

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПЕКТРА ПЕРЕКРЕСТНО СВЯЗАННЫХ АУТОАНТИТЕЛ ОДНОГО СЕМЕЙСТВА К АНТИГЕНАМ НЕЙТРОФИЛОВ

Сагынбаева В. Э.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России», Москва

PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF ULCERATIVE COLITIS, DEPENDING ON THE SPECTRUM OF CROSS-LINKED IGG FROM THE SAME FAMILY TO ANTIGENS OF NEUTROPHILS

Sagynbaeva V. E.

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education (SBEI HPE) "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia"

Сагынбаева Венера Эсенбаевна Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России», Москва, кафедра поликлинической терапии

Sagynbaeva Venus Asanbaeva. Professor associate of the Department of outpatient therapy State Budget Educational Institution of Higher Professional Education (SBEI HPE) "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia"

Сагынбаева
Венера Эсенбаевна.
Sagynbaeva
Venus Asanbaeva.
E-mail:
venera_32@rambler.ru

Резюме

Установлено, что у больных с язвенным колитом (ЯК) при наличии двух типов аутоантител к антигенам нейтрофилов отмечается менее выраженная активность течения этого заболевания по сравнению с теми больными, у которых спектр аутоантител одного семейства более широк. Наличие у больных трех и более типов аутоантител одного семейства, перекрестно связанных между собой, сопровождалось увеличением клинической и эндоскопической активности заболевания. Показано, что больший спектр аутоантител одного семейства определяет не только степень активности ЯК, но и характер и интенсивность его внекишечных проявлений. Выявление разных спектров аутоантител одного семейства к антигенам нейтрофилов, перекрестно связанных между собой, позволяет прогнозировать характер течения заболевания у каждого конкретного больного.

Ключевые слова: аутоантитела к антигенам нейтрофилов (протеиназа-3, миелопероксидаза, лактоферин, эластаза, белок повышающий проницаемость сосудов, катепсин G и лизоцим), язвенный колит (ЯК), спектр аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 112 (12):37–41

Summary

There were found that patients with ulcerative colitis (UC) in the presence of two types of autoantibodies to antigens of neutrophils is observed in less pronounced activity in the course of the disease compared with those patients with a spectrum of autoantibodies one of the wider family. The patients with three or more types of antibodies from the same family, cross-linked, were accompanied by an increase in clinical and endoscopic disease activity. It is shown that a greater range of autoantibodies one family determines not only the degree of activity of the YAK, but the nature and intensity of its extraintestinal manifestations. Identify different spectra of autoantibodies one family to antigens of neutrophils, cross-linked, allows us to predict the nature of the disease in each particular patient.

Keywords: autoantibodies to antigens of neutrophils (proteinase-3, myeloperoxidase, lactoferrin, elastase, a protein which increases vascular permeability, cathepsin G and lysozyme), ulcerative colitis (UC), the spectrum of autoantibodies one family, cross-reacting with each other.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 112 (12):37–41

Как известно, в пользу аутоиммунного генеза ЯК свидетельствует присутствие антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA). Маркером язвенного колита (ЯК) являются рANCA (перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела) — более чем у 70% пациентов ЯК и лишь у 6–15% больных болезнью Крона (БК) [1,2].

Серьезным достижением последнего десятилетия является обнаружение у больных язвенным колитом (ЯК) циркулирующих антител к перинуклеарной зоне нейтрофилов, что отличает ЯК от васкулитов, при которых антитела реагируют с цитоплазмой нейтрофилов. При исследовании иммунофлюоресцентным и иммуноферментным методами перинуклеарные антитела (pANCA — perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody) выявляются по данным разных авторов у 50–90% больных ЯК и 5–20% больных болезнью Крона (БК) [3].

