипов, прогноза и эффективности терапии данных заболеваний.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, аутоантитела, антимикробные антитела, антитела к пептидным антигенам, диагностическое и прогностическое значение

Для цитирования: Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лукина Г.В., Парфенов А.И. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 228–235. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200610

Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases

E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, G.V. Lukina, A.I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow, Russia

Inflammatory bowel disease – IBD (Crohn's disease – CD, ulcerative colitis – UC) – immune-mediated diseases of the digestive tract of unknown etiology. The basis of the pathogenesis of IBD is a violation of the protective mechanisms of the intestinal barrier as a result of a complex interaction of environmental factors, a genetic predisposition and defects in the activation of the immune response in the lymphoid tissue of the intestinal mucosa. Three groups of antibodies are detected in the sera of IBD patients: autoantibodies, antimicrobial antibodies and antibodies to peptide antigens. In CD, the most useful diagnostic markers are ASCA; in UC patients – pANCA. Antibodies are not among the diagnostic criteria for CD and UC, the diagnosis of which is traditionally made on the basis of a complex of clinical, radiological, endoscopic and histological signs, but can be used as useful additional non-invasive markers for early diagnosis, assessment of clinical phenotypes, prognosis and effectiveness of treatment of these diseases.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, autoantibodies, antimicrobial antibodies, antibodies to peptide antigens, diagnostic and prognostic value

For citation: Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Lukina G.V., Parfenov A.I. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 228–235. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200610

АИГ – аутоиммунный гепатит
БК – болезнь Крона
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ДС – диагностическая специфичность
ДЧ – диагностическая чувствительность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
НРИФ – непрямая реакция иммунофлюоресценции
ОПОР – отношение правдоподобия отрицательных результатов теста
ОППР – отношение правдоподобия положительных результатов теста
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
PR3 – протеиназа 3

ПЦПР – предсказательная ценность положительных результатов
ЯК – язвенный колит
aC – антитела иммуноглобулина А к хитину
aL – антитела иммуноглобулина А к ламинарину
ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
cANCA – цитоплазматические антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ASCA – антитела к хлебопекарным и пивным дрожжам *Saccharomyces cerevisiae*
GAB – антитела к бокаловидным клеткам эпителия слизистой оболочки кишечника
Ig – иммуноглобулин
MAP – *Mycobacterium avium paratuberculosis*
PAB – панкреатические антитела

Введение

Воспалительные заболевания кишечника – ВЗК (болезнь Крона – БК, язвенный колит – ЯК) – иммуноопосредованные болезни пищеварительного тракта неизвестной этиологии, характеризующиеся воспалительно-деструктивным поражением стенки кишки и хроническим рецидивирующим течением с развитием системных и внекишечных осложнений [1, 2]. Отличительным признаком БК является трансмуральное сегментарное гранулематозное воспаление, которое может локализовываться во всех отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – от полости рта до ануса [1]. При ЯК воспалительный процесс поражает только толстую и прямую кишку, ограничен слизистой оболочкой и имеет диффузный характер [2]. В основе патогенеза ВЗК лежит нарушение защитных механизмов интестинального барьера в результате сложного взаимодействия факторов окружающей среды (кишечной микрофлоры, пищевых метаболитов), генетической предрасположенности и дефектов активации врожденного и приобретенного иммунного ответа в лимфоидной ткани слизистой оболочки кишки [3]. Метаанализ геномных исследований позволил выявить 163 локуса, ассоциированных с БК и ЯК. Среди генов предрасположенности к развитию БК особое значение имеет ген рецептора NOD2, стимуляция которого микробными лигандами запускает продукцию провоспалительных цитокинов в клетках кишечного эпителия через активацию сигнального пути, опосредуемого ядерным фактором транскрипции κB (NF-κB) [4]. Согласно классификации иммуноопосредованных болезней человека, БК и ЯК относятся к группе полигенных аутовоспалительных заболеваний, в развитии которых важную роль играет ранняя активация клеток врожденного иммунитета в мукозассоциированной лимфоидной ткани кишечника [5]. Связывание микробных и пищевых патогенов с Toll- и NOD-подобными рецепторами стимулирует функциональную активность макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, нейтрофилов, естественных клеток-киллеров, врожденных лимфоидных клеток, эпителиальных клеток кишечника, инфламмасом (NLRP3, NLRC4, NLRP6) и индуцирует синтез провоспалительных цитокинов и локальных тканевых факторов (ферментов, костимулирующих молекул, рецепторных, регуляторных и эффекторных белков), что приводит к воспалению и деструкции кишечной стенки [5, 6]. Цитокины и тканевые антигены, образующиеся при aberrантной активации врожденного иммунного ответа, усиливают аутоиммунные реакции адаптивного иммунитета, способствуя потере иммунологической толерантности, развитию дефицита супрессорных регуляторных Т-клеток, дифференцировке Т- и В-лимфоцитов в аутореактивные эффекторные клетки (Th1, Th2, Th17, Th9, плазматические клетки) и гиперпродукции широкого спектра антител как к микробным, так и к соб-

