



Обзор

Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы)

Кузнецова Д.А.¹ • Лапин С.В.¹ • Щукина О.Б.^{1,2}

Кузнецова Дарья Александровна – канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X> ✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8, Российская Федерация. Тел.: +7 (923) 497 21 10. E-mail: lariwar@mail.ru

Лапин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: svlapin@gmail.ru

Щукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины)¹; руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника². E-mail: burmao@gmail.com

Диагностика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) основана на комбинации клинических, эндоскопических, гистологических, лучевых и лабораторных методов исследования. Однако традиционные методы не всегда обладают достаточной информативностью в диагностике ВЗК, особенно в случаях неклассифицируемого колита, что обуславливает необходимость расширения стандартных диагностических подходов. В настоящее время активно ведется поиск неинвазивных серологических маркеров для ранней и дифференциальной диагностики ВЗК, а также оценки активности и прогноза течения болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК). Среди показателей, вызывающих наибольший интерес, выделяют антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (англ. anti-*Saccharomyces cerevisiae*, ASCA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (англ. antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA), аутоантитела к бокаловидным клеткам кишечника (англ. goblet cells antibodies, GAB) и ацинарным клеткам поджелудочной железы (англ. pancreatic autoantibodies, PAB). Целью настоящего обзора стала оценка диагностической и прогностической значимости ASCA, ANCA, GAB, PAB при БК и ЯК.

В статье приведены обобщенные данные о роли вышеуказанных антител в нарушениях механизма иммунологической толерантности к кишечной микрофлоре и проницаемости кишечника при ВЗК. Обсуждаются результаты исследований ассоциаций ASCA с осложненным фенотипом БК, ответом на генно-инженерную биологическую терапию,

а также необходимостью хирургических вмешательств. Представлены данные о связи ANCA с риском прогрессирования левостороннего ЯК до распространенного (тотального) поражения толстой кишки, резистентного к проведению гормональной терапии, а антител к ДНК-лактоферриновым комплексам и протеиназе 3 – с первичным склерозирующим холангитом. Отмечено, что PAB могут выступать в качестве прогностического маркера илеоколита, перианальных поражений, внекишечных проявлений и осложненного течения БК, а GAB – предиктора тотального ЯК с хроническим постоянным течением. Подчеркивается высокая информативность комбинированного определения ASCA, ANCA, GAB и PAB по сравнению с изолированным выявлением аутоантител при проведении дифференциальной диагностики и прогнозирования БК и ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, аутоантитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, *Saccharomyces cerevisiae*, бокаловидные клетки, гликопротеин 2, CUZD1

Для цитирования: Кузнецова ДА, Лапин СВ, Щукина ОБ. Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2020;48(6):364–74. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-061.

Поступила 19.08.2020; доработана 14.11.2020; принята к публикации 17.11.2020; опубликована онлайн 27.11.2020

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация

² СПбГУЗ «Городская клиническая больница № 31»; 197110, г. Санкт-Петербург, пр-т Динамо, 3, Российская Федерация



Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) – занимают особое место в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в связи с агрессивным течением, высокой частотой рецидивов, тяжелыми осложнениями и, как следствие, неблагоприятным прогнозом и инвалидизацией больных [1]. Однозначные диагностические критерии БК и ЯК по-прежнему отсутствуют, диагноз устанавливается на основании комбинации результатов клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических методов обследования. При этом использование традиционных диагностических подходов не всегда позволяет подтвердить или исключить одно из заболеваний: в 15% новых случаев ВЗК изначально устанавливается диагноз неклассифицируемого колита, а почти у 14% пациентов с течением времени происходит смена первоначального диагноза ЯК на БК и наоборот [2]. Кроме того, разнообразие фенотипических проявлений, наличие внекишечных поражений, тяжелых осложнений, сопряженных с повторным оперативным вмешательством, и различный ответ на проводимую терапию определяют трудности прогнозирования клинического течения и эффективности лечения ВЗК. В этой ситуации возникает потребность в использовании дополнительных диагностических тестов, включая серологические маркеры, которые могли бы выявлять группы людей с высоким риском развития ВЗК, дифференцировать БК и ЯК, а также индивидуально прогнозировать течение уже имеющегося заболевания, что помогло бы в ряде случаев оптимизировать базисную терапию.

Для ВЗК характерно появление нескольких типов антител с различной антигенной специфичностью, в том числе антимикробных антител и аутоантител. Помимо наиболее изученных антинейтрофильных цитоплазматических антител (англ. antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) и антител к *Saccharomyces cerevisiae* (англ. anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, ASCA) в серологической диагностике БК и ЯК используют аутоантитела к бокаловидным клеткам кишечника (англ. goblet cells antibodies, GAB) и панкреатические аутоантитела (англ. pancreatic autoantibodies, PAB) [3, 4]. Остается нерешенным практический вопрос – как наиболее эффективно применять эти серологические маркеры для ранней и дифференциальной диагностики, а также индивидуального долгосрочного прогнозирования клинических исходов БК и ЯК. В связи с этим целью настоящего обзора стал анализ существующих

данных по оценке клинико-диагностической и прогностической значимости ASCA, ANCA, GAB и PAB при ВЗК.

Антитела к *Saccharomyces cerevisiae*

Антитела к *S. cerevisiae* (ASCA) классов IgA и IgG относятся к семейству антигликановых антител. Гликаны представляют собой молекулы, несущие гликозидную связь, к ним относятся моно-, олиго- и полисахариды, которые служат преобладающими поверхностными компонентами эритроцитов, иммунных клеток и микроорганизмов, включая бактерии и дрожжи. Обладая структурно-модулирующими свойствами, гликаны участвуют в защите белка от протеолиза, межклеточных взаимодействиях, молекулярном распознавании гликансвязывающими белками, а также поддержании барьерной функции кишечника [5]. Антигенной мишенью ASCA становятся олигоманнозные эпитопы клеточной стенки пекарских дрожжей *S. cerevisiae*. Механизм появления ASCA при ВЗК по-прежнему неясен, однако маннозоиндуцированный иммунологический ответ может объясняться перекрестной реакцией с дрожжевым грибом *Candida albicans* [6, 7]. Для обнаружения ASCA в большинстве случаев применяется метод иммуноферментного анализа (ИФА), реже – реакции непрямой иммунофлуоресценции (нРИФ) или иммуноблоттинг [8]. Поскольку точная структура эпитопов антител против *S. cerevisiae* еще не установлена, в качестве источника антигена в ИФА используются очищенные и разрушенные *S. cerevisiae* (Inova Diagnostics, США), олигопептидоманнаны из клеточной стенки дрожжей (Prometheus Laboratories, США) или манноза (Medipan, Германия) [9, 10], что может определять некоторые различия в интерпретации результатов обнаружения ASCA.