В качестве антигенов ANCA выступает ряд ферментов, содержащихся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Основным методом выявления ANCA является метод прямой иммунофлюоресценции с использованием нейтрофилов донора, фиксированных этанолом, что позволяет дифференцировать основные типы свечения аутоантител. Выделяют два основных типа свечения ANCA: цитоплазматический и перинуклеарный. Цитоплазматический тип ANCA (cANCA) получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме клетки между долями ядра лейкоцита. При выявлении перинуклеарного типа свечения (pANCA) свечение как бы очерчивает доли ядра лейкоцита, оставляя неокрашенным ядро клетки. Обнаружение pANCA представляет собой последствие фиксации нейтрофилов этанолом, которая ведет к перераспределению гранул в цитоплазме клетки, в результате чего положительно заряженные

антигены гранул притягиваются к отрицательно заряженной ДНК ядра. Кроме двух основных типов свечения, может быть отмечен ряд атипичных вариантов окрашивания клетки, которые обобщают как xANCA. Выявления атипичных вариантов свечения ANCA используется в диагностике воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Атипичные варианты ANCA описаны при ЯК-70%, БК-10%, аутоиммунном гепатите-50%, первичном склерозирующем холангите-40%, первичном билиарном циррозе-5% и васкулитах при ревматоидном артрите-5–10% [4]. ANCA часто встречается при ЯК, поэтому их используют в диагностике, хотя появление ANCA при ЯК рассматривают как вторичный феномен [4]. Кроме того, уровень pANCA увеличен при резистентном к стероидной терапии левостороннем колите. Показано также, что наличие pANCA является прогностическим признаком развития воспалительного процесса в тонкокишечном резервуаре (поушита) у больных после наложения илеоанального анастомоза [5].

При ЯК аутоагрессия связана с появлением аутоантител вследствие бактериального, вирусного или иного повреждения компонентов слизистой оболочки на фоне снижения супрессорной активности иммунной системы [6]. В патогенезе ЯК доказана важная роль ANCA, что свидетельствует о развитии аутоиммунного процесса. Однако в литературе отсутствуют данные о выявлении различных видов аутоантител к антигенам нейтрофилов, перекрестно связанных между собой, и особенности клинического течения у данных больных ЯК, что и явилось целью настоящего исследования.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения у больных язвенным колитом с различными видами аутоантител одного семейства, перекрестно связанных между собой.

Материал и методы исследования

С 2010 по 2011 гг. в отделении патологии кишечника ЦНИИГ обследовано 38 больных ЯК, из них 24 мужчины, 14 женщины. Возраст больных составлял 19–70 лет, средний возраст — $40,6 \pm 2,4$ (M $\pm\sigma$). Диагноз верифицирован данными клинических, лабораторных, иммунологических, гистологических и инструментальных методов исследования. Из 38 больных ЯК у 28 наблюдалось тотальное поражение, у 7- левостороннее поражение, у 3 — дистальное поражение. Длительность заболевания составляла от 2 до 30 лет, в среднем- $6,7 \pm 1,0$ лет (M $\pm\sigma$). По характеру течения у 21 (55,2%) больных наблюдалось хроническое непрерывно- рецидивирующее и у 13 (34,2%) хроническое рецидивирующее течение ЯК. Среди 38 больных ЯК гормонорезистентность была у 5 (13,1%) и гормонозависимая форма у 19 (50%). Среди 38 больных ЯК у 4 чел (10,5%) выявлено осложненное течение заболевания: у 3 (7,9%) обнаружены стеноз сигмовидной кишки, у одного

(2,6%) — кишечное кровотечение и перфорация толстого кишечника. Из 38 больных ЯК у 13 (34,2%) больных выявлены внекишечные проявления: у 8 (21,0%) обнаружены полиартрит, у 2 (5,2%) первичный склерозирующий холангит и аутоиммунный гепатит, у одного (2,6%) гангренозная пиодермия. Из 38 больных ЯК 16 получали терапию инфликсимабом, 10- мезенхимальные стромальные клетки костного мозга+5-АСК, 12 –стандартные терапии: 5-АСК+ ГКС или ЦК. Для определения выраженности аутоиммунного процесса у больных ЯК определяли антитела к антигенам нейтрофилов (ANCA) в сыворотке крови больных иммуноферментным методом с применением тест-систем «Orgentec» (Германия). Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы «STATISTICA 6.0», достоверность полученных величин определяли при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных результатов было установлено, что среди 38 больных ЯК при обострении

заболеваний повышение содержания ANCA выявлено у 30 чел, что составило 79% (рис.1).