ственным антигенам [7, 8]. В сыворотках больных ВЗК выявляют 3 основных группы антител: аутоантитела, анти-микробные антитела и антитела к пептидным антигенам. Антитела не входят в число диагностических критериев БК и ЯК, диагноз которых традиционно ставится на основании комплекса клинических, рентгенологических, эндоскопических и гистологических признаков, однако могут использоваться в качестве полезных дополнительных неинвазивных маркеров для ранней диагностики, оценки клинических фенотипов, прогноза и эффективности терапии данных заболеваний.

Общая характеристика антител при ВЗК

Общая характеристика, методы определения и частота обнаружения антител при ВЗК представлены в табл. 1, 2 [9–17].

Аутоантитела

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) – гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. В зависимости от типа свечения в непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на фиксированных этанолом нейтрофилах человека различают 2 основных разновидности ANCA – цитоплазматические (сANCA) и перинуклеарные (рANCA). Обнаружение сANCA и рANCA в сыворотке крови наиболее характерно для системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра (ANCA-ассоциированных системных васкулитов) [18]. сANCA дают диффузный цитоплазматический гранулярный тип свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии, взаимодействуют с протеиназой 3 (PR3) и являются высокоспецифичным диагностическим маркером гранулематоза с полиангиитом. рANCA характеризуются гомогенным свечением цитоплазмы по периферии ядра нейтрофилов, реагируют с миелопероксидазой и служат полезным диагностическим маркером микроскопического полиангиита, синдрома Черджа–Стросс, быстропрогрессирующего гломерулонефрита и идиопатического альвеолярного геморрагического синдрома. При ВЗК и аутоиммунных поражениях печени выявляют преимущественно атипичные рANCA, которые идентифицируются НРИФ в виде ядерного или диффузного неоднородного свечения перинуклеарной цитоплазмы нейтрофилов [10, 12]. Таргетными антигенами для атипичных рANCA служат различные ядерные и цитоплазматические белки нейтрофилов. Специфичными серологическими маркерами ВЗК, аутоиммунного гепатита (АИГ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) являются атипичные периферические антиядерные нейтрофильные антитела (рANNA), реагирующие с белком-нуклеопорином β-тубулин 5 [10, 19]. рANNA могут быть обнаружены в сыворотках крови только с помощью НРИФ на нейтрофилах человека, фиксированных формальдегидом [19]. Наиболее высокая частота выявления атипичных рANCA регистрируется при ЯК (60–80%), ПСХ (88%) и АИГ (81%);

Сведения об авторах:

Александрова Елена Николаевна – д.м.н., зав. лаб. клинической иммунологии. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Новиков Александр Александрович – д.б.н., вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Лукина Галина Викторовна – д.м.н., проф., зав. отд. ревматологии. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника. Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Таблица 1. Классификация антител при ВЗК (адаптировано [9–17])