Индукция ASCA и других антигликановых антител, включая антимагнобиозидные (АМСА), антиламинариозидные (АЛСА), антихитобиозидные (АССА), антиламинариновые (Anti-L) и антихитиновые (Anti-C), была установлена при разных аутоиммунных заболеваниях: ВЗК, первичном билиарном холангите (ПБХ), первичном склерозирующем холангите (ПСХ) и целиакии [11–13]. В частности, АМСА, АЛСА, АССА, несмотря на то что их встречаемость у пациентов с БК составляет не более 20%, отмечаются преимущественно при начале заболевания в раннем возрасте, при его осложненном течении и в ситуациях, когда необходимо проведение хирургического лечения [14]. Высокие уровни АМСА и АЛСА сочетались с вовлечением в процесс тонкой кишки



при БК, Anti-L – с илеоколитом, Anti-C – с пенетрирующим фенотипом и перианальным поражением [15]. Серопозитивность по АССА и Anti-L была связана со стероидозависимостью при БК, а сочетанное обнаружение ASCA, АМСА, АССА в концентрациях более 63 Ед/мл, 77 Ед/мл и 50 Ед/мл соответственно ассоциировалось с высоким риском развития тяжелого обострения БК, при содержании АМСА и АССА более 52 Ед/мл и 25 Ед/мл соответственно – тяжелой атаки ЯК [16].

Частота обнаружения ASCA классов IgA и/или IgG у пациентов с БК составляет 39–70%, с ЯК – 10–15%, у родственников пациентов с ВЗК – 20–25% и у здоровых людей – 1–2% [4, 17]. Кроме того, ASCA встречается у 53% пациентов с ПСХ, 18,9% – с ПБХ, а также у 55,8% пациентов с целиакией, не придерживающихся безглютеновой диеты [11–13, 18].

Всемирная организация здравоохранения и международные консенсусы ECCO-ESGAR в отношении клинической значимости ASCA при ВЗК допускают использование антител для подтверждения диагноза БК, но не при проведении дифференциальной диагностики БК толстой кишки и ЯК [19, 20]. Вместе с тем, согласно результатам метаанализа A. Kaul и соавт., было отмечено, что показатели диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС) с 95% доверительным интервалом (ДИ) ASCA у пациентов с БК/ЯК составляют 56,6% (95% ДИ 51,9–61,3) и 88,1% (95% ДИ 85,8–90,0), у пациентов с БК/другими заболеваниями ЖКТ (синдром раздраженного кишечника, дивертикулит, инфекционный, псевдомембранозный и ишемический колиты) – 52,8% (95% ДИ 44,4–61,1) и 90,9% (95% ДИ 77,2–96,7), у пациентов с БК/контрольной группы (без клинических признаков ВЗК) – 53% (95% ДИ 44,6–61,3) и 90,9% (95% ДИ 75,6–104,7) соответственно [21]. Эти данные указывают на то, что при ограниченной чувствительности ASCA является высокоспецифичным маркером БК, использование которого может быть полезным при проведении дифференциальной диагностики между БК и ЯК и другими воспалительными заболеваниями кишечника, а также служить дополнительным подтверждающим тестом в диагностике БК.

Отдельного внимания заслуживают возможности использования ASCA в прогнозировании тяжести течения и выборе адекватной тактики лечения БК. В исследовании E. Israeli и соавт. ASCA были обнаружены у 31% пациентов за 36 месяцев до установления клинического диагноза БК [22]. При этом на протяжении всего

течения БК концентрация ASCA была стабильна и не зависела от приема сульфаниламидных и гормональных препаратов или хирургического лечения [23, 24]. Однако M. Ferrante и соавт. установили, что содержание антител увеличивалось в зависимости от продолжительности заболевания – при длительности до 3 лет значения составили 44 Ед/мл, более 15 лет – 91 Ед/мл [14].

Повышенное содержание ASCA IgG и IgA классов равноценно в отношении диагностической и прогностической значимости при БК. У серопозитивных по ASCA классов IgA и/или IgG пациентов с БК отмечался ранний (до 40 лет) дебют, прогрессирующее течение, поражение подвздошной кишки и развитие осложненных (пенетрирующая и стенозирующая) форм заболевания [25–27]. Вместе с тем пациенты, положительные по ASCA класса IgG, в 83,9% случаев имели илеит, в 61,1% – илеоколит и в 50% – локализацию БК в верхних отделах ЖКТ ($p < 0,05$) [28, 29], тогда как при классе IgA в 45,3% случаев регистрировались перианальные поражения ($p < 0,001$) [28].

P.L. Lakatos и соавт. показали, что выявление ASCA у пациентов с БК служило прогностическим маркером потребности в лечении стероидами в течение первых 30 дней, а азатиоприном – 3 лет с момента установления диагноза [30]. Выявлено наличие ассоциации ASCA класса IgG с неэффективностью тиопуринов и отсутствием клинической ремиссии БК [27]. Серопозитивные по ASCA пациенты с БК с вероятностью 70% имели необходимость в раннем проведении анти-ФНО-терапии по сравнению с серонегативными пациентами [31].

Положительные по ASCA класса IgG пациенты, получающие анти-ФНО-терапию (инфликсимаб и адалимумаб), показали более низкую частоту обострений БК по сравнению с серонегативными пациентами (отношение шансов 0,12; 95% ДИ 0,02–0,93; $p < 0,05$) [32]. Вместе с тем обнаружение ASCA, особенно класса IgA, служило независимым предиктором необходимости проведения хирургического лечения в течение 5 лет после установления диагноза и послеоперационного рецидива БК [13, 23, 33].

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Антитела к цитоплазме нейтрофилов представляют собой группу аутоантител, в основном класса IgG, против антигенов, локализованных в азурофильных и специфических гранулах нейтрофилов и моноцитов. При выявлении ANCA методом нРИФ в зависимости



от присутствующих аутоантител микроскопически определяется несколько типов свечения нейтрофилов: цитоплазматический (англ. cytoplasmic ANCA, cANCA), перинуклеарный (англ. perinuclear ANCA, pANCA), а также так называемый атипичный вариант свечения, или xANCA. Основной антигенной мишенью cANCA выступает протеиназа 3 (PR3), pANCA – миелопероксидаза, классические высокоспецифичные маркеры ANCA-ассоциированных васкулитов. Атипичный паттерн свечения xANCA определяется различными антигенами нейтрофильных гранул, включая эластазу, катепсин G, лактоферрин, лизоцим, бактерицидный, увеличивающий проницаемость белок (BPI), азурозидин, и отмечается у пациентов с аутоиммунным гепатитом (50%), ПСХ (40%), ПБХ (5%), ревматоидным артритом (5–10%) и ВЗК [34, 35].

