

АНТИТЕЛА К ЦИТОПЛАЗМЕ НЕЙТРОФИЛОВ КАК МАРКЕР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Харитонов А.Г.¹, Кондрашина Э.А.¹, Барановский А.Ю.¹,
Булгакова Т.В.², Лапин С.В.², Тотолян Арег А.³

¹ СПб МАПО, кафедра гастроэнтерологии, Санкт-Петербург

² СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Научно-методический центр по молекулярной медицине, Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний, Санкт-Петербург

³ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Роспотребнадзора, Санкт-Петербург

Резюме. У 67% больных ЯК выявляются антитела к цитоплазме нейтрофилов (пАНЦА). Нами было обнаружено, что для пациентов с диагностическим титром пАНЦА характерными клиническими особенностями являются большая длительность заболевания, частота стула и гипертермии. Кроме того, у них чаще обнаруживается тромбоцитоз, лейкоцитоз, более низкий уровень альбумина крови. При эндоскопическом исследовании у данного контингента больных достоверно чаще выявляются язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки. Нами также была отмечена большая частота тяжелых и часто-рецидивирующих форм ЯК среди пАНЦА-позитивных больных. Полученные данные позволяют предположить, что диагностический титр пАНЦА является признаком неблагоприятного течения язвенного колита.

Ключевые слова: пАНЦА, язвенный колит, антитела, прогноз.

Kharitonov A.G., Kondrashina E.A., Baranovsky A.Yu., Bulgakova T.V., Lapin S.V., Totolian Areg A.

ANTIBODIES TO THE CYTOPLASM OF NEUTROPHILS: A MARKER OF UNFAVORABLE CLINICAL COURSE IN NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS

Abstract. Antibodies to the cytoplasm of neutrophils (p-ANCA) are detectable in 67% of patients with ulcerative colitis (UC). We have revealed typical clinical features of the patients with diagnostic p-ANCA titer, i.e., longer disease duration, prolonged fevers, and increased stool frequency. Moreover, thrombocytosis, leukocytosis and hypoalbuminemia are more common in this group. By endoscopic examination, mucosal ulcers of the colon are significantly more frequent in this group of patients. We have also noted higher rates of severe and relapsing cases among p-ANCA-positive patients. The data obtained allow us to suggest that the diagnostic titers of p-ANCA are predictive for unfavorable prognosis in UC. (*Med. Immunol., Vol. 12, N 6, pp 537-546*)

Keywords: p-ANCA, ulcerative colitis, antibodies, prognosis.

Введение

Язвенный колит (ЯК) — это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся непрерывным воспалением слизистой оболоч-

ки толстой кишки, с вовлечением прямой кишки и различным по протяженности поражением ободочной кишки [33]. В настоящее время это заболевание перестало быть редким: более 1,4 млн. жителей Соединенных Штатов Америки и Канады и 2,2 млн. европейцев страдают от ЯК [13]. Распространенность ЯК в мире, по данным нескольких эпидемиологических исследований, варьирует от 7,6 до 243 случаев на 100 000 населения, в то время как ежегодная заболеваемость со-

Адрес для переписки:

Харитонов Андрей Геннадьевич
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
Тел./факс: (812) 235-10-93.
E-mail: autoimmun@mail.ru

ставляет от 0,5 до 20,3 на 100 000 человек [23, 38]. В Российской Федерации эти показатели составляют 22,3 и 1,7 соответственно и продолжают уточняться [1].

Иммунная система играет значимую роль в патогенезе ЯК. Одним из фактов, доказывающих аутоиммунный характер заболевания, является обнаружение в сыворотке крови пациентов с ЯК специфических аутоантител, таких как антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) [26]. Продукция пАНЦА осуществляется В-клетками слизистой оболочки толстой кишки, что сопровождается повышением уровня этих антител в крови [36]. Предполагается, что образование пАНЦА при ЯК происходит вследствие реакции иммунной системы на некоторые антигены бактериальной флоры кишечника [6], которые имеют высокую гомологию с антигенами, расположенными в цитоплазме нейтрофилов. Патологическая роль пАНЦА при ЯК до настоящего времени не совсем ясна. J. Mallolas с соавторами (2000) предположили, что пАНЦА могут связываться с антигенами нейтрофилов, подвергшихся апоптозу [15]. Антигены-«мишени» для этих антител, расположенные в цитоплазме нейтрофилов, транслоцируются на наружную поверхность мембраны клеток и могут стимулировать продукцию пАНЦА. Подобные комплексы пАНЦА с антигенами цитоплазмы нейтрофилов являются сильным иммуногенным материалом и способны усиливать процессы воспаления [10], что предполагает наличие связи между выявлением пАНЦА в сыворотке больных с ЯК и выраженностью клинической картины болезни. Однако в отличие от системных васкулитов данные относительно этой взаимосвязи при ЯК противоречивы. Выявленное в ряде работ повышение титра пАНЦА в период обострения заболевания [13, 18] другими исследователями подтверждено не было [20, 34]. Только лишь в одном исследовании была найдена положительная корреляционная связь между наличием диагностического титра пАНЦА и степенью тяжести заболевания [14]. При этом ЯК легкой степени у пациентов с положительным титром специфических антител наблюдался в 17% случаев, тогда как среднетяжелая и тяжелая степени заболевания отмечались соответственно у 41% и 52% таких пациентов. Кроме того, T. Vergara с соавторами (2006) выявили корреляцию между положительным титром пАНЦА и частым рецидивированием ЯК, а также потребностью в проведении колэктомии [39].

