



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Александрова Е. Н., Новиков А. А., Кулакова П. И., Кольцова Е. Н., Савенкова Н. А.,
Волнухин Е. В., Ковшик А. Н., Лукина Г. В.

<https://elibrary.ru/aqusfg>

АНТИТЕЛА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА, ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», 111123, Москва, Россия

Анкилозирующий спондилит (АС) - хроническое иммуновоспалительное заболевание из группы спондилоартритов, при котором часто наблюдаются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Аутоантитела и антимикробные антитела применяют в качестве дополнительных неинвазивных диагностических маркеров ВЗК.

Цель исследования – определить уровни и частоту выявления антител, ассоциированных с ВЗК, в сыворотках больных АС. **Материал и методы.** Исследованы сыворотки 44 здоровых доноров (ЗД) и 51 больных АС: 40 мужчин, 11 женщин в возрасте 44,0 (34,0–49,0) лет с длительностью заболевания 12,0 (5,0–20,0) лет. У 22% больных АС диагностированы ВЗК. Атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (пАНЦА) определяли методом ИРИФ, IgG/IgA антитела к *S. cerevisiae* (ASCA), IgG/IgA антитела (АТ) к гликопротеину 2 (GP2), IgG АТ к катепсину G, лактоферрину, эластазе и бактерицидному белку, повышающему проницаемость (BPI) - с помощью ИФА.

Результаты. Больные АС с ВЗК отличались более высокой сывороточной концентрацией АТ к катепсину G и частотой обнаружения атипичных пАНЦА (36,0%) и АТ к BPI (36,0%), чем пациенты с АС без ВЗК (4,8% и 8,0%) ($p < 0,05$). Относительно здоровых лиц, увеличение концентрации IgG АТ к GP2 наблюдалось при АС без ВЗК ($p < 0,05$), частота выявления атипичных пАНЦА и IgA АТ к GP2 – при АС с ВЗК (36,0% и 27,0% vs 0%, $p < 0,05$). Больные АС без и с ВЗК имели более высокие уровни IgA ASCA, IgA АТ к GP2, АТ к эластазе по сравнению с группой ЗД ($p < 0,05$). АТ к эластазе при АС без ВЗК и АС с ВЗК встречались чаще, чем у ЗД (23,0% и 33,0% vs 0%, $p < 0,05$).

Заключение. Выявление при АС без ВЗК антител, ассоциированных с ВЗК, указывает на сходные механизмы патологической активации иммунного ответа у больных АС и ВЗК и возможность использования данных биомаркеров для прогнозирования развития субклинического воспаления кишечника.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; воспалительные заболевания кишечника; антитела к *S. cerevisiae* (ASCA); атипичные перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (пАНЦА); антитела к гликопротеину 2 (GP2); антитела к катепсину G, лактоферрину, эластазе, бактерицидному белку, повышающему проницаемость (BPI)

Для цитирования: Александрова Е.Н., Новиков А.А., Кулакова П.И., Кольцова Е.Н., Савенкова Н.А., Волнухин Е.В., Ковшик А.Н., Лукина Г.В. Антитела, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника, при анкилозирующем спондилите. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (2): 112-118.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-2-112-118>

EDN: AQU5FG

Для корреспонденции: Александрова Елена Николаевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией клинической иммунологии; e-mail: aleksandrovaen2015@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 07.10.2024

Принята к печати 14.10.2024

Опубликовано 25.01.2025

Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Kulakova P.I., Koltsova E.N., Savenkova N.A., Volnukhin E.V., Kovschik A.N., Lukina G.V.

ANTIBODIES ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic immune-inflammatory disease from the group of spondyloarthritis, which is often accompanied by inflammatory bowel disease (IBD). Autoantibodies and antimicrobial antibodies are used as additional non-invasive diagnostic markers of IBD.

Objectives. The aim of the study was to determine the levels and frequency of detection of IBD-associated antibodies in the sera of patients with AS.

Material and methods. The sera of 44 healthy donors (HD) and 51 patients with AS were studied: 40 men, 11 women aged 44.0 (34.0–49.0) years with a disease duration of 12.0 (5.0–20.0) years. IBD was diagnosed in 22% of patients with AS. Atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) were determined by IIF, IgG/IgA antibodies to *S. cerevisiae* (ASCA), IgG/IgA antibodies (AB) to glycoprotein 2 (GP2), IgG AB to cathepsin G, lactoferrin, elastase and bactericidal permeability-increasing protein (BPI) - by ELISA.

Results. Patients with AS with IBD had a higher serum concentration of AB to cathepsin G and the frequency of detection of atypical pANCA (36.0%) and AB to BPI (36.0%) than patients with AS without IBD (4.8% and 8.0%) ($p < 0.05$). In comparison with HD, an increase in the concentration of IgG AT to GP2 was observed in AS without IBD ($p < 0.05$), the frequency of detection of atypical pANCA and IgA AB to GP2 - in AS with IBD (36.0% and 27.0% vs 0%, $p < 0.05$). Patients with AS without and with IBD had higher levels of IgA ASCA, IgA AT to GP2, AT to elastase compared to HD ($p < 0.05$). In AS without IBD and AS with IBD, the occurrence of AB to elastase was higher than for HD (23.0% and 33.0% vs 0%, $p < 0.05$).