Механизм появления ANCA при ВЗК может быть обусловлен перекрестной реактивностью антигенов кишечной микрофлоры с нейтрофильными антигенами человека. Белки анаэробных бактерий *Bacteroides caccae* (100 кДа) и *Escherichia coli* (OmpC) были идентифицированы O. Cohavy и соавт. в качестве перекрестно-реактивных эпитопов ANCA для колит-индуцированного Т-клеточного иммунного ответа [36]. При этом ANCA могут связываться с ядерными антигенами нейтрофилов, подвергшихся апоптозу, комплекс которых служит сильным иммуногенным материалом и способен усиливать воспалительный ответ при ВЗК [36, 37].

Впервые xANCA класса IgG у пациентов с ЯК были обнаружены в 1990 г. двумя независимыми друг от друга группами исследователей из Калифорнийского и Фрайбургского университетов, которые сообщили о встречаемости аутоантител в 84 и 59% случаев соответственно [38, 39]. У больных БК позитивные титры xANCA составляют 10–20%, среди пациентов с ВЗК в сочетании с ПСХ они достигают 50–85% [34].

Серопозитивность по xANCA ассоциирована с клиническими параметрами ВЗК. Показано, что положительные по xANCA пациенты с ВЗК имели более молодой возраст на момент установления диагноза ($29,2 \pm 11,8$ года) по сравнению с серонегативными пациентами ($43,5 \pm 15,3$ года) [40]. Оказалось, что серопозитивные по xANCA пациенты с ЯК имели высокую вероятность левостороннего поражения кишечника, а также тяжелого, прогрессирующего и часто рецидивирующего течения заболевания [37, 41]. Пациенты с диагностическим титром xANCA имели большую длительность заболевания, большую частоту стула

и гипертермии. Кроме того, у них чаще встречался тромбоцитоз, лейкоцитоз и гипоальбуминемия [37]. В калифорнийском исследовании выявление данных аутоантител было предложено в качестве маркера вовлечения толстой кишки в воспалительный процесс при БК, а также ЯК-подобного фенотипа БК [42]. Однако в других работах не удалось обнаружить клинические различия между серопозитивными и серонегативными по xANCA пациентами с ЯК и БК [43, 44].

Не меньший интерес представляют результаты исследований относительно ассоциации ANCA с прогнозированием ответа на терапию ВЗК. Серопозитивные по xANCA пациенты имели высокий риск развития левостороннего, рефрактерного к сульфаниламидной и гормональной терапии ЯК, служащего показанием к проведению хирургического лечения [45]. Отрицательный статус xANCA у пациентов с ЯК был независимым предиктором раннего клинического ответа на инфликсимаб, однако не влиял на достижение ремиссии заболевания [46]. Вместе с тем, в отличие от ANCA-ассоциированных васкулитов, титры аутоантител при ЯК были стабильны на всем протяжении заболевания и не зависели от эффективности медикаментозного и хирургического лечения, что не позволяет использовать ANCA для мониторинга и прогнозирования воспалительной активности заболевания [34].

Сегодня все больше внимания уделяется установлению и оценке клинко-диагностической значимости антигенов xANCA при ВЗК, среди которых наиболее распространены и изучены ДНК-лактоферриновые комплексы, PR3 и катепсин G. Лактоферрин – железосвязывающий белок, локализованный в цитоплазматических гранулах полиморфноядерных нейтрофилов, который оказывает выраженное бактериостатическое действие, обладает способностью предотвращать активацию комплемента и образование гидроксил-радикалов, а также служит неспецифическим противовоспалительным фактором защиты слизистых оболочек, в том числе кишечника. Молекулы лактоферрина, связанные с ДНК, характеризуются высокой конформационной устойчивостью, что при идентификации антигенных мишеней xANCA обуславливает высокую специфичность определения аутоантител к ДНК-лактоферриновым комплексам [47]. Частота обнаружения этих аутоантител у пациентов с ЯК составляет 72%, БК – 6,3%, ПСХ – 22% и у здоровых людей – 2% [47, 48]. При этом у пациентов с ЯК в сочетании с ПСХ частота встречаемости антител к ДНК-лактоферриновым комплексам



составляет 29% [48], что позволяет использовать их в качестве возможного диагностического и прогностического маркера внекишечных проявлений ЯК.

Согласно результатам исследований J. Schulte-Pelkum и соавт., М.Р. Horn и соавт., антитела к PR3, ассоциированные с xANCA, служат высокоспецифичным маркером ЯК (ДЧ 58%, ДС 93%) [35, 49, 50]. Частота встречаемости PR3-xANCA у пациентов с ЯК составила 31–39%, БК – 1,9–6%, целиакией – 2%, у здоровых людей – 1,5–2% [50, 51]. Высокие титры PR3-xANCA прямо коррелировали с тяжелой степенью атаки ЯК согласно индексу Мейо [51]. Данные антитела чаще (в 58,3% случаев) встречались у пациентов с более короткой продолжительностью заболевания (0–3 года) по сравнению с пациентами с длительностью заболевания 17–20 лет (22,7%, $p=0,0001$), а также значительно чаще определялись у пациентов с тотальным ЯК (37,3%) по сравнению с левосторонним поражением (20,6%, $p=0,01$) и проктитом (15,4%, $p=0,04$) [50]. Важно отметить: PR3-xANCA были обнаружены у 48,1% пациентов с сочетанием БК и ПСХ и 40,5% – ЯК и ПСХ [52], что позволяет рассматривать эти аутоантитела при атипичном паттерне свечения ANCA в качестве маркера вероятного развития ПСХ при ВЗК.

Антитела против катепсина G были обнаружены у 40,6% пациентов с активным ЯК, и их частота была значительно выше у пациентов с тяжелым колитом по данным эндоскопии. Кроме того, антитела к катепсину G встречались у 35% пациентов с ПСХ, из которых у 80% был диагностирован ВЗК [53]. Вместе с тем некоторые результаты исследований показывают отсутствие корреляций аутоантител к ДНК-лактоферриновым комплексам, PR3, катепсину G, ВР1 и эластазе с клиническими признаками ВЗК [43, 54].