Большой интерес представляют работы, в которых изучалась связь диагностически значимого титра пАНЦА с ответом на терапию и длитель-

ностью сохранения ремиссии. В работе I. Solberg и соавторов (2009) показана ассоциация положительного титра пАНЦА с потребностью в иммуносупрессантах (азатиоприне) у больных ЯК [34]. Однако другие авторы не выявили корреляции между клинической картиной, течением ЯК и повышенным титром пАНЦА [9, 17].

Таким образом, в настоящее время имеются противоречивые данные относительно связи между повышенным титром пАНЦА и тяжестью ЯК, потребностью в иммуносупрессантах.

Материалы и методы

В исследование был включен 51 пациент с ЯК в фазу обострения заболевания. У всех больных проводился сбор жалоб и анамнеза, общеклиническое обследование. Пациентам выполнялись клинический и биохимический анализы крови, по данным которых оценивались основные показатели системного воспаления, уровень гемоглобина и гематокрита, уровень общего белка и альбумина крови. С целью определения состояния толстой и подвздошной кишок всем пациентам выполнялась фиброилеолоноскопия с гистологическим исследованием биоптатов. Для оценки активности воспаления в кишечнике использовался индекс эндоскопической активности Rachmilewitz. При этом учитывались такие показатели, как зернистость слизистой толстой кишки, изменение сосудистого рисунка, кровоточивость и повреждение слизистой оболочки толстой кишки (включающее эрозии, язвы, гной, фибрин). Отдельно оценивалось наличие эрозий и язвенных дефектов слизистой оболочки толстой кишки. Тяжесть заболевания определялась путем расчета модифицированного индекса Truelove—Witts, основанного на клинической симптоматике (число дефекаций, наличии крови в стуле, лихорадке), а также лабораторных данных (уровне гемоглобина, скорости оседания эритроцитов).

У всех пациентов в сыворотке крови АНЦА исследовались методом рНИФ с использованием нейтрофилов донора, фиксированных этанолом, с определением основных типов свечения аутоантител с помощью тест-системы фирмы Euroimmun AG, Германия. В качестве диагностического титра пАНЦА (IgG и IgA) рассматривалось обнаружение аутоантител при разведении сыворотки 1:40 и более. Характерные результаты выявления АНЦА представлены на рисунках 1 и 2 (см. 3-ю обложку).

Для подтверждения антигенной специфичности и выявления антител к миелопероксидазе и протеиназе-3 использовался метод иммунофер-

ментного анализа (Euroimmun AG, Германия). В зависимости от титра пАНЦА больные были разделены на две группы. В первую группу были включены 34 пациента (66,7%) с диагностически значимым титром пАНЦА ($> 1:40$), вторую группу составили 17 человек с титром пАНЦА менее $1:40$. Группы исследования были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст пациентов первой группы составил $46,0 \pm 2,63$ лет, второй группы – $39,2 \pm 4,06$ лет. Статистическая обработка цифровых результатов осуществлялась с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Проверка на нормальность осуществлялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова, после чего нормально распределенные данные попарно анализировались с помощью Т-теста. Для анализа групп данных, не удовлетворяющих нормальному распределению, а также количественных данных, использовались критерии Уитни–Манн и хи-квадрат. Выявленные различия рассматривались как достоверные при значении критерия p менее $0,05$.

Результаты

При исследовании обеих групп нами было выявлено, что средняя длительность анамнеза ЯК была дольше среди пациентов с диагностически значимым титром пАНЦА по сравнению с больными второй группы ($p = 0,034$). Кроме того, в первой группе чаще встречались пациенты с длительностью анамнеза заболевания больше 5 лет, $p = 0,016$ (рис. 3).