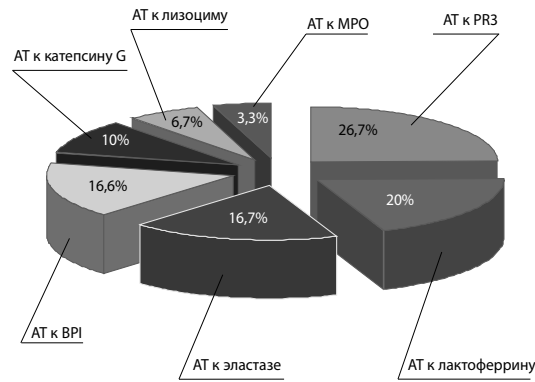
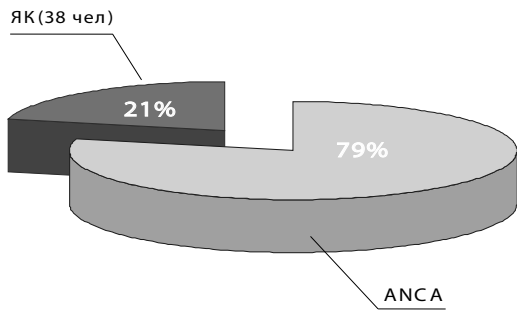


Рисунок 1. Частота встречаемости ANCA среди больных ЯК (n=38).

Рисунок 2. Частота встречаемости спектра аутоантител к антигенам нейтрофилов (ANCA) среди больных ЯК (n=38).

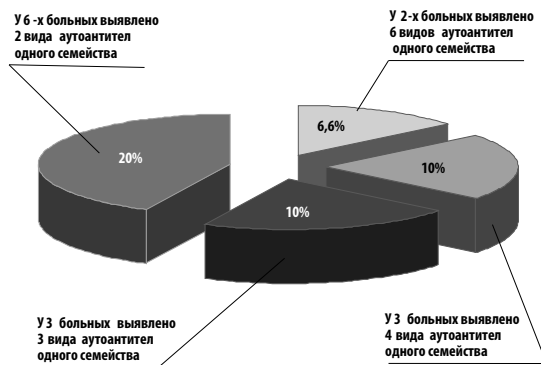
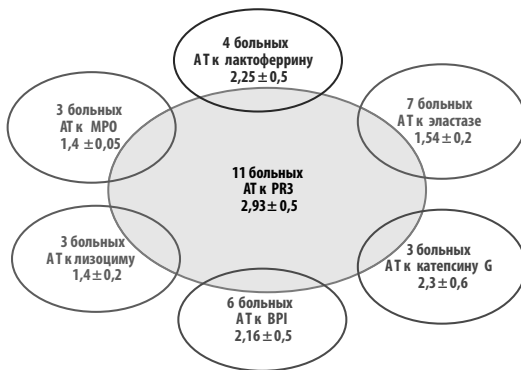


Рисунок 3. Спектр аутоантител одного семейства и их соотношения среди ANCA-позитивных больных ЯК (n=30).

Рисунок 4. Выявление различных видов аутоантител одного семейства, перекрестно связанных между собой среди ANCA-позитивных больных ЯК (n=30).

К известным антигенным мишеням ANCA относятся следующие: протеиназа-3 (PR3), миелопероксидаза (МРО), лактоферрин, эластаза, белок, повышающий проницаемость сосудов (ВР1), катепсин G и лизоцим.

Почти все больные ЯК демонстрируют различный спектр аутоантитела одного семейства в сыворотке крови (рис. 2).

Из данных рис.2. среди 30 ANCA –позитивных больных ЯК, чаще выявлялись анти-PR3–26,7% больных, АТ к лактоферрину –20%, АТ к эластазе –16,7%, анти-ВР1 –16,6%, наименьше АТ к катепсину G — 10% и редко АТ к лизоциму и анти-МРО 6,7% и 3,3% соответственно.

Таким образом, результаты полученных иммунологических исследований у ANCA-позитивных больных ЯК свидетельствуют, что среди аутоантител к антигенам нейтрофилов чаще выявлялись: анти-PR3, АТ к лактоферрину и к эластазе, анти-ВР1 у больных ЯК: 26,7%, 20%, 16,7% и 16,6% соответственно.

Полученные данные иммунологических исследований позволили нам выделить при ЯК 7 видов аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой: анти-PR3+анти-МРО, анти-PR3+анти-ВР1, анти-PR3+АТ к катепсину G, анти-PR3+АТ к лизоциму, анти-PR3+АТ к эластазе, анти-PR3+АТ к лактоферрину (рис.3).