В пересмотренных Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN) диагностических критериях (критерии Порту) ВЗК у детей и подростков указано, что комбинированное тестирование на ASCA и xANCA может выполняться в нетипичных случаях ВЗК для проведения дифференциальной диагностики БК, ЯК и неклассифицируемого колита [55]. При оценке диагностической эффективности изолированного определения xANCA у пациентов с ВЗК установлено, что показатели ДЧ и ДС у пациентов с ЯК/БК варьируют в пределах 50–71 и 75–98% соответственно, сочетанного обнаружения xANCA⁺/ASCA⁻ – 42–58

и 81–100% соответственно и ASCA⁺/xANCA⁻ у пациентов с БК/ЯК – 46–64 и 92–99% соответственно [56]. Из этого следует, что комплексное определение ASCA и xANCA позволяет повысить предсказательную ценность обоих тестов в диагностике БК и ЯК, особенно в тех случаях, когда диагноз не может быть установлен с помощью традиционных клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования.

Антитела к экзокринной части поджелудочной железы

Панкреатические аутоантитела (РАВ) классов IgA и IgG направлены к цитоплазме ацинарных клеток экзокринной части поджелудочной железы или глобулярным структурам панкреатических протоков [57, 58]. Основной антигенной мишенью РАВ выступает гликопротеин 2 (англ. glycoprotein 2, GP2) – мембранный белок зимогенных гранул ацинарных клеток поджелудочной железы, также экспрессируемый микроскладчатыми клетками фолликул-ассоциированного эпителия Пейеровых бляшек. Обладая высокой структурной гомологией с белком Тамма – Хорсфалла (почечный гликопротеин, уромодулин, основной компонент гиалиновых цилиндров в моче), GP2 выполняет антибактериальную, противовоспалительную и иммуномодулирующую функции в просвете кишечника [59]. Дополнительным антигеном РАВ служит zona pellucida-подобный белок (ZP), содержащий домен 1 (CUZD1) – гликозилированный мембранный протеин ацинарных секреторных гранул поджелудочной железы, матки и яичников, который выполняет протективную роль при повреждении кишечника за счет полимеризации ZP-доменов, агрегации бактерий и предотвращения их адгезии к клеткам слизистой оболочки кишечника [60].

С помощью метода нРИФ выделяются два основных типа свечения РАВ – ретикулогранулярное цитоплазматическое окрашивание срезов тканей поджелудочной железы человека, которое строго коррелирует с присутствием аутоантител к CUZD1, и внеклеточное каплеобразное (англ. droplet-like pattern) – GP2 [8]. Детекция РАВ может выполняться на трансфицированной GP2 и CUZD1 клеточной линии НЕК 293, полученной из эмбриональных почек человека методом нРИФ, а также с использованием ИФА. Появление аутоантител к GP2 и CUZD1, как подчеркивали D.P. Bogdanos и соавт., свидетельствует о наличии патологического иммунного ответа слизистой оболочки кишечника на нарушение количества и состава кишечной микробиоты, что может



приводить к повышению проницаемости кишечного барьера, развитию хронического воспаления и, как следствие, ВЗК [57].

Частота выявления антител к GP2 у пациентов с БК составила 27–42%, ЯК – 0–5%, целиакией – 13%, аутоиммунным панкреатитом и у здоровых людей – 5% [60]. Антитела к CUZD1 были обнаружены у 12–26% пациентов с БК, 1–11% с ЯК, 19% с целиакией и у 0–6% здоровых людей [61–63]. Показатели ДЧ обнаружения PAB у пациентов с БК/контрольной группы составили 42% (95% ДИ 33–46), ДС – 90% (95% ДИ 85–93), антител против GP2 – 24% (95% ДИ 18–32) и 96% (95% ДИ 93–97) и CUZD1 – 38% (95% ДИ 32–45) и 92% (95% ДИ 87–95) соответственно [61, 64]. Эти данные подтверждают, что при низкой чувствительности PAB служат высокоспецифичными маркерами в диагностике БК. Кроме того, как показало недавнее исследование S. Zhang и соавт., обнаружение PAB обладает большей информативностью по сравнению с ASCA при проведении дифференциальной диагностики БК с кишечным туберкулезом и интестинальной формой болезни Бехчета [65].

Выявление PAB коррелирует с фенотипическими особенностями БК. Антитела к GP2 ассоциированы с ранним дебютом заболевания, стриктурирующим и пенетрирующим фенотипом, илеоколитом, перианальным поражением, умеренной или тяжелой эндоскопической активностью и наличием внекишечных проявлений БК в виде ПСХ и идиопатического хронического панкреатита [61, 62, 66]. Положительные по аутоантителам к GP2 класса IgA пациенты с БК имели высокий риск проведения хирургической резекции, тогда как в послеоперационном периоде присутствие данных антител не было предиктором рецидива и последующего оперативного лечения БК. Серопозитивность по антителам к CUZD1 указывала на колит, перианальное поражение и кожные внекишечные проявления БК [62]. Вместе с тем титры аутоантител к GP2 и CUZD1 не были связаны с клинической активностью и эффективностью терапии БК и оставались стабильными на протяжении заболевания [61].

Антитела к бокаловидным клеткам кишечника

Бокаловидные клетки кишечника представляют собой секреторные эпителиальные клетки тонкой и толстой кишок, продуцирующие гликопротеиновые и мембраносвязанные муцины (MUC1, MUC2, MUC3, MUC17), трефоилловые пептиды

(TFF), резистиноподобную молекулу β (RELM β) и Fc- γ -связывающий белок (FCGBP), которые служат основными компонентами слизи, необходимой для увлажнения слизистой оболочки кишечника, продвижения химуса и нормального пристеночного пищеварения [67]. Бокаловидные клетки могут выступать в качестве основной антигенной мишени при развитии аутовоспалительных заболеваний кишечника. Индукция антител к бокаловидным клеткам кишечника (GAB) при ВЗК связана с дефектом муцинового слоя вследствие уменьшения размеров бокаловидных клеток и/или снижением продукции слизи, нарушением проницаемости слизистой кишечника и повышенной бактериальной адгезией к поверхностному эпителию [68].

Основной метод обнаружения GAB – нРИФ на аутопсийных срезах кишечника человека и обезьяны. Наибольшей чувствительностью обладают нРИФ на клетках аденокарциномы кишечника человека HT29-18-N2, позволяющая точно дифференцировать муцинпродуцирующие бокаловидные клетки кишечника, а также ИФА с использованием растворимых и мембраносвязанных муцинов, полученных из макроскопически нормальных участков слизистой оболочки кишечника пациентов с ЯК [8].