При расчете индексов, определяющих тяжесть текущего обострения ЯК (Truelove–Witts, Монреальская классификация, Mayo, Rachmile-

witz и др.), обычно учитываются такие характеристики, как частота стула, наличие лихорадки, повышение уровня СОЭ, С-реактивного белка, анемия и некоторые другие. При оценке жалоб и клинической симптоматики нами было выявлено, что у пАНЦА-положительных пациентов средняя частота стула в течение суток была достоверно выше, чем в группе с титром пАНЦА менее $1:40$. Кроме того, пациенты первой группы чаще имели повышенную температуру тела. Различий между двумя группами по интенсивности болевого абдоминального синдрома, наличию примеси крови в стуле, частоте снижения массы тела больных ЯК найдено не было (табл. 1).

Нами было обнаружено, что у пАНЦА-положительных пациентов с ЯК в период обострения заболевания чаще наблюдался лейкоцитоз в крови ($p = 0,045$), при этом средний уровень лейкоцитов достоверно не различался у пациентов обеих групп (рис. 4). Кроме того, пациенты первой группы имели больший уровень тромбоцитов крови, у них чаще развивался тромбоцитоз. Не было выявлено различий по среднему уровню гемоглобина, гематокрита крови и частоте выявления анемии у пациентов обеих групп. При определении общепринятых маркеров системного воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ)) по нашим данным средние значения этих показателей достоверно не различались в двух исследуемых группах. Более того, определение частоты повышения СОЭ и СРБ также не выявило различий между пациентами обеих групп (табл. 2).

Исследование общего белка и его фракций показало, что у пациентов с диагностически значимым титром пАНЦА средний уровень альбуми-

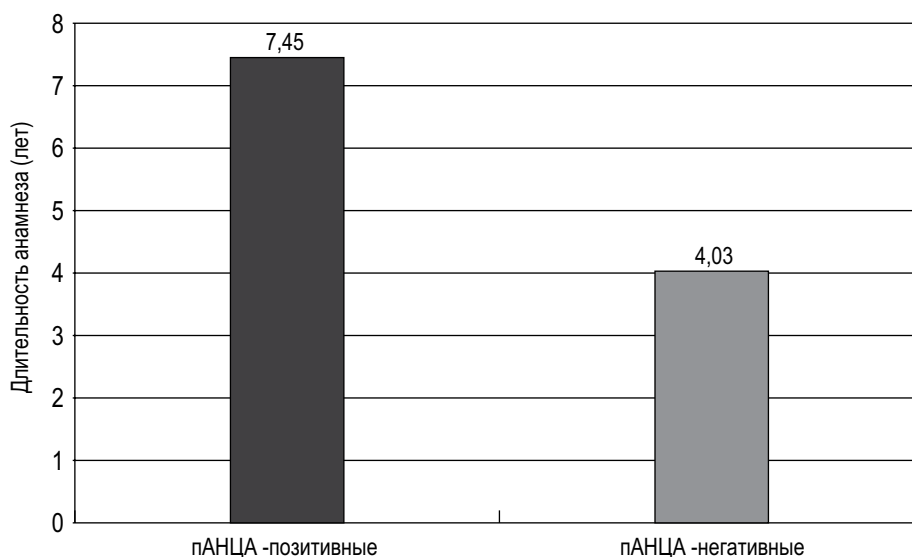


Рисунок 3. Средняя длительность анамнеза ЯК в зависимости от пАНЦА-статуса

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАНЦА-ПОЗИТИВНЫХ И ПАНЦА-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
Средняя частота стула в сутки, раз	6,67±0,62	4,23±0,68	0,008*
Примесь крови в стуле (%):			
- нет	2,9	17,6	0,15
- небольшая	29,4	29,4	1,00
- умеренное количество	29,4	35,3	0,68
- значительная	38,3	17,7	0,07
Боли в животе (%):			
- нет	14,6	23,5	0,47
- слабые	20,6	35,2	0,29
- умеренные	44,1	35,3	0,55
- сильные	20,7	6,0	0,11
Повышение температуры тела (%):			
- нет	44,1	70,5	0,07
- до 37,5 °С	23,5	23,5	1,00
- 37,5-38 °С	26,4	0,06	0,038*
- выше 38 °С	0,06	0	0,16
Снижение массы тела (%):			
- отсутствует	61,7	64,7	0,84
- менее 5% за 3 мес или менее 10% за 6 мес	32,3	35,3	0,84
- более 5% за 3 мес или более 10% за 6 мес	6,0	0	0,16

Примечание. * – различие между группами статистически достоверно.