Conclusion. The detection of IBD-associated antibodies in AS without IBD indicates similar mechanisms of pathological activation of the immune response in patients with AS and IBD and the possibility of using these biomarkers to predict the development of subclinical intestinal inflammation.

Key words: ankylosing spondylitis; inflammatory bowel diseases; antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA); atypical perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA); antibodies to glycoprotein 2 (GP2); antibodies to cathepsin G, lactoferrin, elastase, bactericidal permeability-increasing protein (BPI)

For citation: Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Kulakova P.I., Koltsova E.N., Savenkova N.A., Volnukhin E.V., Kovschik A.N., Lukina G.V. Antibodies associated with inflammatory bowel diseases in ankylosing spondylitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (2): 112-118 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-2-112-118>

EDN: AQUFG

For correspondence: Aleksandrova Elena Nikolaevna; Dr. Sci. Med., head of the laboratory of clinical immunology; e-mail: aleksandrovaen2015@yandex.ru

Information about authors:

Aleksandrova E.N., <https://orcid.org/0000-0003-4074-5907>;

Novikov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-2738-2956>;

Kulakova P.I., <https://orcid.org/0000-0003-3747-9644>;

Koltsova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-5202-4878>;

Savenkova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-9677-6334>;

Volnukhin E.V., <https://orcid.org/0000-0001-6360-4264>;

Kovschik A.N., <https://orcid.org/0000-0002-6608-5460>;

Lukina G.V., <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 07.10.2024

Accepted 14.10.2024

Published 25.01.2025

Анкилозирующий спондилит (АС) - хроническое иммуновоспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СПА), характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с частым вовлечением в патологический процесс энтезов и периферических суставов. Прогрессирование АС связано с пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования позвоночника и суставов [1]. Распространённость АС составляет 0,2-1,1%. Наряду с поражением опорно-двигательного аппарата, при АС нередко наблюдается патология других органов и систем (воспалительные заболевания кишечника - ВЗК, увеиты, нарушения проводимости сердца, аортит). Наиболее частыми внесуставными проявлениями АС служат ВЗК (болезнь Крона - БК, язвенный колит - ЯК) - иммуноопосредованные болезни пищеварительного тракта неизвестной этиологии, отличающиеся воспалительно-деструктивным поражением стенки кишки и хроническим рецидивирующим течением с развитием системных и внекишечных осложнений [2]. При АС встречаемость ВЗК составляет 6-14%, однако у 50-65% пациентов с АС имеет место субклиническое (гистологически подтверждённое) воспаление кишечника [3, 4]. СПА, включая АС, относятся к наиболее частым внекишечным проявлениям ВЗК и могут предшествовать, сопутствовать или развиваться уже после диагностики ВЗК. По данным мета-анализа, при ВЗК

частота обнаружения АС составляет 3%, но рентгенологические признаки сакроилеита, как симптоматического, так и субклинического, регистрируются у 50% пациентов [4,5]. Общие механизмы иммунопатогенеза АС и ВЗК включают генетические факторы риска (гены *DRB1 0103*, *HLA-B27*, *HLA-B35*, *HLA-B44*, *CARD15/NOD2*, *IL-23R*, *IL-12B*, *STAT3*, *CARD9*); дисрегуляцию микробиома кишечника с миграцией активированных Т-клеток и макрофагов из кишечного эпителия в синовиальную ткань; повышение продукции молекул адгезии (Е-кадгерин, $\alpha E\beta 7$ интегрин), провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α - TNF- α , интерлейкинов - IL-17, IL-23), макрофагального протеина CD₁₆₃, сигнального белка и активатора транскрипции STAT3 [4, 6-8]. Выделены кандидатные диагностические и прогностические биомаркеры АС, ассоциированного с ВЗК, в том числе, генетические полиморфизмы (HLA-B27, ген аминопептидазы эндоплазматического ретикулума 1 - *ERAP1/rs26653*, гены рецептора IL-23 - *IL-23R*, бета рецептора лимфотоксина - LTBR, рецептора TNF - TNFRSF1A, *CARD15/NOD2*), маркеры воспаления (сывороточный и фекальный кальпротектин), маркеры метаболизма костной и хрящевой ткани (хрящевой гликопротеин-39 - YKL-40), антитела (перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела - пАНЦА, антитела к *Saccharomyces cerevisiae* - ASCA, порообразующему белку OmpC наружной мембраны *Escherichia coli*, бактериальному

флагеллину CBir1, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду - АЦЦП, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину - АМЦВ [4]. Значительное внимание исследователей привлекает изучение при АС антител, ассоциированных с ВЗК.

Цель исследования - определить уровни и частоту выявления антител, ассоциированных с ВЗК, в сыворотках больных АС.

Материал и методы. Исследованы сыворотки 51 пациента с достоверным диагнозом АС (в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями 1984 года) [9]: 40 мужчин, 11 женщин в возрасте 44,0 (34,0-49,0) лет с длительностью заболевания 12,0 (5,0-20,0) лет; высокой активностью болезни (Батский индекс активности АС - BASDAI - 5,3; 4,5-6,4; индекс активности АС с использованием СОЭ - ASDAS СОЭ - 3,6; 3,0-4,4; индекс активности АС с использованием С-реактивного белка - СРБ - ASDAS СРБ - 3,7; 2,8-4,5). Позитивность по HLA-B27 составляла 40%. У 22% больных АС диагностированы ВЗК (БК и ЯК). Больные наблюдались в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ с 2018 по 2022 год. В контрольную группу вошли 44 здоровых донора (ЗД), сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на исследование.