Антитела	Класс Ig	Таргетные антигены	Методы определения	Заболевания
<i>Аутоантитела</i>				
Атипичные рANCA	G	Ядерные белки нейтрофилов (гистоновый белок <i>H1</i> , негистоновые белки хроматина <i>HMG-1</i> и <i>HMG-2</i>)	НРИФ	ЯК, АИГ I, ПСХ
		Белки с локализацией в гранулах (катепсин G, эластаза, лизоцим, β-глюкуронидаза, лактоферрин, <i>BPI</i>), цитоплазме (α-энолаза, каталаза) нейтрофилов	НРИФ, ИФА, иммуноблот	
PAB	G	Экзокринная часть поджелудочной железы (панкреатические ацинарные клетки)	НРИФ	БК
aGP2	G, A	Гликопротеин 2	ИФА	БК
GAB	G, A	Муцин	НРИФ, ИФА	ЯК
aGM-CSF	G	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	ИФА	БК
<i>Антимикробные антитела</i>				
Антигликановые антитела				
ASCA	G, A	Олигоманнозные эпитопы клеточной стенки дрожжей <i>S. cerevisiae</i>	НРИФ, ИФА, иммуноблот	БК
ACCA	A	Хитобизид клеточной стенки дрожжей и бактерий	ИФА, МИА	БК
ALCA	G	Ламинарибизид клеточной стенки дрожжей, грибов, пшеницы и водорослей	ИФА, МИА	БК
AMCA	G	Маннобизид клеточной стенки дрожжей, грибов и бактерий	ИФА, МИА	БК
aL	A	Ламинарин	ИФА	БК
aC	A	Хитин	ИФА	БК
aOmpC	G, A	Порообразующий белок <i>OmpC</i> наружной мембраны <i>E. coli</i>	ИФА	БК
aCBir1	G	Флагеллин CBir1, жгутиковый компонент бактерий	ИФА	БК
aI2	A	Компонент I2 <i>P. fluorescens</i>	ИФА	БК
aMAP	G, A	<i>M. avium</i> подвид <i>paratuberculosis</i>	ИФА	БК
Антитела к <i>C. elegans</i>	G	Антигены нематоды <i>C. elegans</i>	ИФА	БК, ЯК
<i>Антитела к пептидам</i>				
Антитела к смеси пептидов	G	Пептиды CDP-1, 3, 4, 5	ИФА	БК
Антитела к TSP	G	Пептид TSP-353	ИФА	БК

Примечание. МИА – мультиплексный иммунный анализ, aMAP – антитела к MAP.

у пациентов с БК данные антитела встречаются значительно реже (в 5–25% случаев) [9, 10]. Антитела к PR3 (PR3-ANCA) встречаются у 12–40% больных ЯК (нередко при сочетании ЯК с ПСХ и гранулематозом с полиангиитом) и у 0–10% больных БК [20, 21]. Более высокая частота выявления PR3-ANCA у пациентов с ЯК рассматривается как дополнительный признак, позволяющий дифференцировать данную патологию с БК.

Панкреатические антитела (PAB) определяются у 20–40% больных БК, при ЯК встречаемость данного маркера редко превышает 5% [9, 19, 22]. Таргетным аутоантигеном для PAB является мембранный GP2 секреторных панкреатических ацинарных клеток. GP2 экспрессируется также М-клетками пейеровых бляшек и служит рецептором комменсальных и патогенных микроорганизмов, принимая непосредственное участие в развитии БК [12]. Частота

Таблица 2. Частота обнаружения антител при ВЗК, других заболеваниях ЖКТ и у здоровых лиц (адаптировано [9–17])

Антитела	Частота обнаружения, %			
	БК	ЯК	другие заболевания ЖКТ	здоровые лица
pANCA	2–38	24–85	8	0–8
PAB	26–39	0–23	0–12	0–8
aGP2	21–45	2–19	4	1–8
GAB	1–33	15–47	0–9,3	0
ASCA	29–71	0–29	0–23	0–16
ACCA	8–52	0–45	3–35	2–33
ALCA	8–76	0–22	1–21	0–23
AMCA	12–67	0–36	3–27	0–33
aL	11–26	3–15	4–11	1–10
aC	10–25	2–15	7–23	2–12
aOmpC	17–55	2–31	5–31	3–20
aCBir1	50–56	6–36	14	8
aI2	26–59	2–42	15–19	5–15
aMAP (p35+p36)	74	0	н.д.	0
Антитела к смеси пептидов (CDP-1, 3, 4, 5)	57	0	4	6
Антитела к TCP	62	7	0–11	3

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: н.д. – нет данных.

обнаружения антител к GP2 (aGP2) в сыворотках больных БК варьирует от 21 до 45%, ЯК – от 2 до 19% [16, 23].