ТАБЛИЦА 2. ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАНЦА-ПОЗИТИВНЫХ И ПАНЦА-НЕГАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
Средний уровень лейкоцитов крови, × 10 ⁹ /л	9,18±0,51	7,88±0,94	0,24
Средний уровень тромбоцитов крови, × 10 ⁹ /л	396,37±22,77	304,4±19,75	0,008*
Средний уровень гемоглобина крови, г/л	123,72±4,70	126,75±4,09	0,63
Частота снижения гемоглобина крови, %	21,2	18,75	0,27
Средний уровень гематокрита крови, %	35,77±1,43	37,51±1,80	0,45
Частота снижения гематокрита крови, %	62,0	40,0	0,17
Средняя СОЭ, мм/ч	17,16±1,54	17,78±2,51	0,83
Частота повышения СОЭ, %	61,3	71,4	0,51
Средний уровень СРБ крови, г/дл	15,21±3,80	7,88±3,60	0,17
Частота повышения уровня СРБ крови, %	46,1	30,0	0,39
Средний уровень гамма-глобулинов крови, г/л	18,0±1,09	15,9±1,05	0,17
Средний уровень альбуминов крови, г/л	34,42±0,83	37,46±0,86	0,01*
Частота гипоальбуминемии, %	42,4	26,6	0,29

Примечание. * – различие между группами статистически достоверно.

на был ниже, чем в группе ПАНЦА-негативных больных, однако частота гипоальбуминемии и средний уровень гамма-глобулинов достоверно не отличалась в обеих группах.

Среднее значение индекса эндоскопической активности по Rachmilewitz в первой груп-

пе составило 8,23±0,81 балла по сравнению с 6,41±0,78 балла у пациентов с титром ПАНЦА менее 1:40, однако различие не достигало достоверных значений (p = 0,08). При рассмотрении признаков, составляющих индекс, у ПАНЦА-позитивных больных была выявлена большая

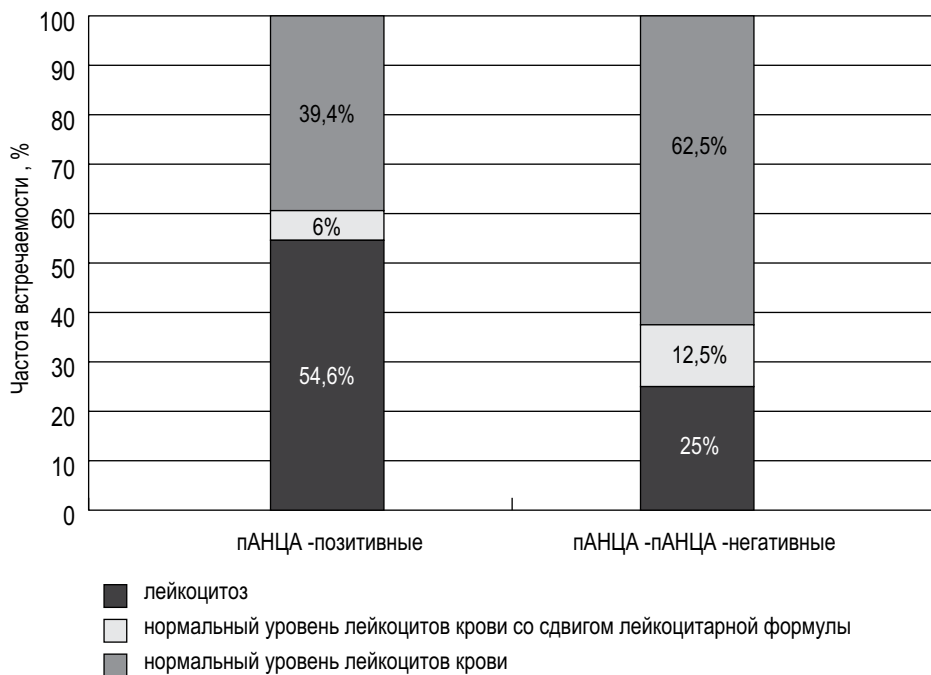


Рисунок 4. Уровень лейкоцитов в крови у пациентов с ЯК в зависимости от pANCA-статуса

