

## СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Э.А. Кондрашина<sup>1</sup>, А.Г. Харитонов<sup>1</sup>, Т.В. Булгакова<sup>2</sup>, С.В. Лапин<sup>2</sup>,  
А.Ю. Барановский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.И. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия

## SEROLOGIC MARKERS IN DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

E.A. Kondrashina<sup>1</sup>, A.G. Kharitonov<sup>1</sup>, T.V. Bulgakova<sup>2</sup>, S.V. Lapin<sup>2</sup>, A.Y. Baranovsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Проведена оценка диагностической информативности серологических маркеров (антитела к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения, антитела к *Saccharomyces cerevisiae*, антитела к бокаловидным клеткам кишечника, антитела к экзокринной части поджелудочной железы) у больных язвенным колитом и болезнью Крона. Установлено, что из-за низкой чувствительности метода у больных воспалительными заболеваниями кишечника серологические маркеры могут быть использованы в диагностике язвенного колита и болезни Крона только в комплексе с другими методами обследования.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, серологические маркеры, диагностическая информативность.

The evaluation of diagnostic value of serological biomarkers (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, antibodies to *Saccharomyces cerevisiae*, antibodies against goblet cells, pancreatic autoantibodies) in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. We founded these autoantibodies can be used in the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease only in combination with other methods of examination due to low sensitivity of the methods.

**Key words:** ulcerative colitis, Crohn's disease, serological biomarkers, diagnostic value.

### Введение

К сожалению, во всем мире до сих пор отсутствует «золотой» стандарт диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся: язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [1, 2]. Европейский консенсус по изучению ЯК и БК [1, 2] рекомендует верифицировать заболевание на основании комбинации данных анамнеза, клинической оценки, типичных эндоскопических и гистологических признаков. Однако, по крайней мере, 12% больных ВЗК на ранних стадиях имеют симптомы, которые не могут быть отнесены только к БК или ЯК [3]. Особенно сложным оказывается проведение дифференциальной диагностики в случае поражения толстой кишки, когда наблюдается сходная клиническая симптоматика и эндоскопическая картина [4]. Даже после комплексной оценки результатов обследования в 10–15% случаев устанавливается неклассифи-

цированный колит, имеющий признаки как ЯК, так и БК. А у 10% больных ЯК в течение 5 лет диагноз ЯК меняется на БК, или диагноз ВЗК снимается [1].

В то же время правильная постановка диагноза чрезвычайно важна при тяжелом течении ВЗК, когда лечащий врач сталкивается с необходимостью выбора того или иного лекарственного препарата, метода лечения (консервативного или хирургического), объема и вида оперативного вмешательства. В связи с этим целесообразен поиск дополнительных диагностических критериев, позволяющих верифицировать заболевание.

Результаты многих научных исследований свидетельствуют о важной роли иммунных нарушений в патогенезе как БК, так и ЯК. Измененный местный иммунный ответ при ВЗК приводит к мощному воспалению и экспрессии антител против собственных и чужеродных

антигенов [3]. Идентификация этих специфических антител может помочь не только в анализе аспектов патогенеза ВЗК, но и иметь практическое применение в рутинной работе врача-клинициста [5].

Наиболее изученным серологическим маркером, ассоциированным с ЯК, являются антитела к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения (пАНЦА), которые обнаруживаются в сыворотке крови 40–80% больных [4, 6]. Наряду с этим пАНЦА выявляются и у 2–28% пациентов с БК. У таких больных заболевание развивается в более позднем возрасте, чаще в виде воспалительной формы с поражением левой половины толстой кишки или с распространенным поражением толстой кишки. Клиническая симптоматика и морфологические изменения в этих случаях сходны с ЯК [3]. Кроме того, диагностический титр пАНЦА выявляется у 16–30% здоровых родственников пациентов с ЯК [7, 8], в 21% случаев у больных целиакией, у 88% пациентов с первичным склерозирующим холангитом [9] и нередко – у пациентов с первичными системными некротизирующими васкулитами [10]. Чувствительность определения пАНЦА для больных ЯК варьирует от 48 до 63%, специфичность составляет 84–95% [3, 11].

Второй вид антител, характерных для ЯК, – антитела к бокаловидным клеткам кишечника или антитела к колоноцитам (АК) – достаточно редко используются в диагностике заболевания, что, вероятно, связано с низкой частотой их обнаружения (2–12%) при этой нозологии [12, 13].