Атипичные пАНЦА класса IgG определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на нейтрофилах человека, фиксированных этанолом и формальдегидом с помощью набора реагентов «ImmuGlo COMVI anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c+pANCA) IFA Kit» («Immco Diagnostics», США) и визуальной оценки образцов флюоресценции при использовании микроскопа «AXIOSKOP 40» («Zeiss», Германия). Позитивные результаты измерения пАНЦА соответствовали титрам $\geq 1/20$. IgG/IgA ASCA, IgG/IgA антитела (АТ) к гликопротеину 2 (АТ к GP2), антитела к таргетным антигенам атипичных пАНЦА - гранулярным цитоплазматическим белкам нейтрофилов (IgG АТ

к катепсину G, лактоферрину, эластазе, бактерицидно-му белку, повышающему проницаемость - ВР1) исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов «ASCA IgG/IgA», «Anti-Cathepsin G», «Anti-Lactoferrin», «Anti-Elastase», «Anti-BPI» («ORGENTEC», ФРГ), «Anti-GP2 IgG/IgA» («MEDIPAN», ФРГ) согласно инструкциям фирм-изготовителей на микропланшетном ридере «Sunrise» («Tecan», Австрия). Верхние пределы референсных интервалов (ВПРИ) при определении IgG/IgA ASCA, IgA АТ к GP2, IgG АТ к катепсину G, лактоферрину, эластазе и ВР1 составляли 10,0 ЕД/мл, IgG АТ к GP2 - 15 ЕД/мл.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы Statistica 12.0, включая методы параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (ИР) 25-75 перцентилей. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Уровни антител, ассоциированных с ВЗК, в сыворотках больных АС без ВЗК, АС с ВЗК и у ЗД представлены в табл.1. Как следует из таблицы, больные АС без ВЗК и АС с ВЗК имели более высокие уровни IgA ASCA, IgA aGP2 и IgG антител к эластазе, чем ЗД ($p < 0,05$). Увеличение концентрации IgG АТ к GP2 относительно ЗД наблюдалось только у больных АС без ВЗК ($p < 0,05$). Концентрация IgG АТ к катепсину G выше при АС с ВЗК по сравнению с АС без ВЗК ($p < 0,05$). Достоверных различий в сывороточных уровнях IgG ASCA, IgG АТ к лактоферрину и IgG АТ к ВР1 между больными АС и ЗД не обнаружено ($p > 0,05$).

Частота обнаружения антител, ассоциированных с ВЗК, в сыворотках больных АС без ВЗК, АС с ВЗК и ЗД представлена в табл. 2, из которой следует, что при АС без ВЗК и АС с ВЗК АТ к эластазе (23,0% и 33,0%) встречались чаще, чем у ЗД (0%) ($p < 0,05$). IgA АТ к GP2 наиболее часто выявлялись среди больных

Таблица 1

Уровни антител, ассоциированных с ВЗК, в сыворотках больных АС без ВЗК, АС с ВЗК и ЗД (Me, ИР 25-75 перцентилей)

Антитела (ЕД/мл)	Группы обследованных		
	АС без ВЗК	АС с ВЗК	ЗД
IgG ASCA	6,6(4,9-10,8) n=38	8,1(4,3-11,7) n=11	4,4(2,1-8,0) n=14
IgA ASCA	4,5(2,6-6,4)* n=39	4,9(3,7-7,3)** n=11	1,9(0,6-2,6)*** n=16
IgG АТ к GP2	2,1(1,4-6,0)' n=39	2,3(1,4-7,0) n=11	1,3(0,9-3,6)' n=17
IgA АТ к GP2	1,2(0,8-5,5)# n=39	1,2(0,9-11,8)## n=11	0,7(0,6-1,3)### n=17
IgG АТ к катепсину G	0,4(0,3-0,6)§.§§ n=38	0,8(0,5-1,0)§§ n=10	0,6(0,6-0,9)§ n=17
IgG АТ к лактоферрину	1,4(1,1-1,7) n=39	2,0(1,1-2,5) n=11	1,8(1,5-2,1) n=17
IgG АТ к эластазе	8,2(5,9-9,9)° n=39	9,1(8,5-10,5)°°° n=9	5,6(4,7-8,3)°°°° n=17
IgG АТ к ВР1	4,3(3,2-5,3) n=38	5,7(3,5-23,4) n=11	3,6(3,9-5,3) n=17

Примечание. Достоверность различий в уровнях антител: IgA ASCA (* - $p=0,0008$ между больными АС без ВЗК и ЗД, ** - $p=0,001$ между больными АС с ВЗК и ЗД); IgG АТ к GP2 (' - $p=0,03$ между больными АС без ВЗК и ЗД); IgA АТ к GP2 (# - $p=0,007$ между больными АС без ВЗК и ЗД, ## - $p=0,02$ между больными АС с ВЗК и ЗД); IgG АТ к катепсину G (§ - $p=0,02$ между больными АС без ВЗК и ЗД, §§ - $p=0,02$ между больными АС без ВЗК и АС с ВЗК); IgG АТ к эластазе (° - $p=0,01$ между больными АС без ВЗК и ЗД, °°° - $p=0,003$ между больными АС с ВЗК и ЗД). n – число обследованных больных АС и ЗД.