При анализе полученных результатов, было установлено, что среди 30 ANCA-позитивных больных ЯК у 14 чел. (46,6%) выявлялись больше 2-х аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих

между собой: из них у 6 (20%) — выявлено 2 вида аутоантител одного семейства, у 3-х (10%) больных 3 и 4 вида аутоантител одного семейства, у 2-х (6,6%) — 6-ти видов аутоантител одного семейства (рис.4).

Также нами проводился анализ взаимосвязи аутоантител к антигенам нейтрофилов и степени активности ЯК в зависимости от выявляемых различных видов аутоантител одного семейства для определения тяжести заболевания (табл. 1).

Как следует из табл. 1., среди 6 больных ЯК, у которых выявлены 2 вида аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой, у двух (6,6%) больных анти-PR3 сочетались с анти-ВР1 и АТ к эластазе. У больных ЯК, у которых анти-PR3 сочетались с анти-ВР1, наблюдались нарастания индекса Рахмилевича до 6 и 7 баллов соответственно, индекс Мейо до 5 и 6 баллов соответственно. У тех больных, у которых анти-PR3 сочетались с АТ к эластазой, отмечалось повышение индекса Рахмилевича до 6 и 7 баллов соответственно, индекса Мейо до 8 и 5 баллов соответственно. Из 6 больных ЯК, у которых выявлены 2 вида аутоантител одного семейства, у одного (3,3%) больного выявлены антитела к эластазе+лактоферрину, которые сопровождалась увеличением индекса Рахмилевича до 6 баллов, индекса Мейо до 5 баллов. Лишь у одного больного, несмотря на выявления антител к катепсину G + эластазе, наблюдалась клинико-эндоскопическая ремиссия: индекс Рахмилевича составил 5 баллов, индекс Мейо 3 балла. Следует отметить, у данной больной

Таблица 1.

Клиническая и эндоскопическая активность у ANCA-позитивных больных ЯК, с различными спектрами аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой (n=30).

№	ANCA	Количество		Индекс Рахмилевича (баллы)	Индекс Мейо (баллы)
		n	%		
2 вида аутоантител одного семейства:					
1	Анти-PR3+ анти-VPI	2	6,6	6/7	5/6
2	Анти-PR3+AT к эластазе	2	6,6	6/7	8/5
3	AT к катепсину G +AT к эластазе	1	3,3	5	3
4	AT к эластазе+AT к лактоферрину	1	3,3	6	5
3 вида аутоантител одного семейства:					
1	Анти-PR3+анти-MPO+AT к лизоциму	1	3,3	10	10
2	Анти-PR3+ анти-VPI+AT к лактоферрину	1	3,3	9	7
3	Анти-PR3+ анти- MPO +AT к эластазе	1	3,3	9	8
4 вида аутоантител одного семейства:					
1	Анти-PR3+анти-MPO+анти-VPI+ AT к эластазе	1	3,3	10	8
2	Анти-PR3+ AT к катепсину G+ AT к эластазе +AT к лактоферрину	1	3,3	17	10
3	AT к катепсину G+ AT к лизоциму+AT к эластазе +AT к лактоферрину	1	3,3	9	8
6-ти видов аутоантител одного семейства:					
1	Анти-PR3+анти-VPI+AT к катепсину G+AT к лизоциму+AT к эластазе+AT к лактоферрину	2	6,6	17/7	12/5

проводилась трансплантация МСК костного мозга для достижения стойкой ремиссии ЯК.

Среди 3 больных ЯК, у которых выявлены 3 вида аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой: у одного (3,3%) больного выявлено антитела к PR3+MPO+лизоциму, у второго (3,3%) — антитела к PR3+ VPI+лактоферрину, а у третьего (3,3%) — антитела к PR3+MPO+ эластазе. У данных больных ЯК выявление 3-х видов аутоантител одного семейства сопровождалось значительным увеличением индекса Рахмилевича до 10, 9 и 9 баллов соответственно, индекса Мейо 10, 7 и 8 баллов соответственно по сравнению с больными ЯК, выявленными 2 видами аутоантител одного семейства.