К серологическим маркерам, ассоциированным с БК, относят антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), антитела к порину С наружной мембраны *E. coli* (OmpC), антитела к бактериальному флагеллину cBir1 (анти-cBir1), антитела к компонентам *P. aeruginosa* (Anti I2), антитела к экзокринной части поджелудочной железы (АПЖ) и ряд других [14]. Из перечисленных в клинической практике чаще других определяются ASCA, которые представляют собой антитела к пекарским и пивным дрожжам и встречаются при БК с частотой 39–70% [15]. Также ASCA могут выявляться у близких родственников пациентов с БК (20–25%), больных ЯК (2–15%), у пациентов с лимфоцитарным и коллагенозным колитами (13–15%), у здоровых людей (1–7%) [3], у пациентов с целиакией [16] и у почти 50% больных болезнью Бехчета с поражением органов желудочно-кишечного тра-

кта [17, 18]. Чувствительность для БК составляет около 50%, специфичность достигает 96–100% [11].

АПЖ находят в сыворотке крови 30–39% пациентов с БК. Кроме того, они могут обнаруживаться у близких родственников пациентов с БК. Специфический антиген, вызывающий образование этих антител, еще не идентифицирован, а роль в патогенезе заболевания не ясна [4, 19]. Чувствительность этого маркера для БК не превышает 32%, специфичность – 87% [20].

Более перспективным считается определение комбинации серологических маркеров. Так, по данным проведенного G.E. Reese и соавт. (2006) метаанализа, 60 исследований при одновременном определении пАНЦА и ASCA специфичность для БК составляла 92,8%, для ЯК – 88,5%. В проспективном исследовании [21] у 44% больных недифференцированным колитом, у которых обнаруживались ASCA или пАНЦА, в течение в среднем 9,9 лет развились БК или ЯК.

По мнению J.D. Lewis (2011), использование серологических тестов в диагностике ВЗК является перспективным, так как среди пациентов, симптоматика заболевания которых требует исключения ВЗК, серологические маркеры позволяют выделить категорию больных, нуждающихся в дальнейшем дорогостоящем инвазивном инструментальном обследовании, а также служат ценным подспорьем в дифференциальной диагностике ЯК и БК [11].

**Целью** нашей работы явилась оценка возможности применения серологических маркеров (пАНЦА, ASCA, АК и АПЖ) в диагностике и дифференциальной диагностике ВЗК.

#### **Материалы и методы исследования**

Нами было обследовано 130 пациентов с ВЗК (70 больных ЯК и 60 пациентов с БК), диагностированными на основании анализа клинической картины, результатов эндоскопического и морфологического методов исследования. Группы больных с различными заболеваниями были сопоставимы по полу и возрасту. Контрольную группу составили 15 практически здоровых людей, не имеющих жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. Для определения серологических маркеров в сыворотке крови использовались субстратные мозаики для непрямой иммунофлуоресценции фирмы «EUROIMMUN». пАНЦА классов IgG и IgA, ASCA классов IgG и IgA исследовались у всех

включенных в исследование, диагностически значимыми считались титры пАНЦА более 1:40 (для IgG и IgA), ASCA класса IgA более 1:20, уровень ASCA класса IgG в сыворотке крови более 20 U/ml. АК были определены у 47 больных ЯК и 36 пациентов с БК, при титре более 1:10 результат считался положительным. Также больным ЯК и БК (по 28 человек в каждой группе) выполнялось исследование на наличие АПЖ, титр выше 1:40 рассматривался как диагностический.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ «STATISTICA for Windows» (версия 6.0). Сравнение показателей проводилось с использованием непараметрических методов (критерии Манна – Уитни, хи-квадрат). Статистически значимыми различия считались при уровне  $p < 0,05$ . Для оценки диагностической информативности лабораторных тестов рассчитывали чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую значимость результатов.