АС с ВЗК (27,0% vs 0% у ЗД, $p < 0,05$). Больные АС с ВЗК имели более высокую частоту обнаружения атипичных пАНЦА (36,0%) и АТ к ВРІ (36,0%) по сравнению с группой больных АС без ВЗК (4,8% и 8,0%)

и ЗД (0% и 0%), соответственно ($p < 0,05$). Встречаемость IgA/IgG ASCA, IgG АТ к GP2, АТ к катепсину G и лактоферрину при АС с и без ВЗК не отличалась от таковой у ЗД.

Таблица 2

Частота обнаружения антител, ассоциированных с ВЗК, в сыворотках больных АС без ВЗК, АС с ВЗК и ЗД

Антитела	АС без ВЗК; n (%)	АС с ВЗК; n (%)	ЗД; n (%)
Атипичные пАНЦА	2/40 (4,8) [#]	4/11 (36,0) ^{#,##}	0/44 (0) ^{##}
IgG ASCA	11/38 (28,9)	4/11 (36,0)	2/14 (14,0)
IgA ASCA	3/39 (7,7)	2/11 (18,0)	1/16 (6,0)
IgG АТ к GP2	3/39 (7,7)	1/11 (9,0)	0/17 (0)
IgA АТ к GP2	6/39 (16,4)	3/11 (27,0) [*]	0/17 (0) [*]
IgG АТ к катепсину G	0/38 (0)	0/10 (0)	0/17 (0)
IgG АТ к лактоферрину	0/39 (0)	0/11 (0)	0/17 (0)
IgG АТ к эластазе	9/39 (23,0) [*]	3/9 (33,0) ^{**}	0/17 (0) ^{**}
IgG АТ к ВРІ	3/38 (8,0) [§]	4/11 (36,0) ^{§,§§}	0/17 (0) ^{§§}

Примечание. Достоверность различий в частоте обнаружения антител: атипичные пАНЦА ([#] - $p = 0,005$ между больными АС без ВЗК и АС с ВЗК, ^{##} - $p = 0,0001$ между больными АС с ВЗК и ЗД); IgA АТ к GP2 (^{*} - $p = 0,025$ между больными АС с ВЗК и ЗД; IgG АТ к эластазе (^{*} - $p = 0,03$ между больными АС без ВЗК и ЗД, ^{**} - $p = 0,01$ между больными АС с ВЗК и ЗД); IgG АТ к ВРІ ([§] - $p = 0,02$ между больными АС без ВЗК и АС с ВЗК, ^{§§} - $p = 0,008$ между больными АС с ВЗК и ЗД). n – число лиц с положительными результатами определения антител относительно общего количества обследованных больных и ЗД.

Обсуждение. Развитие патологического процесса при ВЗК сопровождается образованием широкого спектра антител к собственным и микробным антигенам [10-14]. Аутоантитела, ассоциированные с ВЗК, включают атипичные пАНЦА, антитела к мембранному GP2 секреторных панкреатических ацинарных клеток (АТ к GP2), бокаловидным клеткам эпителия слизистой оболочки кишечника («goblet cells») (GAB) и гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору. Среди антимикробных антител, специфичных для ВЗК, различают антитела к гликанам - олигосахаридам клеточной стенки патогенных микроорганизмов - (ASCA и др.), порообразующему белку OmpC наружной мембраны *Escherichia coli*, бактериальному флагеллину Cbir1, компоненту I2 *Pseudomonas fluorescens*, антигенам *Mycobacterium avium paratuberculosis* и нематоды *Caenorhabditis elegans*. Антитела не входят в число диагностических критериев БК и ЯК, диагноз которых традиционно ставится на основании комплекса клинических, рентгенологических, эндоскопических, гистологических признаков, однако могут использоваться в качестве полезных дополнительных неинвазивных маркёров для ранней диагностики, оценки клинических фенотипов, активности, прогноза и эффективности терапии данных заболеваний [10,11,15,16]. Наибольшей информативностью для дифференциальной диагностики ВЗК (БК+ЯК) с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, имеющими сходные клинические проявления, обладают ASCA (диагностическая чувствительность - ДЧ - 41-45%; диагностическая специфичность - ДС - 91-98%; предсказательная ценность положительных результатов - ПЦПР - 95-100%; предсказательная ценность отрицательных результатов - ПЦПР - 14-29%) [10]. При БК самыми полезными диагностическими маркёрами являются ASCA (ДЧ - 33-72%; ДС - 82-100%; отношение правдоподобия положительных и отрицательных результатов теста - ОППР и ОПОР - 3,3-7,9 и 0,3-0,7) и АТ к GP2 (ДЧ - 30%, ДС - 96%, ОППР - 3,4, ОПОР - 0,8), при ЯК

- атипичные пАНЦА (ДЧ - 50-71%, ДС - 75-98%, ОППР - 2,5-8,3, ОПОР - 0,4-0,5) [10-11, 16].