Антитела к бокаловидным клеткам эпителия слизистой оболочки кишечника – GAB (goblet cells) взаимодействуют с муцином, который продуцируется данными клетками и играет важную роль в механизмах неспецифической защиты кишечного эпителия от микробных агентов [12]. GAB служат патогномичным признаком ЯК [20]. Частота обнаружения GAB в сыворотках больных ЯК (15–47%) выше, чем у пациентов с БК (1–33%), и зависит от метода иммунного анализа (НРИФ, иммуноферментный анализ – ИФА) [12, 20].

GM-CSF, продуцируемый иммунными клетками lamina propria слизистой оболочки кишечника, регулирует созревание и противомикробную активность миелоидных клеток, а также является ключевым цитокином, участвующим в процессах репарации тканевого повреждения. При БК отмечена более высокая концентрация антител к GM-CSF (aGM-CSF) в крови, чем у больных ЯК и здоровых лиц [16, 23].

Антитела к микробным антигенам

Антимикробные антитела ассоциируются с БК и включают антитела к гликанам, белку OmpC (aOmpC), бактериальному флагеллину CBir1 (aCBir1), компоненту I2 (aI2),

антигенам *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) и *Caenorhabditis elegans*.

Мишенями для антигликановых антител служат олигосахариды клеточной стенки патогенных микроорганизмов (бактерий, грибов и дрожжей). Антитела к хлебопекарным и пивным дрожжам *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) распознают гликопротеин фосфопептидоманнан (молекулярная масса 200 кДа) в составе клеточной стенки данных микроорганизмов, а также олигоманнозные антигены человеческого организма, перекрестно реагирующие с *S. cerevisiae* [10, 12]. Главным таргетным эпитопом для ASCA является олигосахарид маннотетраоза. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладают сывороточные антитела к штамму Su1 *S. cerevisiae*. Встречаемость иммуноглобулина (Ig) G и IgA ASCA составляет 29–71% при БК, 0–29% – при ЯК, 0–23% – при других заболеваниях ЖКТ и 0–16% – в популяции здоровых лиц [15]. Выявление IgG и IgA ASCA в сыворотках крови чаще всего проводится методами НРИФ и ИФА. Стандартный ИФА IgG и IgA ASCA, основанный на применении в качестве антигенного субстрата разрушенных нагреванием фрагментов *S. cerevisiae*, имеет сходную клиническую информативность с недавно разработанным ИФА IgG- и IgA-антител к ковалентно-иммобилизованному маннану (gASCA) [12, 15, 16]. Использование биологических микрочипов GlycoChip с иммобилизованными гликанами позволило идентифицировать в сыворотках больных ВЗК новые разновидности антигликановых антител, включая IgG ALCA, IgA ACCA и IgG AMCA [11]. Среди пациентов с БК частота обнаружения IgG ALCA (8–76%), IgA ACCA (8–52%) и IgG AMCA (12–67%) выше встречаемости данных антител при ЯК (0–22, 0–45, 0–36%) и у здоровых лиц (0–23, 2–33 и 0–33%) [16]. IgA-антитела к ламинарину (aL) и IgA-антитела к хитину (aC) – недавно выявленные представители семейства антигликановых антител [15, 16]. aL и aC реже присутствуют в сыворотках больных БК (10–26%) и ЯК (2–15%) по сравнению с ASCA, ALCA, ACCA и AMCA (см. табл. 2) [11, 16, 23]. ALCA, ACCA или AMCA обнаруживаются у 50% ASCA-серонегативных пациентов с БК [15]. Около 70% больных БК имеют положительные результаты определения одного и более антигликановых антител в сыворотке крови [11].

Порообразующий белок OmpC наружной мембраны *Escherichia coli* первоначально идентифицирован в лизатах культуры кишечных бактерий как перекрестно реагирующий с pANCA [10, 12]. У 24–55% пациентов с БК наблюдается повышение уровня IgA aOmpC в сыворотке крови; при ЯК частота обнаружения этих антител составляет 2–24%, других заболеваниях ЖКТ – 5%, в популяции здоровых доноров – 5–20% [12, 15, 23].