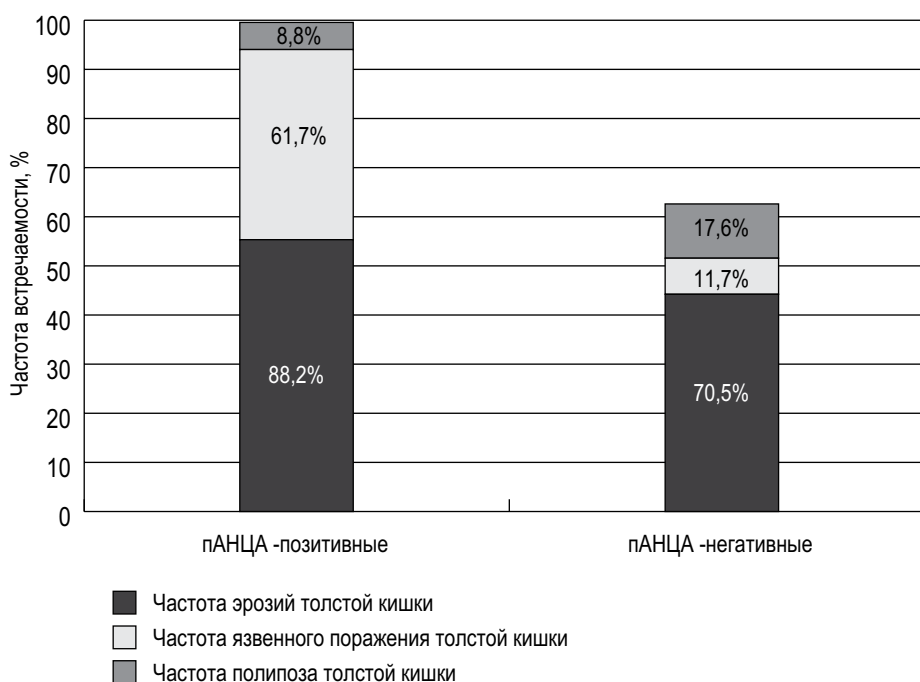


Рисунок 5. Изменение слизистой толстой кишки в зависимости от pANCA-статуса

степень повреждения слизистой оболочки толстой кишки (в среднем в баллах), а также большая частота ее язвенного поражения, $p < 0,001$ (табл. 3, рис. 5).

Нами также была проведена оценка локализации воспалительного процесса в толстой кишке, степени тяжести ЯК, ответ на средства базисной терапии в обеих группах. У больных первой

группы чаще выявлялась тяжелая степень ЯК (по индексу Truelove–Witts). Кроме того, у больных с положительным pANCA-статусом достоверно чаще наблюдалось часто-рецидивирующее течение заболевания. Не было найдено различий в локализации воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, ответе на средства базисной терапии (табл. 4).

ТАБЛИЦА 3. ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ пАНЦА-СТАТУСОМ

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
Среднее значение индекса Rachmilevitz, баллы в том числе (в баллах):	8,23±0,81	6,41±0,78	0,08
- зернистость слизистой толстой кишки;	1,35±0,21	1,17±0,11	0,55
- изменение сосудистого рисунка слизистой толстой кишки;	1,71±0,09	1,29±0,16	0,42
- кровоточивость слизистой оболочки толстой кишки;	2,41±0,12	2,00±0,19	0,39
- повреждение слизистой оболочки толстой кишки (эрозии, гной, фибрин, язвы).	3,0±0,15	1,88±0,08	0,01*

Примечание. * – различие между группами статистически достоверно.

Обсуждение

Впервые антитела к цитоплазме нейтрофилов были обнаружены у больного с быстро прогрессирующим гломерулонефритом [12]. Несколько позднее, в 1985 году, F.J. Van der Woude впервые отметил АНЦА в качестве наиболее специфичного и чувствительного лабораторного маркера гранулематоза Вегенера, что привело к активному изучению этого семейства аутоантител [41].

В качестве антигенов семейства АНЦА выступают ферменты, содержащиеся в азурофильных гранулах нейтрофилов: протеиназа-3, миелопероксидаза, лактоферрин, эластаза, белок ВР1, катепсин G. При использовании реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) определяется два основных типа свечения АНЦА – цитоплазматический (цАНЦА) и перинуклеарный (пАНЦА), кроме того, на ядрах нейтрофилов могут выявляться антинуклеарные антитела и ряд минорных вариантов свечения цитоплазмы [1].

Цитоплазматический тип АНЦА (цАНЦА) получил название благодаря флюоресценции

гранул, локализующихся в цитоплазме клетки между долями ядра лейкоцита [11]. В 90% случаев антигенной мишенью типа свечения цАНЦА является протеиназа-3, в редких случаях выявляют антитела к миелопероксидазе (5%) и белку ВР1 (4 %). Антитела к протеиназе-3 и тип свечения цАНЦА отмечается преимущественно у пациентов с гранулематозом Вегенера.