Частота выявления GAB класса IgG у пациентов с ЯК составляет 15–46,6%, БК – 1,4–33%, аутоиммунной энтеропатией – 28,4%, аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа – 9,3% и у здоровых людей – 2% [56]. У родственников первой линии пациентов с ВЗК данные аутоантитела могут быть обнаружены в 20% случаев [69]. Вариабельность распространенности GAB у пациентов с ВЗК обусловлена различием методов детекции этих аутоантител, а именно источником антигенного субстрата и его подготовкой.

К настоящему времени накоплено недостаточное количество данных об ассоциациях GAB с клиническими параметрами ЯК. В единичных исследованиях было показано, что серопозитивность по GAB связана с хроническим постоянным течением ЯК, а также в 66,7% случаев с тотальным поражением кишечника (против 10,7 и 10% с левосторонней локализацией и проктитом соответственно) [70, 71]. При этом достоверно значимых ассоциаций обнаружения данных аутоантител с тяжестью атаки, эндоскопической активностью, эффективностью медикаментозной терапии и необходимостью проведения хирургического лечения ЯК установлено не было, что ограничивает использование GAB в оценке и прогнозировании клинических параметров ЯК [72, 73].



Клинико-лабораторные ассоциации серологических маркеров при воспалительных заболеваниях кишечника

| Показатель | БК | | ЯК | |
|------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| | ASCA | PAB (GP2) | ANCA | GAB |
| Частота, % | 39–70 | 27–42 | 59–84 | 39–46,4 |
| Локализация | L1, L3, L4 | L3 | E2 | E3 |
| | Перианальные поражения | | | |
| Клиническое течение | Прогрессирующее | Нет | Прогрессирующее, часто рецидивирующее | Хроническое постоянное |
| Фенотип | B2, B3 | | ЯК-подобный фенотип БК | – |
| Внекишечные проявления | Нет | Первичный склерозирующий холангит | | Нет |
| Гормональная терапия | Ранняя потребность | Нет | Резистентность | Нет |
| Азатиоприн | Ранняя потребность | Нет | | |
| Инфликсимаб | Ранняя потребность, эффективный ответ | Нет | Эффективный ответ у ANCA-пациентов | Нет |
| Хирургическое лечение | Ранняя потребность | | | Нет |

ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies) – антитела к *Saccharomyces cerevisiae*, B2 – стриктурирующая форма болезни крона (БК), B3 – пенетрирующая форма БК, E2 – левосторонняя локализация язвенного колита (ЯК), E3 – распространенное (тотальное) поражение ЯК, GAB (goblet cells antibodies) – антитела к бокаловидным клеткам кишечника, GP2 (glycoprotein 2) – гликопротеин 2, L1 – терминальный илеит, L3 – илеоколит, L4 – поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, PAB (pancreatic autoantibodies) – панкреатические аутоантитела

При анализе диагностической информативности GAB было установлено, что показатели ДЧ и ДС изолированного выявления аутоантител у пациентов с ЯК и у контрольной группы без клинических признаков ВЗК составили 46 и 100% соответственно, у пациентов с ЯК и БК – 46 и 98% соответственно, при этом сочетанное обнаружение GAB и xANCA при негативном результате определения PAB значительно (до 82%) увеличивало ДЧ комбинированного тестирования ($p < 0,05$) [73]. Следовательно, можно констатировать, что определение GAB при ВЗК информативно в случае использования наиболее специфичной методики выявления данных аутоантител и обладает большей предсказательной ценностью в диагностике ЯК и дифференциальной диагностике ЯК и БК при комбинации с другими серологическими маркерами.

Данные о диагностической ценности ASCA, ANCA, GAB и PAB при ВЗК обобщены в таблице.

Заключение

Серопозитивность по ASCA, ANCA, PAB и GAB у пациентов с ВЗК, а также ассоциации этих антител с клиническими признаками, выбором

лечения и прогнозом клинических исходов БК и ЯК варьируют в опубликованных исследованиях. Различия могут быть связаны с неоднородностью исследований с точки зрения дизайна, методологических подходов обнаружения аутоантител, а также с популяционными особенностями генетики иммунного ответа при ВЗК. Традиционный диагностический подход, основанный на результатах клинических, эндоскопических и лабораторно-инструментальных методов обследования, как правило, позволяет установить диагноз БК и ЯК, оценить активность и эффективность терапии ВЗК, тогда как определение ASCA, ANCA, PAB и GAB, при их низкой чувствительности и высокой специфичности, имеет ограниченное применение для установления первоначального диагноза ВЗК, но обладает дополнительной ценностью при проведении дифференциальной диагностики БК и ЯК в случаях неклассифицируемого колита. В то же время, согласно растущим свидетельствам связи между величиной иммунной реактивности и конкретными фенотипами БК и ЯК, использование серологических маркеров может быть значимым при индивидуальном прогнозировании клинического



течения для выбора оптимальной лечебной тактики при ВЗК. Выявление ASCA и PAB может быть перспективным при выделении подгрупп пациентов с БК, имеющих высокий риск развития осложненного течения заболевания, перианальных поражений, а также необходимости проведения хирургического лечения, ANCA – при оценке риска прогрессирования левостороннего ЯК, резистентного к гормональной терапии, потребности в колпроктэктомии, ЯК-подобного фенотипа БК. Определение антител к ДНК-лактоферриновым комплексам и PR3, ассоциированным с xANCA,

а также PAB может быть полезным при прогнозировании развития внекишечных проявлений БК и ЯК, а именно ПСХ. И наконец, определение ASCA и ANCA служит дополнительным маркером необходимости проведения ранней генно-инженерной биологической терапии ВЗК. Вместе с тем, несмотря на высокий потенциал ASCA, ANCA, PAB и GAB в диагностике и индивидуальном прогнозировании БК и ЯК, возможности профилирования аутоантител при ВЗК в клинической практике еще ждут своего изучения в рамках многоцентровых исследований. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Д.А. Кузнецова – концепция и дизайн статьи, сбор и анализ литературы по базам данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста; С.В. Лапин – концепция и дизайн статьи, редактирование текста; О.Б. Щукина – редактирование и утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

- Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–22. doi: 10.25122/jml-2018-0075.
- Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, Beukers R, Ouwendijk RJ, Quispel R, van Tilburg AJ, Tang TJ, Smalbraak H, Bruin KF, Lindenburg F, Peyrin-Biroulet L, van der Woude CJ; Dutch Delta IBD Group. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2215–22. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182961626.
- Lerner A. Autoantibody Profile in Inflammatory Bowel Disease. In: Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME, editors. *Autoantibodies*. 3rd ed. Elsevier; 2014. p. 419–24.
- Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, Yamasaki H, Kuwaki K, Yoshioka S, Yamauchi R, Fukunaga S, Torimura T. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1304–10. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1304.
- Baum LG, Cobb BA. The direct and indirect effects of glycans on immune function. *Glycobiology*. 2017;27(7):619–24. doi: 10.1093/glycob/cwx036.
- Sendid B, Colombel JF, Jacquinet PM, Faille C, Fruit J, Cortot A, Lucidarme D, Camus D, Poulain D. Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996;3(2):219–26.
- Standaert-Vitse A, Jouault T, Vandewalle P, Mille C, Seddik M, Sendid B, Mallet JM, Colombel JF, Poulain D. Candida albicans is an immunogen for anti-Saccharomyces cerevisiae antibody markers of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1764–75. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.009.
- Conrad K, Schöblier W, Hiepe F, Fritzler MJ. Autoantibodies in Organ Specific Autoimmune Diseases – A Diagnostic Reference: Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity. 2nd ed. Pabst, Wolfgang Science; 2017.
- Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, Groenen P, Vlietinck R, Rutgeerts P. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120(4):827–33. doi: 10.1053/gast.2001.22546.
- Klebl FH, Bataille F, Hofstädter F, Herfarth H, Schölmerich J, Rogler G. Optimising the diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae-antibodies (ASCA) in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 2004;19(4):319–24. doi: 10.1007/s00384-003-0557-1.
- Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, Liu Z. 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.
- Hu C, Deng C, Zhang S, Song G, Li L, Li X, Wang L, Zhang F, Li Y. Clinical significance and prevalence of anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in Chinese patients with primary bili-
- ary cirrhosis. *Clin Exp Med*. 2013;13(4):245–50. doi: 10.1007/s10238-012-0207-4.
- Kotze LM, Nisihara RM, Utiyama SR, Kotze PG, Theiss PM, Olandoski M. Antibodies anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) do not differentiate Crohn's disease from celiac disease. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(3):242–5. doi: 10.1590/s0004-28032010000300006.
- Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M, Pierik M, Joossens S, Dotan N, Norman GL, Altstock RT, Van Steen K, Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. 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.
- Rieder F, Schleder S, Wolf A, Dirmeier A, Strauch U, Obermeier F, Lopez R, Spector L, Fire E, Yarden J, Rogler G, Dotan N, Klebl F. 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.
- Paul S, Boschetti G, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Del Tedesco E, Bonneau J, Presles E, Mounsef F, Clavel L, Genin C, Flourié B, Phelip JM, Nancey S, Roblin X. Association of Anti-glycan Antibodies and Inflammatory Bowel Disease Course. *J Crohns Colitis*. 2015;9(6):445–51. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv063.
- Kamm F, Strauch U, Degenhardt F, Lopez R, Kunst C, Rogler G, Franke A, Klebl F, Rieders F. Serum anti-glycan-antibodies in relatives of patients with inflammatory bowel disease.



- PLoS One. 2018;13(3):e0194222. doi: 10.1371/journal.pone.0194222. Erratum in: PLoS One. 2018;13(9):e0203709.
18. Sakly W, Jeddi M, Ghedira I. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2008;53(7):1983–7. doi: 10.1007/s10620-007-0092-y.
19. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Garry R, Goh KL, Hamid S, Khan AG, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A; Review Team. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(10):803–18. doi: 10.1097/MCG.0000000000000660.
20. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144–64. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.
21. Kaul A, Hutfless S, Liu L, Bayless TM, Marohn MR, Li X. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1872–84. doi: 10.1002/ibd.22862.
22. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, Shoenfeld Y. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54(9):1232–6. doi: 10.1136/gut.2004.060228.
23. Forcione DG, Rosen MJ, Kisiel JB, Sands BE. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease. *Gut*. 2004;53(8):1117–22. doi: 10.1136/gut.2003.030734.
24. Müller S, Styner M, Seibold-Schmid B, Flogerzi B, Mähler M, Konrad A, Seibold F. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody titers are stable over time in Crohn's patients and are not inducible in murine models of colitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11(44):6988–94. doi: 10.3748/wjg.v11.i44.6988.
25. Huang L, Zhang J, Qiao Q, Gao M, Cao Q. Clinical significance of anti-saccharomyces cerevisiae antibody in Crohn's disease: a single-center study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(11):11978–83.
26. Papp M, Altortjay I, Dotan N, Palatka K, Foldi I, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Norman GL, Szamosi T, Papp J; Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL. 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(3):665–81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01652.x.
27. Щукина ОБ. Дифференциально-диагностические и прогностические критерии клинических форм болезни Крона [автореферат диссертации]. СПб.; 2017. 37 с. [Shchukina OB. [Differential diagnostic and prognostic criteria of clinical forms of Crohn's disease: extended abstract of PhD dissertation]. Saint Petersburg; 2017. 37 p. Russian.]
28. Kaur M, Panikkath D, Yan X, Liu Z, Berel D, Li D, Vasiliaskas EA, Ippoliti A, Dubinsky M, Shih DQ, Melmed GY, Haritunians T, Fleshner P, Targan SR, McGovern DP. Perianal Crohn's Disease is Associated with Distal Colonic Disease, Strictureing Disease Behavior, IBD-Associated Serologies and Genetic Variation in the JAK-STAT Pathway. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(4):862–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000705.
29. Wang ZZ, Shi K, Peng J. Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Biomed Rep*. 2017;6(4):401–10. doi: 10.3892/br.2017.860.
30. Lakatos PL, Sipeki N, Kovacs G, Palyu E, Norman GL, Shums Z, Golovics PA, Lovasz BD, Antal-Szalmas P, Papp M. Risk Matrix for Prediction of Disease Progression in a Referral Cohort of Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):891–8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv127.
31. Olbjørn C, Cvancarova Småstuen M, This-Evensen E, Nakstad B, Vatn MH, Perminow G. Serological markers in diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease and as predictors for early tumor necrosis factor blocker therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):414–9. doi: 10.1080/00365521.2016.1259653.
32. Chandrakumar A, Georgy M, Agarwal P, 't Jong GW, El-Matary W. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):82–7. doi: 10.1097/MPG.0000000000002311.
33. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, Colombel JF, Hanauer SB, Rycroft B. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):348–54.e17. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.001.
34. Kyriakidi KS, Tsianos VE, Karvounis E, Christodoulou DK, Katsanos KH, Tsianos EV. Neutrophil anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody proteins: bactericidal increasing protein, lactoferrin, cathepsin, and elastase as serological markers of inflammatory bowel and other diseases. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(3):258–67. doi: 10.20524/aog.2016.0028.
35. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, López Hoyos M, Lakos G, Buchner C, Musset L, Miyara M, Stinton L, Mahler M. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res*. 2014;2014:185416. doi: 10.1155/2014/185416.
36. Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, Targan SR, Braun J. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun*. 2000;68(3):1542–8. doi: 10.1128/iai.68.3.1542-1548.2000.
37. Харитонов АГ, Кондрашина ЭА, Барановский АЮ, Булгакова ТВ, Лапин СВ, Тотолян АА. Антитела к цитоплазме нейтрофилов как маркер неблагоприятного течения неспецифического язвенного колита. Медицинская иммунология. 2010;12(6):537–46. doi: 10.15789/1563-0625-2010-6-537-546. [Kharonov AG, Kondrashina EA, Baranovsky AYU, Bulgakova TV, Lapin SV, Totolian AA. [Antibodies to the cytoplasm of neutrophils: a marker of unfavorable clinical course in non-specific ulcerative colitis]. *Medical Immunology (Russia)*. 2010;12(6):537–46. Russian. doi: 10.15789/1563-0625-2010-6-537-546.]
38. 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;86(2):202–10. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80067-3.
39. Rump JA, Schölmerich J, Gross V, Roth M, Helfesrieder R, Rautmann A, Lüdemann J, Gross WL, Peter HH. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiology*. 1990;181(4–5):406–13. doi: 10.1016/S0171-2985(11)80509-7.
40. Abu-Freha N, Badarna W, Sigal-Batikoff I, Abu Tailakh M, Etzion O, Elkrinawi J, Segal A, Mushkalo A, Fich A. ASCA and ANCA among Bedouin Arabs with inflammatory bowel disease, the frequency and phenotype correlation. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):153. doi: 10.1186/s12876-018-0884-x.
41. Papp M, Norman GL, Altortjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol*. 2007;13(14):2028–36. doi: 10.3748/wjg.v13.i14.2028.
42. Vasiliaskas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, Rotter JI, Vidrich A, Targan SR. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1810–9. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8964407.