### Результаты и их обсуждение

Частота выявления пАНЦА у больных ЯК составила 62,9%, при этом у 38 пациентов (54,3%) были найдены пАНЦА класса IgG, у 19 человек (27,1%) – пАНЦА класса IgA, а их сочетание отмечалось у 13 (18,5%) исследуемых с данной патологией. Среди пациентов с БК и в контрольной группе пАНЦА обнаруживались достоверно реже, чем при ЯК (15% и 0%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Так же как и у больных ЯК, у пациентов с БК выявлялись оба класса иммуноглобулинов. IgG были обнаружены у 7 (11,7%) больных, IgA – у 3 (5%) человек, а их сочетание у 1 (1,7%) пациента. Полученные результаты оценки частоты пАНЦА у больных ВЗК не противоречили данным зарубежных исследований [3, 6]. Заслуживал внимания тот факт, что воспалительный процесс у больных БК с пАНЦА-положительным статусом локализовался не только в толстой кишке (у 3 пациентов), но у большинства больных (у 6 пациентов) выявлялся илеоколит.

Специфичность пАНЦА в диагностике ЯК составила 85 %, чувствительность – 62,9%, что также соответствовало данным доступных нам литературных источников [3, 11], а положительная и отрицательная прогностические ценности – 83% и 33,8%, соответственно.

ASCA обнаруживались лишь у 20% больных БК, IgG встречались у 8 пациентов (13,3%),

ASCA класса IgA у 5 больных (8,3%), а сочетание ASCA IgA и ASCA IgG – в 1 случае (1,7%). Скорее всего, меньшая чем в других научных работах [4, 9] частота связана с преобладанием в нашей выборке воспалительных форм БК (73%) с локализацией патологического процесса в толстой кишке, в то время как для пациентов с наличием ASCA характерно прогрессирующее поражение тонкой кишки с развитием стриктур и/или пенетрации, требующее оперативного лечения [4, 22]. Возможно, диагностический уровень ASCA в крови наших пациентов является предиктором развития неблагоприятного течения заболевания в дальнейшем, так как, по мнению Dubinsky M.C. и соавт. (2008), появление ASCA предшествует развитию осложнений БК и является признаком прогрессирования заболевания [23].

Частота обнаружения ASCA при БК (20%) была достоверно большей, чем в группах больных ЯК (1,4%) и контроля (0%);  $p < 0,05$ . Специфичность метода в диагностике БК оказалась равной 98,5%, чувствительность была ниже, чем в работах других авторов [11, 15], и составила 20%, а значения положительной и отрицательной прогностических ценностей – 92% и 41% соответственно.

АК определялись в сыворотке крови как у больных ЯК, так и у пациентов с БК (42,6% и 41,7%, соответственно,  $p > 0,05$ ), хотя по данным A. El-Sayed и соавт. (2007) при БК этот серологический маркер не обнаруживается. Ни у одного человека из группы контроля АК найдены не были. Специфичность АК для ЯК составила 58 %, для БК – 57 %. Чувствительность метода для больных ЯК достигала 42,6%, для пациентов с БК – 41,7%. Положительная и отрицательная прогностические ценности метода для ЯК оказались равными 57,2% и 56,3%, а для БК – 42,9% и 43,8% соответственно.

Хотя некоторые авторы считают АПЖ серологическим маркером [4, 19], характерным для БК, но при сравнении нами частоты обнаружения АПЖ у больных ВЗК статистически значимых отличий выявлено не было. У пациентов с ЯК АПЖ были найдены в 7,1% случаев, у больных БК – в 10,7% случаев ( $p > 0,05$ ). Значения специфичности (для ЯК – 89%, для БК – 93%) и чувствительности метода (для ЯК – 7,2%, для БК – 10,8%) были ниже, чем в других исследованиях [4, 20]. Возможно, наши результаты обусловлены небольшим количеством наблюдений. Положительная и отрицательная прогностические ценности оказались равны-

ми для ЯК – 40% и 51%, а для БК – 60% и 49% соответственно.

Таким образом, АК и АПЖ имеют меньшую диагностическую ценность для больных ЯК и БК. Вероятно, требуется дальнейшее изучение этих серологических маркеров с включением в исследование большего количества пациентов. Несмотря на высокую специфичность и положительную прогностическую ценность метода, иммунологическое исследование с определением пАНЦА и ASCA имеет недостаточную чувствительность, поэтому, на наш взгляд, оно может быть использовано для диагностики ВЗК и дифференциальной диагностики ЯК и БК, но только в комплексе с другими лабораторно-инструментальными методами обследования. Наша позиция согласуется с мнением ряда исследователей [1–3, 20], которые считают, что роль серологических маркеров остается спорной, так как низкая чувствительность уменьшала практическую пользу от их определения. Хотя комбинация этих тестов имеет большую значимость, но они не могут быть использованы в качестве скрининга на наличие ВЗК.