Результаты изучения антител, ассоциированных с ВЗК при АС немногочисленны и имеют противоречивый характер [4]. По нашим данным, больные АС с ВЗК отличались более высокими показателями концентрации АТ к катепсину G и частоты обнаружения атипичных пАНЦА и АТ к ВРІ в сыворотке крови, чем пациенты с АС без ВЗК. По сравнению с группой ЗД, увеличение концентрации IgG АТ к GP2 наблюдалось у больных АС без ВЗК, а количество положительных результатов определения атипичных пАНЦА и IgA АТ к GP2 - у больных АС с ВЗК. Повышенные сывороточные уровни IgA ASCA, IgA АТ к GP2, АТ к эластазе, встречаемость АТ к эластазе при АС без ВЗК сравнимы с этими показателями при АС с ВЗК. Уровни IgG ASCA, АТ к лактоферрину, АТ к ВРІ, частота обнаружения IgA/IgG ASCA, IgG АТ к GP2, АТ к катепсину G и лактоферрину при АС с и без ВЗК находились в пределах нормальных значений. Сходные с нашими, результаты опубликованы I.E. Hoffman и соавт. [17], не обнаружено достоверных различий в сывороточных уровнях IgA ASCA между двумя группами из 11 больных SpA (6 - АС и 5 - недифференцированным SpA) с ВЗК и 17 больных SpA (12 - АС и 5 - недифференцированным SpA) без ВЗК, у которых концентрация IgA ASCA выше, чем у ЗД и больных ревматоидным артритом. Рядом авторов продемонстрировано увеличение концентрации и частоты выявления IgA ASCA в сыворотках больных АС по сравнению с ЗД [18,19]. Установлено отсутствие статистически значимого повышения уровней и встречаемости IgA/IgG ASCA среди больных АС [20]; идентифицировано увеличение концентрации IgG ASCA [21], но не IgA ASCA при АС относительно больных ВЗК и ЗД. Не обнаружено существенных различий в показателях серопозитивности и медианных значениях концентрации IgA/IgG ASCA, АТ к I2, АТ к OmpC, АТ к Cbir1 и атипичных пАНЦА у 80 больных АС и 80 ЗД, однако при АС достоверно чаще определя-

лись соответствовавшие четвёртому квартилю высокие уровни IgG ASCA (26% vs 13%), IgG+IgA ASCA (27% vs 12%) и АТ к I2 (25% vs 14%) ($p < 0,05$) [22]. Сообщается о нормальных уровнях IgA/IgG ASCA, АТ к I2, АТ к OmpC, АТ к CBir1 в сыворотках больных АС и увеличении концентрации АНЦА, выявляемых методом ИФА [23]. При определении антител, специфичных для ВЗК, в группах больных АС без ВЗК ($n=52$) и АС с ВЗК ($n=26$), пАНЦА, IgA/IgG ASCA и АТ к OmpC выявлялись у 21%, 30% и 19% пациентов с АС без ВЗК, но лишь пАНЦА отличались более высокой частотой обнаружения при АС с БК ($n=11$) (64,0%) по сравнению с АС без ВЗК ($p < 0,05$) [24]. Методом ИФА тестировали IgA/IgG ASCA, АТ к OmpC, АТ к CBir1 и пАНЦА в сыворотках 76 больных АС без ВЗК, 77 больных АС с ВЗК и 48 пациентов с механической болью в спине [25]. IgG ASCA, АТ к OmpC и АТ к CBir1 чаще встречались среди больных АС с ВЗК, чем у больных АС без ВЗК (14% vs 0%, 27% vs 12%, 42% vs 20%, соответственно, $p < 0,05$), в то время как частота выявления пАНЦА достоверно не различалась в обеих группах. По сравнению с контрольной группой, при АС без ВЗК чаще регистрировались АТ к CBir1 и пАНЦА, а при АС с ВЗК - IgA ASCA, АТ к OmpC, АТ к CBir1 и пАНЦА. Медиана концентрации АТ к OmpC в сыворотках больных АС с ВЗК превышала таковую у больных АС без ВЗК и пациентов с механической болью в спине, а при АС без ВЗК не отличалась от контрольной группы. Уровни АТ к CBir1 и пАНЦА у больных АС с ВЗК и без ВЗК не различались между собой и повышены по сравнению с контрольной группой.

АНЦА - гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с ферментами цитоплазмы нейтрофилов. В зависимости от типа свечения в НРИФ на фиксированных этанолом нейтрофилах человека различают две основные разновидности АНЦА - цитоплазматические (ц) АНЦА и перинуклеарные (п) АНЦА. Обнаружение цАНЦА и пАНЦА в сыворотках крови наиболее характерно для системных некротизирующих васкулитов сосудов среднего и мелкого калибра (АНЦА-ассоциированных системных васкулитов) [26]. цАНЦА дают диффузный цитоплазматический гранулярный тип свечения с большей интенсивностью по направлению к ядру нейтрофилов, чем к периферии, взаимодействуют с протеиназой 3 и являются высокоспецифичным диагностическим маркёром гранулематоза с полиангиитом. пАНЦА характеризуются гомогенным свечением цитоплазмы по периферии ядра нейтрофилов, реагируют с миелопероксидазой и служат полезным диагностическим маркёром микроскопического полиангиита и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдрома Черджа-Стросс). При ВЗК и аутоиммунных заболеваниях печени выявляют преимущественно атипичные пАНЦА, которые идентифицируются с помощью НРИФ на фиксированных этанолом нейтрофилах в виде линейного свечения по периферии ядра или диффузного неоднородного свечения перинуклеарной цитоплазмы нейтрофилов или гомогенного диффузного цитоплазматического свечения. В НРИФ на нейтрофилах, фиксированных формальдегидом, атипичные пАНЦА характеризуются перинуклеарным свечением или отсутствием свечения [11, 26-28]. Специфичными антигенами для атипичных пАНЦА служат различные