43. Lee WI, Subramaniam K, Hawkins CA, Randall KL. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease. *Pathology*. 2019;51(6):634–9. doi: 10.1016/j.pathol.2019.07.002.
44. Yamamoto-Furusho JK, Takahashi-Monroy T, Vergara-Fernandez O, Reyes E, Uscanga L. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-anca) in chronic ulcerative colitis: experience in a Mexican institution. *World J Gastroenterol*. 2006;12(21):3406–9. doi: 10.3748/wjg.v12.i21.3406.
45. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, Targan SR. Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of left-sided ulcerative colitis: results of a pilot study. *Mayo Clin Proc*. 1996;71(5):431–6. doi: 10.4065/71.5.431.
46. Jürgens M, Laubender RP, Hartl F, Weidinger M, Seiderer J, Wagner J, Wetzel M, Beigel F, Pfenning S, Stallhofer J, Schnitzler F, Tillack C, Lohse P, Göke B, Glas J, Ochsenkühn T, Brand S. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(8):1811–9. doi: 10.1038/ajg.2010.95.
47. Teegen B, Niemann S, Probst C, Schlumberger W, Stöcker W, Komorowski L. DNA-bound lactoferrin is the major target for antineutrophil perinuclear cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1173:161–5. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04752.x.
48. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol*. 2000;32(5):734–41. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80241-x.
49. Horn MP, Peter AM, Righini Grunder F, Leichte AB, Spalinger J, Schibli S, Sokollik C. PR3-ANCA and panel diagnostics in pediatric inflammatory bowel disease to distinguish ulcerative colitis from Crohn's disease. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208974. doi: 10.1371/journal.pone.0208974.
50. Mahler M, Bogdanos DP, Pavlidis P, Fritzier MJ, Csernok E, Damoiseaux J, Bentow C, Shums Z, Forbes A, Norman GL. PR3-ANCA: a promising biomarker for ulcerative colitis with extensive disease. *Clin Chim Acta*. 2013;424:267–73. doi: 10.1016/j.cca.2013.06.005.
51. Takedatsu H, Mitsuyama K, Fukunaga S, Yoshioka S, Yamauchi R, Mori A, Yamasaki H, Kuwaki K, Sakisaka H, Sakisaka S, Torimura T. Diagnostic and clinical role of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(9):1603–7. doi: 10.1111/jgh.14140.
52. Stinton LM, Bentow C, Mahler M, Norman GL, Eksteen B, Mason AL, Kaplan GG, Lindkvist B, Hirschfield GM, Milkiewicz P, Cheung A, Jansen HL, Fritzier MJ. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). *PLoS One*. 2014;9(11):e112877. doi: 10.1371/journal.pone.0112877.
53. Koch TR. P-ANCA for ulcerative colitis management – hype or hope? *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):485. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05488.x.
54. Ooi CJ, Lim BL, Cheong WK, Ling AE, Ng HS. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) in patients with inflammatory bowel disease show no correlation with proteinase 3, lactoferrin, myeloperoxidase, elastase, cathepsin G and lysozyme: a Singapore study. *Ann Acad Med Singap*. 2000;29(6):704–7.
55. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, Kolho KL, Veres G, Russell RK, Paerregaard A, Buderus S, Greer ML, Dias JA, Veereman-Wauters G, Lionetti P, Sladek M, Martin de Carpi J, Staiano A, Ruemmele FM, Wilson DC; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795–806. doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
56. Kuna AT. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):28–42. doi: 10.11613/bm.2013.006.
57. Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Smyk DS, Roggenbuck D, Reinhold D, Forbes A, Laass MW, Conrad K. Diagnostic value, clinical utility and pathologic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):143–8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.004.
58. Roggenbuck D, Vermeire S, Hoffman I, Reinhold D, Schierack P, Goihl A, von Arnim U, De Hertogh G, Polymeros D, Bogdanos DP, Bossuyt X. Evidence of Crohn's disease-related anti-glycoprotein 2 antibodies in patients with celiac disease. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(9):1349–57. doi: 10.1515/cclm-2014-0238.
59. Somma V, Ababneh H, Ababneh A, Gatti S, Romagnoli V, Bendia E, Conrad K, Bogdanos DP, Roggenbuck D, Ciarrocchi G. The Novel Crohn's Disease Marker Anti-GP2 Antibody Is Associated with Ileocolonic Location of Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:683824. doi: 10.1155/2013/683824.
60. Klebl FH, Bataille F, Huy C, Hofstädter F, Schölmerich J, Rogler G. Association of antibodies to exocrine pancreas with subtypes of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):73–7. doi: 10.1097/00042737-200501000-00015.
61. Pavlidis P, Komorowski L, Teegen B, Liaskos C, Koutsoumpas AL, Smyk DS, Perricone C, Mytilinaou MG, Stocker W, Forbes A, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical significance of Crohn's disease-specific pancreatic anti-GP2 and anti-CUZD1 antibodies. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):249–56. doi: 10.1515/cclm-2015-0376.
62. Papp M, Sipeki N, Tornai T, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Roggenbuck D, Fechner K, Stöcker W, Antal-Szalmas P, Veres G, Lakatos PL. Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1]. *J Crohns Colitis*. 2015;9(8):659–68. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv087.
63. Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumppek J, Sipka S, Udvardy M, Dinnya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M; Hungarian IBD Study Group. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(3):365–74. doi: 10.1002/ibd.20778.
64. Deng C, Li W, Li J, Zhang S, Li Y. Diagnostic value of the antiglycoprotein-2 antibody for Crohn's disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(6):e014843. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014843.
65. Zhang S, Luo J, Wu Z, Roggenbuck D, Schierack P, Reinhold D, Li J, Zeng X, Zhang F, Qian J, Li Y. Antibodies against glycoprotein 2 display diagnostic advantages over ASCA in distinguishing CD from intestinal tuberculosis and intestinal Behçet's disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9(2):e133. doi: 10.1038/ctg.2018.1.
66. Degenhardt F, Dirmeier A, Lopez R, Lang S, Kunst C, Roggenbuck D, Reinhold D, Szymczak S, Rogler G, Klebl F, Franke A, Rieder F. Serologic Anti-GP2 Antibodies Are Associated with Genetic Polymorphisms, Fibrostenosis, and Need for Surgical Resection in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(11):2648–57. doi: 10.1097/MIB.0000000000000936.
67. Kim YS, Ho SB. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(5):319–30. doi: 10.1007/s11894-010-0131-2.
68. Alomair A, Alswayeh A, Alhazmi A, Alshamari A, Alsaaffar S, Falamarzi A, Alothman M, Rames L, Alkhathami M, Alhamidah A. Intestinal inflammation markers in inflammatory bowel disease. *Int J Community Med Public Health*. 2018;5(3):829–33. doi: 10.18203/2394-6040.ijcmph20180401.
69. Folwaczny C, Noehl N, Tschöp K, Endres SP, Heldwein W, Loeschke K, Fricke H. Goblet cell autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-de-