Антитела к бактериальному флагеллину CBir1 взаимодействуют с жгутиковым компонентом бактерий, индуцирующих колит у мышей [9, 12]. IgG aCBir1 встречаются у 50–56% больных БК, 10% больных ЯК, 14% больных с другими воспалительными поражениями ЖКТ и 8% здоровых доноров [9, 12, 15]. CBir1 обладает способностью связываться с TLR-5 клеток мукозассоциированной лимфоидной ткани кишечника, активируя NF-κB и продукцию провоспалительных цитокинов. О потенциальном участии флагеллина в патогенезе БК свидетельствует развитие колита у мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом после введения CD4+Th1-клеток, специфичных к данному антигену [9].

Таблица 3. Диагностическое значение антител при БК и ЯК (адаптировано [10, 12, 15, 16])

Антитела	ДЧ, %	ДС, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	ОППР	ОПОР
БК						
ASCA	33–72	82–100	70–97	30–68	3,3–7,9	0,3–0,7
ACCA	9–21	80–98	68–87	24–52	2,7–3,5	0,9
ALCA	15–26	88–98	72–90	20–54	2,5–3,6	0,9
AMCA	12–28	82–100	81–100	21–53	1,9–11,6	0,9
aL	18–26	89–97	79–92	20–46	5,4	н.д.
aC	10–25	77–98	84–88	17–45	н.д.	н.д.
aOmpC	20–55	81–88	83	25	н.д.	н.д.
aCBir1	50	92–95	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
aI2	42	76	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
PAB	22–46	77–100	69–100	48–75	н.д.	н.д.
aGP2	30	96	88	58	3,4	0,8
ASCA+/pANCA-	30–64	92–99	86–97	44–82	6,3–16,0	н.д.
PAB+/pANCA-	22–42	98–100	87–100	48–74	н.д.	н.д.
PAB+/ASCA+/pANCA-	16–34	97–100	100	66–72	н.д.	н.д.
ЯК						
pANCA	50–71	75–98	74–95	49–84	2,5–8,3	0,4–0,5
pANCA+/ASCA-	42–58	81–100	93–100	43	2,9–22,0	н.д.
GAB	12–46	98	75–93	70–74	н.д.	н.д.
pANCA+ или GAB+/PAB-	82	98	96	89	н.д.	н.д.

aI2 направлены к микробной последовательности I2 *Pseudomonas fluorescens*, гомологичной семейству бактериальных транскрипционных факторов *ptxR* и *tetR*. Компонент I2 является биоактивным Т-клеточным суперантигеном и содержится в мононуклеарных клетках пораженных участков слизистой оболочки толстой кишки у 38–60% пациентов с БК [9, 12, 23]. Частота обнаружения IgA aI2 в сыворотках больных БК (55%) значительно выше, чем при ЯК (10%), других ВЗК (20%) и у здоровых лиц (4%) [9, 10, 17].

MAP является возбудителем кишечной инфекционной болезни Johnе's у жвачных животных и приматов, характеризующейся гранулематозным поражением терминального отдела подвздошной и толстой кишки. MAP может передаваться людям через мясо зараженных животных, молочные продукты и воду, индуцируя развитие БК у генетически предрасположенных лиц. Данный внутриклеточный патоген определяется в кишечной ткани, крови и грудном молоке у 50–60% пациентов с БК [9]. Антитела к комплексу MAP-специфичных белков (p35 + p36) идентифицируются в сыворотках 74% больных БК и отсутствуют при ЯК и у здоровых доноров.

При ВЗК специфические пептидные антигены нематоды *S. elegans* выявляются в слизистой оболочке кишечника совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR). Уровень IgG-антител к антигенам *S. elegans* в сыворотках больных БК и ЯК достоверно выше, чем у доноров [9].

Антитела к пептидам

Антигенные пептиды CDP-1, 3, 4, 5 и TSP-353 идентифицированы с использованием технологии фагового дисплея и последующего скринингования антителами, присутствующими в сыворотках больных БК [9]. Методом ИФА антитела к синтезированным пептидам (смеси из 4 пептидов CDP-1, 3, 4, 5 и пептиду TSP-353) выявлялись преимущественно при БК (57–62%) и значительно реже при ЯК (0–7%). В исследованиях *in vitro* показано, что пептид TSP-353 индуцирует выработку провоспалительных цитокинов – интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α мононуклеарными клетками пациентов с БК, участвуя тем самым в патогенезе данного заболевания.