ядерные и цитоплазматические белки нейтрофилов (нуклеопорин β -тубулин 5, гистоновый белок H1, негистоновые белки хроматина НМГ-1,2, катепсин G, эластаза, ВР1, лактоферрин, лизоцим, β -глюкуронидаза, α -энолаза, каталаза). Наиболее высокая частота обнаружения атипичных пАНЦА регистрируется при ЯК (24-85%), первичном склерозирующем холангите (ПСХ) (26-94%), аутоиммунном гепатите (АИГ) (20-96%); у пациентов с БК данные антитела встречаются значительно реже (в 2-38% случаев) [11-13, 29-31]. С помощью НРИФ атипичные пАНЦА чаще выявлялись нами в сыворотках больных АС с ВЗК (36,0%), чем у больных АС без ВЗК (4,8%) и ЗД (0%) ($p < 0,05$), при этом в группе больных АС без ВЗК частота определения данных антител не отличалась от таковой среди ЗД ($p > 0,05$), что подтверждается результатами других авторов [22, 24]. При использовании ИФА, значения концентрации и частоты обнаружения совокупности антител, реагирующих с целевыми антигенами пАНЦА, не различались между группами больных АС с ВЗК и АС без ВЗК и повышены относительно ЗД и пациентов с механической болью в спине [23, 25]. Среди аутоантител, направленных к антигенам атипичных пАНЦА, наибольшее клиническое значение для диагностики, оценки активности и таргетной терапии ВЗК имеют антитела к катепсину G, лактоферрину, эластазе и ВР1 [31]. АТ к катепсину G выявляются у больных ЯК (0-41%), БК (40%), ПСХ (37%), первичным билиарным холангитом (ПБХ) (4%), реактивным артритом (РеА) (2%), ревматоидным артритом (РА) (13%) [31-36]. Встречаемость АТ к лактоферрину при БК составляет 13-15%, ЯК - 5-8%, ПСХ - 22-50%, АИГ - 20%, ПБХ - 7-23%, АС - 7%, РеА - 20-42%, РА - 7% [31-33, 37-39]. Повышенные уровни АТ к эластазе у больных ЯК определяются с частотой 0-26%, ПСХ - 18%, ПБХ - 15%, РеА - 2% РА - 0% [31-33]. АТ к ВР1 присутствуют в сыворотках больных ЯК (20-37%), БК (14-23%), ПСХ (26-36%), ПБХ (20%), РеА (8%), РА (3%) [31-33, 40]. В доступной литературе отсутствуют результаты подробного изучения антител к катепсину G, лактоферрину, эластазе и ВР1 при АС с и без ВЗК. По нашим данным, большие АС с ВЗК, наряду с увеличением частоты обнаружения атипичных пАНЦА, имеют более высокую концентрацию АТ к катепсину G и встречаемость АТ к ВР1 в сыворотке крови, чем пациенты с АС без ВЗК. Повышение уровней и частоты выявления АТ к эластазе при АС с ВЗК сравнимы с таковыми при АС без ВЗК. Уровни АТ к лактоферрину, АТ к ВР1, частота обнаружения АТ к катепсину G и лактоферрину при АС с ВЗК и АС без ВЗК не отличались от данных показателей у ЗД.

Помимо IgG/IgA ASCA, к специфическим маркёрам БК относятся IgG/IgA АТ к GP2. Частота обнаружения IgG/IgA АТ к GP2 в сыворотках больных БК варьирует от 21 до 45%, ЯК - от 2 до 19% [11]. Нами показано увеличение сывороточной концентрации IgA АТ к GP2 при АС с ВЗК и АС без ВЗК по сравнению с ЗД, однако повышение частоты положительных результатов определения IgA АТ к GP2 наблюдалось только у больных АС с ВЗК. Частота обнаружения IgG АТ к GP2 в группах больных АС с ВЗК и АС без ВЗК сравнима с данным показателем среди ЗД, вместе с тем, при АС без ВЗК отмечался более высокий уровень IgG АТ к GP2, чем у ЗД. В работах других авторов исследование IgG/

IgA AT к GP2 при AC не проводилось.

Противоречивость результатов изучения антител, специфичных для ВЗК, в группах больных AC без ВЗК и AC с ВЗК, обусловленная различиями в подборе групп пациентов, уровнях серопозитивности антител и методов их определения, не позволяет применять указанные биомаркеры для дифференциальной диагностики данных патологических состояний. Согласно нашим и зарубежным исследованиям, выявление при AC без признаков ВЗК широкого спектра антител, ассоциированных с ВЗК (IgA/IgG ASCA, атипичных пАНЦА, AT к эластазе, AT к лактоферрину, IgA/IgG AT к GP2, AT к CBir1, AT к I2, AT к OmpC), свидетельствует о сходных механизмах aberrантной активации иммунной системы у больных AC и ВЗК и возможности использования данных биомаркеров в качестве потенциальных предикторов воспалительной патологии кишечника на доклинической стадии.