gree relatives. *Gastroenterology*. 1997;113(1): 101–6. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70085-4.

70. Hibi T, Ohara M, Kobayashi K, Brown WR, Toda K, Takaishi H, Hosoda Y, Hayashi A, Iwao Y, Watanabe M, et al. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoprecipitation studies on anti-goblet cell antibody using a mucin producing cell line in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35(2): 224–30. doi: 10.1136/gut.35.2.224.

71. Ye Y, Zhang L, Hu T, Chen W, Pang Z. Prospective value of serologic antibodies in Chinese patients with inflammation bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(5):4860–9.

72. Kovacs M, Lakatos PL, Papp M, Jacobsen S, Nemes E, Polgar M, Solyom E, Bodi P, Horvath A, Muller KE, Molnar K, Szabo D, Cseh A, Dezsofi A, Arato A, Veres G. Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflam-

matory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(4):429–35. doi: 10.1097/MPG.0b013e318256b516.

73. Homsak E, Micetic-Turk D, Bozic B. Autoantibodies pANCA, GAB and PAB in inflammatory bowel disease: prevalence, characteristics and diagnostic value. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122 Suppl 2:19–25. doi: 10.1007/s00508-010-1344-y.

The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review)

D.A. Kuznetsova¹ • S.V. Lapin¹ • O.B. Shchukina^{1,2}

The diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) is based on a combination of clinical, endoscopic, histological, radiological and laboratory methods. However, conventional diagnostic methods are not always sufficiently informative in IBD, especially in the case of unclassified colitis, which necessitates the extension of standard diagnostic approaches. Currently, there is an actively search for non-invasive serological markers for early and differential diagnosis of IBD and for the assessment of activity and prognosis of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Among the most interesting serological markers are anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), goblet cells antibodies (GAB) and pancreatic autoantibodies (PAB).

The aim of this review is to assess the diagnostic and prognostic significance of ASCA, ANCA, GAB, PAB in CD and UC.

The paper presents the summary of the data on the role of ASCA, ANCA, GAB and PAB in abnormalities of the immunological tolerance mechanisms to intestinal microflora and intestinal permeability in IBD. We discuss the results of the studies on the associations of ASCA with a complicated CD phenotype, its response to genetically engineered biological therapies, and the need for surgical intervention. The article describes the data on the association of ANCA to the risk of

progression of left-sided UC to widespread (total) colon lesions resistant to hormonal therapy, and that of antibodies to DNA-lactoferrin complexes and proteinase 3 to primary sclerosing cholangitis.

It has been noted that PAB may be a prognostic marker for ileocolitis, perianal lesions, extraintestinal manifestations and complicated CD, and GAB a predictor of total UC with chronic persistent course. It should be emphasized that combined determination of ASCA, ANCA, GAB and PAB is highly informative, compared to the isolated detection of autoantibodies, for the differential diagnosis and prognosis of CD and UC.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, autoantibodies, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, *Saccharomyces cerevisiae*, goblet cells, glycoprotein 2, CUZD1

For citation: Kuznetsova DA, Lapin SV, Shchukina OB. The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review). *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(6):364–74. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-061.

Received 19 August 2020; revised 14 November 2020; accepted 17 November 2020; published online 27 November 2020

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contributions

D.A. Kuznetsova, the paper concept and design, literature search and analysis, analysis and interpretation of the study results, text writing; S.V. Lapin, the paper concept and design, text editing; O.B. Shchukina, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors made their significant contributions to the research and preparation of the article, have read and approved the final version before submission.

Daria A. Kuznetsova – MD, PhD, Pathologist, Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>

✉ 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel.: +7 (923) 497 21 10. E-mail: lariwar@mail.ru

Sergey V. Lapin – MD, PhD, Head of Laboratory of Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center of Molecular Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>. E-mail: svlapin@mail.ru

Oksana B. Shchukina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Family Medicine¹; Head of Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases². E-mail: burmao@gmail.com

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

²Municipal Clinical Hospital No. 31; 3 Dinamo prospekt, Saint Petersburg, 197110, Russian Federation