Среди 3 больных ЯК, у которых выявлены 4 вида аутоантител одного семейства, перекрестно связанных между собой: у одного (3,3%) больного выявлено антитела к PR3+MPO+ VPI+ эластазе, у второго (3,3%) — антитела к PR3+катепсину G+эластазе+лактоферрину, а у третьего (3,3%) — антитела к катепсинуG+лизоциму+эластазе+лактоферрину. У данных больных ЯК выявление 4-х видов аутоантител одного семейства сопровождалось также значительным увеличением индекса Рахмилевича до 10, 17 и 9 баллов соответственно, индекс Мейо 8, 8 и 8 баллов соответственно, по сравнению с больными ЯК, выявленными 2-х видами аутоантител одного семейства. У данных больных ЯК выявление спектра аутоантител сопровождалось внекишечными проявлениями: у двух выявлен полиартрит, у одного обнаружено осложненное течения: стеноз сигмовидной кишки и кишечные кровотечения

У двух (6,6%) больных выявлено 6 видов аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой: антитела к PR3+ VPI+ катепсину G+лизоциму+эластазе+лактоферрину. У первого больного отмечалось увеличение индекса Рахмилевича до 17 баллов, индекса Мейо до 10 баллов, данный больной получал стандартную терапию: сульфасалазин 3г/сут + преднизолон 60 мг. Второму больному на фоне трансплантации МСК костного мозга в дозе 1,5 млн/кг массы тела+ салофальк 2,0 гр. индекса Рахмилевича составил 7 баллов, индекс Мейо до 5 баллов. У данных больных ЯК выявление спектра аутоантител сопровождалось внекишечными проявлениями: у одного выявлен полиартрит, у второго аутоиммунный гепатит.

Таким образом, чем больше аутоантител одного семейства, тем выше клинической и эндоскопической активности ЯК и высокого риска развития осложнений. У больных, у которых выявлено 2 вида аутоантител к антигенам нейтрофилов, отмечалось умеренное течение ЯК по сравнению с больными с широкими спектрами аутоантител одного семейства. У больных, у которых выявлены больше 3-х аутоантител одного семейства, отмечалось прогрессирующее течение ЯК, что сопровождалось увеличением клинической и эндоскопической активности заболевания. У данных больных ЯК выявление спектра аутоантител сопровождалось внекишечными проявлениями: у трех выявлен полиартрит, у одного аутоиммунный гепатит, у другого обнаружено осложненное течения: стеноз сигмовидной кишки и кишечные кровотечения.

Выводы

1. Определение сывороточных аутоантител к антигенам нейтрофилов позволяет улучшить выявление разнovidных аутоантител одного семейства, перекрестно связанных между собой среди больных ЯК и их раннюю диагностику, что имеет важное клинико — диагностическое и прогностическое значение.
2. Среди ANCA-позитивных больных ЯК у 20% выявлено 2 вида аутоантител одного семейства, перекрестно реагирующих между собой, у 10% 3 и 4 вида аутоантител, у 6,6% - 6 видов аутоантител. У больных, у которых выявлялось больше 3-х аутоантител одного семейства, отмечалось прогрессирующее течение ЯК, что сопровождалось увеличением клинической и эндоскопической активности заболевания. Таким образом, чем больше аутоантител одного семейства, перекрестно связанных между собой, тем выше клиническая и эндоскопическая активность ЯК и выше риск развития осложнений.

Литература

1. Бурместер Г. — Р., Пецутто А., с участием Улриха Т., Айхер А. Наглядная иммунология // Наглядная медицина. Перевод с английского. — 2009. — Москва.
2. Воробьев А. А., Быкова А. С., Караулова А. В. Иммунология и аллергология: учебное пособие для студентов медицинских вузов. — М.: Практическая медицина, — 2006. — 288с.
3. Seibold F, Brandwein S., Simpson S. et al. pANCA represents a cross reactivity to enteric bacterial antigens. J. Clin. Immunol., 1998,18:153.
4. Лапин С. В., Тотолян А. А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний // —СПБ.: -Человек. —2010. — с.272.
5. Vasiliaskas E. A., Kam L. Y. et al. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. Gut, 2000, 47: 487–496.
6. Долгов В. В., Ракова В. В., Колупаев В. Е., Рытикова Н. С. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях // -М. — Тверь: ООО «Триада». — 2007. — стр. 320.