Диагностическое значение антител при ВЗК

В настоящее время среди сывороточных антител не существует идеального диагностического маркера ВЗК. Использование комбинаций из нескольких антител позволяет повысить их диагностическое значение при ВЗК. Наибольшей информативностью для дифференциальной диагностики ВЗК (БК+ЯК) с другими заболеваниями ЖКТ, имеющими сходные клинические проявления, обладают ASCA: диагностическая чувствительность (ДЧ) 41–45%; диагностическая специфичность (ДС) 91–98%; предсказательная ценность положительных результатов (ПЦПР)

95–100%; предсказательная ценность отрицательных результатов (ПЦОР) 14–29% [15]. Определение рANCA, аOmpC, ACCA, ALCA, AMCA, аС, аL и других антител в сыворотках больных с ВЗК демонстрирует высокую ДС (75–99%), но меньшую ДЧ (15–40%) по сравнению с ASCA [12, 15]. Из-за низкой ДЧ исследование антител не рекомендуется использовать для скрининга ВЗК. Результаты изучения информативности тестирования отдельных антител и их комбинаций в дифференциальной диагностике БК с ЯК представлены в **табл. 3** [10, 12, 15, 16]. При БК наиболее полезными диагностическими маркерами являются ASCA (ДЧ 33–72%, ДС 82–100%, отношение правдоподобия положительных результатов теста – ОППР – и отношение правдоподобия отрицательных результатов теста – ОПОР 3,3–7,9 и 0,3–0,7), а при ЯК – рANCA (ДЧ 50–71%, ДС 75–98%, ОППР 2,5–8,3, ОПОР 0,4–0,5). Профили антител ASCA+/рANCA- и рANCA+/ASCA- имеют более высокие показатели ДС, ПЦПР и ОППР для дифференциальной диагностики БК с ЯК, чем ASCA+ и рANCA+ по отдельности. Отмечали снижение показателей клинической информативности ASCA+ (ДЧ 25–44%, ДС 86–95%) и комбинации ASCA+/рANCA- (ДЧ 30–38%, ДС 91–92%) при проведении дифференциальной диагностики БК толстой кишки и ЯК [15]. Комбинация ASCA и двух других антигликановых антител (ALCA, ACCA или AMCA) повышает чувствительность дифференциальной диагностики БК с ЯК до 85–99%, однако уменьшает ее специфичность с 66 до 27%. При дифференциации БК, в том числе с изолированным поражением толстой кишки, от ЯК наиболее высокой ДС обладает профиль антител, включающий комбинацию ASCA и рANCA с аL и аС, но не с аCBir1 и аOmpC [12, 15, 16]. Наряду с ASCA к специфическим маркерам БК относятся панкреатические аутоантитела PAB и аGP2, причем ДС аGP2 превышает таковую у ASCA и PAB (92–98% vs 82–100 и 72–100% соответственно) [15, 16]. Важным патогномичным признаком ЯК, помимо рANCA, служат GAB. Обладая высокой специфичностью (89–100%), PAB, аGP2 и GAB характеризуются низкой чувствительностью (12–46%), что затрудняет их самостоятельное использование для диагностики БК и ЯК [9, 10, 12, 16, 20, 23, 24]. Комбинированное исследование ASCA, рANCA, PAB, аGP2 и GAB повышает эффективность дифференциальной диагностики ВЗК: выявление в сыворотках крови профиля антител ASCA+PAB+аGP2+/рANCA-GAB- в большинстве случаев позволяет идентифицировать БК, в то время как комбинация рANCA+GAB+/ASCA-PAB- указывает на высокую вероятность развития ЯК [12, 20, 24].

Прогностическое значение антител при ВЗК

Ассоциация с началом, длительностью и активностью заболевания

Более раннее начало БК ассоциируется с наличием ASCA и профиля антигликановых антител ASCA/ALCA/ACCA/AMCA/aL/aC в сыворотке крови [12, 15, 16, 25–27]. У детей от 0 до 7 лет чаще идентифицируют аCBir1 [13, 15, 28]. При установлении диагноза БК в возрасте ≥ 40 лет увеличивается число пациентов, серопозитивных по рANCA [16]. Отмечают положительную корреляцию между длительностью БК и обнаружением/уровнями ASCA, аOmpC, аI2, а также комбинаций ASCA/аOmpC/аI2 и ASCA/ACCA/

ALCA/AMCA/aL/aC в крови [15, 16, 25–27, 29]. В большинстве случаев клинико-лабораторная активность БК не связана с присутствием и сывороточной концентрацией ASCA, ALCA, ACCA, аOmpC и рANCA [15, 16, 29]. Имеются данные о положительной корреляции показателей активности заболевания с уровнями аGP2 и аGM-CSF [16, 30, 31]. При ЯК показано отсутствие достоверной взаимосвязи между титрами рANCA, длительностью и активностью заболевания [12, 15].