### Выводы

1. Из изученных нами серологических маркеров ВЗК большей диагностической информативностью обладают пАНЦА и ASCA.

2. С учетом низкой чувствительности у больных ВЗК определение пАНЦА и ASCA может быть использовано в диагностике ЯК и БК только в комплексе с другими методами обследования.

### Литература

1. *Dignass, A.* Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis / A. Dignass [et al.] // *J. Crohn's Colitis.* – 2012. – Vol. 6. – № 1. – P. 965–900.

2. *Van Assche, G.* The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis / G. van Assche [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2010. – Vol. 4. – P. 7–27.

3. *Peyrin-Biroulet, L.* IBD Serological Panels: Facts and Perspectives / L. Peyrin-Biroulet [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, N. 12. – P. 1561–1566.

4. *Nakamura, R.M.* Serologic Markers in Inflammatory Bowel Disease / R.M. Nakamura, M. Barry // *Medical Laboratory Observer.* – 2001. – Vol. 11. – P. 9–15.

5. *Dubinsky, M.C.* Genome wide association (GWA) predictors of anti-TNF – therapeutic responsiveness in pediatric inflammatory bowel disease / M.C. Dubinsky [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1357–1366.

6. *Dubinsky, M.C.* Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease / M.C. Dubinsky [et al.] // *Am. J. of Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 46. – P. 758–765.

7. *Shanahan, F.* Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: Familial aggregation and genetic heterogeneity / F. Shanahan [et al.] // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 103. – P. 456–461.

8. *Seibold, F.* ASCA: genetic marker, predictor of disease, or marker of a response to an environmental antigen? / F. Seibold // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, N. 9. – P. 1212–1213.

9. *Papp, M.* Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? / M. Papp [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, N.14. – P. 2028–2036.

10. *Мазуров, В.И.* Диагностическая значимость биологических маркеров при первичных системных некротизирующих васкулитах / В.И. Мазуров, С.В. Долгих // *Вестник СПб МАПО.* – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 4–9.

11. *Lewis, J.D.* The Utility of Biomarkers in the Diagnosis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease / J.D. Lewis // *Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 140. – P. 1817–1826.

12. *Lawrance, I.C.* A comparative study of goblet cell and pancreatic exocrine autoantibodies combined with ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian patients with IBD / I.C. Lawrance [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2005. – Vol. 11, N.10. – P. 890–897.

13. *Kovacs, M.* Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD) / M. Kovacs [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2012. – Vol. 55, N. 4. – P. 429–435.

14. *Devlin, S.M.* Determination of serologic and genetic markers aid in the determination of the clinical course and severity of patients with IBD / S.M. Devlin, M.C. Dubinsky // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14, N.1. – P. 125–128.

15. *Reese, G.E.* Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease / G.E. Reese [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, N.10. – P. 2410–2422.



16. *Granito, A.* Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in coeliac disease / A. Granito [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 296.
17. *Krause, I.* Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies – a novel serologic marker for Behcet's disease / I. Krause [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2002. – Vol. 20. – S. 21–24.
18. *Fresko, I.* Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in Behcet's syndrome / I. Fresko [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2005. – Vol. 23. – S. 67–70.
19. *Stocker, M.* Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease / M. Stocker [et al.] // J. Gastroenterology. – 1987. – Vol. 22 (suppl), N. 139. – P. 41–52.
20. *El-Sayed, A.* Diagnostic Value of Serological Markers in Egyptian Patients with Inflammatory Bowel Disease / A. El-Sayed [et al.] // Arab. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 8, N.4. – P. 127–131.
21. *Joossens, S.* The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study / S. Joossens [et al.] // Gastroenterol. – 2002. – Vol. 122, N. 5. – P. 1242–1247.
22. *Mow, W.S.* Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease / W.S. Mow [et al.] // Gastroenterol. – 2004. – Vol. 126, N. 2. – P. 414–424.
23. *Dubinsky, M.C.* Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children / M.C. Dubinsky [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6. – P. 1105–1111.

---

*А.Г. Харитонов*  
*Тел.: 235-10-93*  
*e-mail: scipion@pochta.ru*