При выявлении перинуклеарного типа свечения (пАНЦА) наблюдается свечение вокруг ядра лейкоцита, оставляя неокрашенным ядро клетки. Это связано с перераспределением основных антигенов азурофильных гранул цитоплазмы, таких как миелопероксидаза, в результате которого они преципитируют на отрицательно-заряженном ядре клетки. В 50-70% случаев антигеном пАНЦА является миелопероксидаза, однако этот тип свечения может быть обусловлен присутствием антител к другим антигенам цитоплазмы [8]. Антитела с активностью пАНЦА отмечаются при некоторых системных васкулитах и гломерулонефрите, аутоиммунных заболеваниях печени, ревматоидном артрите и системной красной вол-

ТАБЛИЦА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У БОЛЬНЫХ С ДИАГНОСТИЧЕСКИМ ТИТРОМ пАНЦА

Параметр	Группа 1	Группа 2	p
Локализация воспаления в слизистой оболочке толстой кишки, %:			
- дистальный колит	29,4	29,4	1,00
- левосторонний колит	32,3	35,3	0,55
- распространенный колит	38,3	35,3	0,53
Тяжесть обострения ЯК, %:			
- легкая степень	23,5	35,3	0,4
- среднетяжелое обострение	35,2	58,8	0,12
- тяжелое обострение	41,1	5,9	0,001*
Низкий ответ на средства базисной терапии, %:			
- стероидозависимость	20,6	12,5	0,47
- стероидорезистентность	5,8	0	0,16
Частота рецидивирования ЯК, в %:			
- чаще 1 раза в год	39,4	12,5	0,03*
- 1 раз в год	39,4	68,7	0,055
- реже 1 раза в год	21,2	12,5	0,44

Примечание. * – различие между группами статистически достоверно.

чанке [24, 28, 29]. Кроме того, пАНЦА встречаются при воспалительных заболеваниях кишечника, однако не связаны с миелопероксидазой, хотя и имеют тот же тип свечения при проведении РНИФ [26].

У пациентов с ЯК и болезнью Крона (БК) был найден ряд других антигенов-мишеней для пАНЦА в цитоплазматических гранулах нейтрофилов. В ряде работ имеются указания на такие антигены, как лактоферрин, катепсин G, эластаза, каталаза, альфа-энолаза, лизоцим и другие [19, 22]. Особой разновидностью АНЦА, встречающихся при ЯК и, значительно реже, при БК, также можно считать «атипичные» или хАНЦА. При РНИФ их обычно описывают как пАНЦА, т.к. они имеют как выраженное перинуклеарное свечение, так и свечение в цитоплазме клетки [21]. Антигены этих антител четко не охарактеризованы. Предполагается, что значимые антигены для этих антител расположены на внутренней стороне ядерной мембраны. Среди возможных из них рассматривается роль нуклеарного протеина массой 50 кДа, найденного в лейкоцитах [37], и хромосомные негистоновые белки 1 и 2 типа [32].

По данным разных авторов, частота обнаружения пАНЦА у больных ЯК колеблется от 36 до 84% [3, 23]. Большинство исследователей отмечает высокую специфичность этих антител, достигающую 100% [7], что имеет перспективное значение в дифференциальной диагностике между ЯК и БК, поскольку известно, что пАНЦА у пациентов с БК выявляются в 5-25% случаев [4, 9].

Данные о наследственной предрасположенности к продукции пАНЦА противоречивы. Частота обнаружения антител у родственников пациентов с ЯК, не имеющих клинических проявлений каких-либо гастроинтестинальных или системных заболеваний, составляет 15,7-30% [30, 31].

В ходе настоящего исследования нами были изучены некоторые клинические характеристики течения ЯК у пациентов с различным пАНЦА статусом. Так, было выявлено, что больные с диагностически значимым титром пАНЦА в крови имели большую длительность анамнеза заболевания по сравнению с пАНЦА-негативными пациентами. Подобные результаты наблюдались в работе D.S. Bansi и соавторов (1996) [5]. В то же время T. Vergara и соавторы (2007), напротив, отметили наибольшую частоту выявления пАНЦА в крови у пациентов с длительностью ЯК менее 5 лет, связав этот результат с иммуносупрессивным влиянием стероидных препаратов [39]. В отличие от данных, представленных рядом исследователей [13, 34], выявивших преобладание

женского пола среди пАНЦА-позитивных пациентов, нами не было найдено различий по полу и возрасту в исследуемых группах.

Оценка жалоб пациентов показала, что в первой группе отмечалась большая частота стула и частота повышения температуры тела. Это может свидетельствовать о более выраженной активности ЯК у пациентов с диагностически значимым титром пАНЦА. Такое предположение подтверждается данными клинического и биохимического анализов крови. Нами выявлено, что у пАНЦА-позитивных пациентов чаще наблюдался лейкоцитоз, тромбоцитоз, средний уровень тромбоцитов крови был выше, чем у больных второй группы. Другие показатели активности обострения ЯК, такие как СОЭ, уровень СРБ и гамма-глобулинов крови достоверно не различались в обеих группах, что противоречит данным H. Uesugi с соавторами (1998) [38].

Средний уровень альбуминов в крови был выше в группе пАНЦА-позитивных больных, при этом наличие гипоальбуминемии не сочеталось со снижением массы тела пациентов. Возможно, это объясняется тем, что снижение уровня альбуминов обусловлено преимущественно диспротеинемией, развившейся в результате воспалительного процесса, а не связано с недостаточностью питания больных.