Заключение. Больные AC с ВЗК отличаются более высокой концентрацией AT к катепсину G и частотой обнаружения атипичных пАНЦА (36,0%) и AT к VP1 (36,0%) в сыворотке крови, чем пациенты с AC без ВЗК (4,8% и 8,0%) ($p < 0,05$). Относительно ЗД, увеличение концентрации IgG AT к GP2 наблюдается при AC без ВЗК ($p < 0,05$), частоты выявления атипичных пАНЦА и IgA AT к GP2 - при AC с ВЗК (36,0% и 27,0% vs 0%, $p < 0,05$). Больные AC без ВЗК и AC с ВЗК имеют более высокие уровни IgA ASCA, IgA AT к GP2, AT к эластазе по сравнению с ЗД ($p < 0,05$). AT к эластазе при AC без ВЗК и AC с ВЗК встречаются чаще, чем у ЗД (23,0% и 33,0% vs 0%, $p < 0,05$). Выявление при AC без ВЗК антител, ассоциированных с ВЗК (IgA ASCA, IgA/IgG AT к GP2, AT к эластазе), указывает на сходные механизмы патологической активации иммунного ответа у больных AC и ВЗК, а также возможность использования данных биомаркеров для прогнозирования развития субклинического воспаления кишечника.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 2–10, 12–25, 27–40 СМ. REFERENCES)

1. Эрдес Ш.Ф. Анкилозирующий спондилит. В кн.: Насонов Е.Л., ред. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 58-86.
11. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лукина Г.В., Парфенов А.И. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 103–10. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200610.
26. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. В кн.: Насонов Е.Л., ред. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 302-20.
1. Erdes Sh.F. Ankylosing spondylitis. In: Nasonov E.L., ed. *Russian Clinical Guidelines. Rheumatology*. [Rossiyskie Klinicheskie Rekomendatsii. Revmatologiya]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 58-86. (in Russian)
2. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K.M. et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohns. Colitis*. 2016; 10(3):239-54. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.
3. Stolwijk C., van Tubergen A., Castillo-Ortiz J.D., Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis*. 2015; 74(1):65-73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.
4. Benfaremo D., Luchetti M.M., Gabrielli A. Biomarkers in inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis: state of the art and unmet needs. *J. Immunol. Res*. 2019; 2019:8630871. DOI: 10.1155/2019/8630871.
5. Karreman M.C., Luime J.J., Hazes J.M.W., Weel A.E.A.M. The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Crohns. Colitis*. 2017; 11(5):631-42. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw199.
6. Fragoulis G.E., Liava C., Daoussis D., Akriviadis E., Garyfallos A., Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: from pathogenesis to treatment. *World J. Gastroenterol*. 2019; 25(18):2162-76. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2162.
7. Luchetti M.M., Ciccio F., Avellini C., Benfaremo D., Rizzo A., Spadoni T. et al. Gut epithelial impairment, microbial translocation and immune system activation in inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60(1):92-102. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa164.
8. Alizadeh M., Wong U., Siaton B.C., Patil S.A., George L., Raufman J.P. et al. ExpLORing the role of the intestinal Microbiome in Inflammatory bowel disease-Associated Spondyloarthritis (LOCATION-IBD). *Heliyon*. 2024; 10(4):e26571. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e26571.
9. van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984; 27(4):361-8. DOI: 10.1002/art.1780270401.
10. Prideaux L., De Cruz P., Ng S.C., Kamm M.A. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm. Bowel Dis*. 2012; 18(7):1340-55. DOI: 10.1002/ibd.21903.
11. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Lukina G.V., Parfenov A.I. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Терапевтический Архив*. 2021; 93 (2): 103–10. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200610. (in Russian)
12. Mitsuyama K., Niwa M., Takedatsu H., Yamasaki H., Kuwaki K., Yoshioka S. et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22(3):1304-10. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1304.
13. Bossuyt X. Serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin. Chem*. 2006; 52(2):171-81. DOI:10.1373/clinchem.2005.058560.
14. Kuna A.T. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2013; 23(1):28-42. DOI: 10.11613/bm.2013.006.
15. Arai R. Serologic markers: impact on early diagnosis and disease stratification in inflammatory bowel disease. *Postgrad Med*. 2010; 122(4):177-85. DOI: 10.3810/pgm.2010.07.2184.
16. Bonneau J., Dumestre-Perard C., Rinaudo-Gaujous M., Genin C., Sparrow M., Roblin X., Paul S. Systematic review: new serological markers (anti-glycan, anti-GP2, anti-GM-CSF Ab) in the prediction of IBD patient outcomes. *Autoimmun. Rev*. 2015; 14(3):231-45. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.004.
17. Hoffman I.E., Demetter P., Peeters M., De Vos M., Mielants H., Veys E.M., De Keyser F. Anti-saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthropathy. *Ann. Rheum. Dis*. 2003; 62(5):455-9. DOI: 10.1136/ard.62.5.455.
18. Török H.P., Glas J., Gruber R., Brumberger V., Strasser C., Kellner H. et al. Inflammatory bowel disease-specific autoantibodies in HLA-B27-associated spondyloarthropathies: increased prevalence of ASCA and pANCA. *Digestion*. 2004; 70(1):49-54. DOI: 10.1159/000080081.
19. Aydin S.Z., Atagunduz P., Temel M., Bicakcigil M., Tasan D., Dir-eskeneli H. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in spondyloarthropathies: a reassessment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(2):142-4. DOI: 10.1093/rheumatology/kem324.
20. Riente L., Chimenti D., Pratesi F., Delle Sedie A., Tommasi S., Tommasi C. et al. Antibodies to tissue transglutaminase and Saccharomyces cerevisiae in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *J. Rheumatol*. 2004; 31(5):920-4.
21. Romero-Sánchez C., Bautista-Molano W., Parra V., De Avila J., Rueda J.C., Bello-Gualtero J.M. et al. Gastrointestinal symptoms and elevated levels of anti-saccharomyces cerevisiae antibodies are associated with higher disease activity in Colombian patients with spondyloarthritis. *Int. J. Rheumatol*. 2017; 2017:4029584. DOI: 10.1155/2017/4029584.
22. Mundwiler M.L., Mei L., Landers C.J., Reveille J.D., Targan S., Weisman M.H. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spon-