Ассоциация с клиническими фенотипами заболевания

Выявление антимикробных антител (ASCA, аCBir1, аOmpC, аI2, ACCA, ALCA, AMCA, аL, аС) и аутоантител (PAB, аGP2, аGM-CSF) в сыворотках больных БК, особенно в высоких титрах, чаще ассоциируется с поражением тонкой кишки, развитием тяжелых кишечных (стриктур, пенетраций) и анальных осложнений, а также необходимостью хирургического лечения по сравнению с серонегативными вариантами заболевания [9, 11–13, 15, 16, 25, 29, 32–34]. Риск ускоренного прогрессирования БК с образованием стриктурирующего и/или пенетрирующего типов заболевания и увеличением частоты оперативных вмешательств значительно возрастает на фоне серопозитивности по трем и более антителам (ASCA, аOmpC и аI2; ASCA, аOmpC, аCBir1 и аI2) [9, 34]. Изолированное обнаружение рANCA при отсутствии ASCA и других антимикробных антител у пациентов с БК отличается локализацией поражения в толстой кишке и течением заболевания, подобным ЯК, без стриктур и пенетраций [12, 15, 25, 34]. При ЯК высокие сывороточные уровни рANCA служат предиктором агрессивного рецидивирующего течения заболевания, необходимости раннего хирургического лечения и возникновения резервуарита после формирования тонкокишечных резервуаров [9].

Прогнозирование эффективности терапии

Поиск потенциальных лабораторных биомаркеров, позволяющих осуществлять прогнозирование эффективности современной терапии ВЗК, в том числе с использованием генно-инженерных биологических препаратов, создает предпосылки для оптимизации и снижения стоимости лечения пациентов. При БК серопозитивность по рANCA (рANCA+) и/или серонегативность по ASCA (ASCA-) до начала лечения могут ассоциироваться с неудовлетворительным клиническим ответом на ингибитор фактора некроза опухоли α инфликсимаб [9, 12, 35]. Также отмечали снижение эффективности инфликсимаба у рANCA+/ASCA-больных ЯК [9, 12, 15, 36]. В целом, однако, результаты изучения взаимосвязи сывороточных уровней антител у больных с ВЗК с ответом на проводимую терапию немногочисленны, имеют противоречивый характер и нуждаются в дальнейших исследованиях.

Предиктивное значение антител при ВЗК

По данным ретроспективного исследования, ASCA выявлены в сыворотках у 10 (31,3%) из 32 израильских солдат с БК в среднем за 38 мес до клинической манифестации заболевания [37]. Наиболее часто ASCA и рANCA идентифицируются среди здоровых родственников 1-й линии пациентов с БК и ЯК (в 20–25% и 15–30% случаев соответственно), что может свидетельствовать об участии генетических факторов в экспрессии этих антител [15].

Заключение

Развитие патологического процесса при ВЗК сопровождается образованием широкого спектра антител к собственным и микробным антигенам. Исследование антител с целью диагностики ВЗК имеет лимитированное значение из-за низкой чувствительности данных маркеров. Для дифференциальной диагностики БК и ЯК наиболее информативными серологическими маркерами служат ASCA и pANCA. Наличие и титры большинства антител, как правило, не связаны с активностью заболевания, однако отражают различные клинические фенотипы БК и ЯК. Высокие уровни антител (ASCA, aCBir1, aOmpC, aI2, pANCA