У больных с диагностически значимым титром пАНЦА были найдены более выраженные воспалительные изменения в кишечнике. Хотя различия в среднем индексе эндоскопической активности не были достоверными, тем не менее нами выявлена большая частота повреждения слизистой оболочки и обнаружения язвенных дефектов в толстой кишке.

Как и в большинстве опубликованных работ [32-37], нам не удалось выявить связи между наличием пАНЦА в крови и локализацией воспалительного процесса в толстой кишке. Однако по нашим данным у больных с диагностически значимым титром пАНЦА отмечалось более тяжелое течение заболевания. Подобные результаты были получены и X. Liu с соавторами (1999), в работе которых тяжелая степень ЯК выявлена у 52% пациентов [14]. Кроме того, для больных первой группы было более характерно часторецидивирующее течение заболевания, что согласуется с данными ряда авторов [27, 32].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных ЯК с диагностически значимым титром пАНЦА в крови наблюдается более тяжелый вариант заболевания, с большей активностью системного и местного воспаления. Кроме того, эти пациенты имеют более не-

благоприятное течение ЯК, характеризующееся его частыми рецидивами, что, вероятно, связано с большей длительностью и интенсивностью антигенной нагрузки. Наши результаты позволяют предположить, что диагностически значимый титр пАНЦА является маркером неблагоприятного течения ЯК и должен учитываться при определении лечебной тактики у больных с этим заболеванием.

Список литературы

1. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. – СПб.: Человек, 2010. – 272 с.
2. Никулина И.В., Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Румянцев В.Г. Оценка клинико-эпидемиологических показателей воспалительных заболеваний кишечника в Московской области // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 2. – С. 67-71.
3. Abad E., Tural C., Mirapeix E., Cuxart A. Relationship between ANCA and clinical activity in inflammatory bowel disease: variation in prevalence of ANCA and evidence of heterogeneity // *J. Autoimmun.* – 1997. – Vol. 10, N 2. – P. 175-180.
4. Bansi D.S., Chapman R.W., Fleming K.A. Prevalence and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1996. – Vol. 8, N 9. – P. 881-885.
5. Bansi D.S., Fleming K.A., Chapman R.W. Importance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre, and IgG subclass // *Gut.* – 1996. – Vol. 38, N 3. – P. 384-389.
6. Cohavy O., Bruckner D., Gordon L.K., Misra R., Wei B., Eggena M.E. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68, N 3. – P. 1542-1548.
7. Cui M.H., Liu Y.L., Yu W.D., Li X.Y. Diagnostic value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2008. – Vol. 88, N 44. – P. 3116-3119.
8. Falk R.J., Jennette J.C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318, N 25. – P. 1651-1657.
9. Fekih M., Hlima S., Zitouni M., Matri S., Boubaker J., Makni S., Azza F. Interest of serologic markers in inflammatory bowel disease. About 105 cases // *Tunis. Med.* – 2007. – Vol. 85, N 10. – P. 821-828.
10. Gilligan H.M., Bredy B., Brady H.R., Hébert M.J., Slayter H.S. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 184, N 6. – P. 2231-2241.
11. Kallenberg C.G., Brouwer E., Weening J.J., Tervaert J.W. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46, N 1. – P. 1-15.
12. Leatherman J.W., Sibley R.K., Davies S.F. Diffuse intrapulmonary hemorrhage and glomerulonephritis unrelated to anti-glomerular basement membrane antibody // *Am. J. Med.* – 1982. – Vol. 72, N 3. – P. 401-410.
13. Lee J.H., Cheon J.H., Kim E.S., Chung M.J. The prevalence and clinical significance of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody in Korean patients with ulcerative colitis // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – P. 112-118.
14. Liu X., Yu T., Zhao M. The diagnostic significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis // *Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi.* – 1999. – Vol. 38, N 7. – P. 451-454.
15. Loftus E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126, N 6. – P. 1504-1517.
16. Mallolas J., Esteve M., Rius E., Cabr E., Gassull M.A. Antineutrophil antibodies associated with ulcerative colitis interact with the antigen(s) during the process of apoptosis // *Gut.* – 2000. – Vol. 47, N 1. – P. 74-78.
17. Mokrowiecka A., Gasiorowska A., Malecka-Panas E. Assessment of usefulness of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with unspecific inflammatory bowel diseases // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2004. – Vol. 17. – N 1. – P. 22-26.
18. Mokrowiecka A., Gasiorowska A., Malecka-Panas E. pANCA and ASCA in the diagnosis of different subtypes of inflammatory bowel disease // *Hepatogastroenterology.* – 2007. – Vol. 54, N 77. – P. 1443-1448.
19. Mulder A.H., Broekroelofs J., Horst G., Limburg P.C., Nelis G.F., Kallenberg C.G. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease: characterization and clinical correlates // *Clin. Exp. Immunol.* – 1994. – Vol. 95, N 3. – P. 490-497.