- dylitis patients: a pilot study. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11(6):R177. DOI: 10.1186/ar2866.
23. Matzkies F.G., Targan S.R., Berel D., Landers C.J., Reveille J.D., McGovern D.P., Weisman M.H. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14(6):R261. DOI: 10.1186/ar4106.
 24. De Vries M., van der Horst-Bruinsma I., van Hoogstraten I., van Bodegraven A., von Blomberg B.M., Ratnawati H., Dijkmans B. pANCA, ASCA, and OmpC antibodies in patients with ankylosing spondylitis without inflammatory bowel disease. *J. Rheumatol.* 2010; 37(11):2340-4. DOI: 10.3899/jrheum.100269.
 25. Wallis D., Asaduzzaman A., Weisman M., Haroon N., Anton A., McGovern D. et al. Elevated serum anti-flagellin antibodies implicate sub-clinical bowel inflammation in ankylosing spondylitis: an observational study. *Arthritis Res. Ther.* 2013; 15(5):R166. DOI: 10.1186/ar4350.
 26. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Laboratory diagnosis of rheumatic diseases. In: Nasonov E.L., ed. *Russian Clinical Guidelines. Rheumatology*. [Rossiyskie Klinicheskie Rekomendatsii. Revmatologiya]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 302-20. (in Russian)
 27. Mukhtyar C., Flossmann O., Hellmich B., Bacon P., Cid M., Cohen-Tervaert J.W. et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67:1004-10. DOI: 10.1136/ard.2007.071936.
 28. Savige J., Gillis D., Benson E., Davies D., Esnault V., Falk R.J. et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am. J. Clin. Pathol.* 1999; 111(4):507-13. DOI: 10.1093/ajcp/111.4.507.
 29. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: serum autoantibodies in clinical practice. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2022; 63(2):124-37. DOI: 10.1007/s12016-021-08888-9.
 30. Tornai D., Ven P.L., Lakatos P.L., Papp M. Serological biomarkers for management of primary sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2022; 28(21):2291-2301. DOI: 10.3748/wjg.v28.i21.2291.
 31. Kyriakidi K.S., Tsianos V.E., Karvounis E., Christodoulou D.K., Katsanos K.H., Tsianos E.V. 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.
 32. Locht H., Skogh T., Wiik A. Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59(11):898-903. DOI: 10.1136/ard.59.11.898.
 33. Lindgren S., Nilsson S., Nässberger L., Verbaan H., Wieslander J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic liver diseases: prevalence, antigen specificity and predictive value for diagnosis of autoimmune liver disease. Swedish Internal Medicine Liver Club (SILK). *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15(4):437-42. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02078.x. PMID: 10824890.
 34. Bahari A., Aarabi M., Hedayati M., Jarollahi A., Firouzi F., Aghazadeh R. et al. Target antigens for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in Iranian patients with ulcerative colitis. *Middle East J. Dig. Dis.* 2014; 6(4):203-7.
 35. Mayet W.J., Hermann E., Finsterwalder J., Rieder H., Poralla T., Meyer Zum Büschenfelde K.H. Antibodies to cathepsin G in Crohn's disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 1992; 22(6):427-33. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1992.tb01485.x.
 36. Kuwana T., Sato Y., Saka M., Kondo Y., Miyata M., Obara K. et al. Anti-cathepsin G antibodies in the sera of patients with ulcerative colitis. *J. Gastroenterol.* 2000; 35(9):682-9. DOI: 10.1007/s005350070047.
 37. Locht H., Skogh T., Kihlström E. Anti-lactoferrin antibodies and other types of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 117(3):568-73. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.01008.x.
 38. Peen E., Almer S., Bodemar G., Rydén B.O., Sjölin C., Tejle K., Skogh T. Anti-lactoferrin antibodies and other types of ANCA in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and Crohn's disease. *Gut.* 1993; 34(1):56-62. DOI: 10.1136/gut.34.1.56.
 39. Roozendaal C., de Jong M.A., van den Berg A.P., van Wijk R.T., Limburg P.C., Kallenberg C.G. 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.
 40. Walmsley R.S., Zhao M.H., Hamilton M.L., Brownlee A., Chapman P., Pounder R.E. et al. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997; 40(1):105-9. DOI: 10.1136/gut.40.1.105.