pAB, aGP2, aGM-CSF) ассоциируются с риском ускоренного прогрессирования ВЗК, развитием осложнений и необходимостью хирургического лечения. Роль антител в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии нуждается в уточнении. ASCA могут являться предикторами БК на доклинической стадии заболевания у генетически чувствительных лиц. Комплексный анализ профилей антител повышает чувствительность и специфичность серологической диагностики ВЗК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8-38 [Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8-38 (In Russ.)]. doi: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017;1:6-30 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2017;1:6-30 (In Russ.)].
3. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):307-17. doi: 10.1038/nature10209
4. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24. doi: 10.1038/nature11582
5. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*. 2006;3(8):e297. doi: 10.1371/journal.pmed.0030297
6. Kayama H, Takeda K. Functions of innate immune cells and commensal bacteria in gut homeostasis. *J Biochem*. 2016;159(2):141-9. doi: 10.1093/jb/mvv119
7. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):2-13. doi: 10.1097/MIB.0000000000000955
8. Norouzinia M, Chaleshi V, Alizadeh AHM, Zali MR. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(3):155-167
9. Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1304-10. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1304
10. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Chem*. 2006;52(2):171-81. doi: 10.1373/clinchem.2005.058560
11. Dotan I. New serologic markers for inflammatory bowel disease diagnosis. *Dig Dis*. 2010;28(3):418-23. doi: 10.1159/000320396
12. Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):28-42. doi: 10.11613/bm.2013.006
13. Kovács M, Müller KE, Papp M, et al. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4873-82. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4873
14. Arai R. Serologic markers: impact on early diagnosis and disease stratification in inflammatory bowel disease. *Postgrad Med*. 2010;122(4):177-85. doi: 10.3810/pgm.2010.07.2184
15. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1340-55. doi: 10.1002/ibd.21903
16. Bonneau J, Dumestre-Perard C, Rinaudo-Gaujous M, et al. Systematic review: new serological markers (anti-glycan, anti-GP2, anti-GM-CSF Ab) in the prediction of IBD patient outcomes. *Autoimmun Rev*. 2015;14(3):231-45. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.004
17. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitae A, Branche J, Chamaillard M. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1561-6. doi: 10.1002/ibd.20226
18. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:1004-10. doi: 10.1136/ard.2007.071936
19. Desplat-Jégo S, Johanet C, Escande A, et al. Update on Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, anti-nuclear associated antineutrophil antibodies and antibodies to exocrine pancreas detected by indirect immunofluorescence as biomarkers in chronic inflammatory bowel diseases: results of a multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2007;13(16):2312-8. doi: 10.3748/wjg.v13.i16.2312
20. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):463-6. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.028
21. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:185416. doi: 10.1155/2014/185416
22. Joossens S, Vermeire S, Van Steen K, et al. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):771-7. doi: 10.1097/00054725-200411000-00012
23. Zhou G, Song Y, Yang W, et al. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis*. 2016;34(1-2):90-7. doi: 10.1159/000442934
24. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):467-71. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.029
25. Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut*. 2007;56(10):1394-403. doi: 10.1136/gut.2006.108043
26. Papp M, Altörjay I, Dotan N, et al. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:665-81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01652.x
27. Seow CH, Stempak JM, Xu W, et al. Novel anti-glycan antibodies related to inflammatory bowel disease diagnosis and phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1426-34. doi: 10.1038/ajg.2009.79
28. Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky M, et al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology? *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:714-9. doi: 10.1002/ibd.20831

29. Rieder F, Schleder S, Wolf A, et al. Serum anti-glycan antibodies predict complicated Crohn's disease behavior: a cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(8):1367-75. doi: 10.1002/ibd.21179
30. Somma V, Ababneh H, Ababneh A, et al. The novel Crohn's disease marker anti-GP2 antibody is associated with ileocolonic location of disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:1-7. doi: 10.1155/2013/683824
31. Däbritz J, Bonkowski E, Chalk C, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor auto-antibodies and disease relapse in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1901-10. doi: 10.1038/ajg.2013.360
32. Mokrowiecka A, Kumor A, Jakubczyk E, et al. The application of Montreal classification in different clinical and serological IBD subtypes. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(101):787-93
33. Targan SR, Landers CJ, Yang H, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128(7):2020-8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.046
34. Mow WS, Vasiliauskas EA, Lin YC, et al. Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126(2):414-24. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.015
35. Esters N, Vermeire S, Joossens S, et al. Serological markers for prediction of response to anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:1458-62. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05689.x
36. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:123-8. doi: 10.1002/ibd.20054
37. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2005;54:1232-6. doi: 10.1136/gut.2004.060228

Поступила: 18.08.2020



OMNIDOCTOR.RU