20. Osangthamnont C., Manatsathit S., Pongprasopchai S., Viriyataveekul R., Chaihirunkarn S., Leelakusolvong S., Boonyapisit S. Antibodies to neutrophil cytoplasmic in patients with ulcerative colitis and their first-degree relatives in Thailand // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 16, N 8. – P. 866-871.
21. Papp M., Altorjay I., Lakos G., Tumpek J. Evaluation of the combined application of ethanol-fixed and formaldehyde-fixed neutrophil substrates for identifying atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease *Clin. // Vaccine Immunol.* – 2009. – Vol. 16, N 4. – P. 464-470.
22. Peen E., Almer S., Bodemar G. Anti-lactoferrin antibodies and other types of ANCA in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and Crohn's disease // *Gut.* – 1993. – Vol. 34, N 1. – P. 56-62.
23. Preda C.M., Vermeire S., Rutgeerts P., Joosens S., Diculescu M., Marica C., Ciocarlan M., Mirea V., Oproiu A. Prevalence and significance of perinuclear anti-neutrophil antibodies (pANCA) in Romanian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis // *Rom. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 14, N 4. – P. 357-360.
24. Roozendaal C., Milligen W., Haagsma E.B., Horst G. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis: defined specificities may be associated with distinct clinical features // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 105, N 5. – P. 393-399.
25. Rubin G.P., Hungin A.P., Kelly P.J., Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14, N 12. – P. 1553-1559.
26. Rump J.A., Sch Imerich J., Gross V., Roth M. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease // *Immunobiology.* – 1990. – Vol. 181, N 4-5. – P. 406-413.
27. Sandborn W., Landers C., Tremaine W. Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of left-sided ulcerative colitis: results of a pilot study // *Mayo Clin. Proc.* – 1996. – Vol. 71, N 5. – P. 431-436.
28. Saxon A., Shanahan F., Landers C., Ganz T., Targan S. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1990. – Vol. 86, N 2. – P. 202-210.
29. Schnabel A., Csernok E., Isenberg D.A., Mrowka C., Gross W.L. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence, specificities, and clinical significance // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38, N 5. – P. 633-637.
30. Seibold F., Slametschka D., Gregor M., Weber P. Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 107, N 2. – P. 532-536.
31. Shanahan F., Duerr R.H., Rotter J.I., Yang H., Sutherland L.R. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 103, N 2. – P. 456-461.
32. Sobajima J., Ozaki S., Okazaki T. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in ulcerative colitis: anti-cathepsin G and a novel antibody correlate with a refractory type // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 105, N 1. – P. 120-124.
33. Sobajima J., Ozaki S., Osakada F., Uesugi H., Shirakawa H., Yoshida M., Nakao K. Novel autoantigens of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (P-ANCA) in ulcerative colitis: non-histone chromosomal proteins, HMG1 and HMG2 // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol. 107, N 1. – P. 135-140.
34. Solberg I.C., Lygren I., Cvancarova M., Jahnsen J., Stray N., Sauar J. Predictive value of serologic markers in a population-based Norwegian cohort with inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2009. – Vol. 15, N 3. – P. 406-414.
35. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S., Reinisch W. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2008. – Vol. 2, N 1. – P. 1-23.
36. Targan S.R., Landers C.J., Cobb L., MacDermott R.P., Vidrich A. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are spontaneously produced by mucosal B cells of ulcerative colitis patients // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155, N 6. – P. 3262-3267.
37. Terjung B., Spengler U., Sauerbruch T., Worman H. J. "Atypical p-ANCA" in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119, N 2. – P. 310-322.
38. Uesugi H., Ozaki S., Sobajima J. Prevalence and characterization of novel pANCA, antibodies to the high mobility group non-histone chromosomal proteins HMG1 and HMG2, in systemic rheumatic diseases // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25, N 4. – P. 703-709.

39. Vergara T., Cofré P., Cifuentes S., Pulgar U., Puebla C., Velasco S. Presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti *Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) among patients with ulcerative colitis // Rev. Med. Chil. – 2006. – Vol. 134, N 8. – P. 960-964.

40. Yang S.K., Hong W.S., Min Y.I. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-

1997 // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol. 15, N 9. – P. 1037-1042.

41. Woude F.J. Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis // Lancet. – 1985. – Vol. 6, N 2. – P. 8445-8448.

поступила в редакцию 10.09.2010

принята к печати 05.11.2010