

УДК [616.348+616.351]-006.12-092

Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных язвенным колитом и болезнью Крона

Е.А. Конович, И.Л. Халиф

(Государственный научный центр колопроктологии)

Perinuclear antineutrophilic cytoplasmatic antibodies at patients with ulcerative colitis and Crohn's disease

Ye.A. Konovich, I.L. Khalif

Цель исследования. Определение частоты обнаружения и уровня перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) в зависимости от локализации и распространенности поражения толстой кишки, клинической активности, характера течения заболевания и применяемых методов лечения.

Материал и методы. Обследованы 160 пациентов: 104 – с ЯК, 36 – с БК и 20 – с синдромом раздраженного кишечника (СРК). pANCA определяли в сыворотке крови больных методом непрямой иммунофлюоресценции на нейтрофилах, фиксированных этанолом (тест-система фирмы «Bio-Rad», США).

Результаты. pANCA были обнаружены у 47,3, 25,0 и 5,0% больных ЯК, БК и СРК соответственно ($p < 0,001$ – ЯК в сравнении с СРК, $p < 0,02$ – БК в сравнении с СРК, $p < 0,05$ – ЯК в сравнении с БК). При тотальной, левосторонней и дистальной формах ЯК они присутствовали у 47,7, 58,8 и 27,3% пациентов соответственно, при остром, хроническом рецидивирующем и хроническом непрерывном течении – у 14,3, 45,1 и 67,5% ($p < 0,001$). У больных с тяжелым, среднетяжелым течением и в фазе ремиссии pANCA были выявлены в 42,8, 56,0 ($p < 0,05$) и 20,0% случаев соответственно. Они обнаружены у 72,7% больных активным тотальным ЯК с хроническим непрерывным течением. Титр pANCA $\geq 1:80$ наблюдался у 10 из 27 пациентов с хроническим непрерывным течением болезни и у 1 из 14 ($p < 0,05$) с хроническим рецидивирующим течением. Частота pANCA имела тенденцию к увеличению у стероидрезистентных больных и к снижению после субтотальной колэктомии.

pANCA выявлялись у 9 из 26 (34,6%) больных БК с поражением толстой кишки (илеоколит, БК толстой кишки) и отсутствовали у 10 ($p < 0,01$) пациентов с развитием болезни в форме терминального илеита. Не установлено различий между подгруппами

Aim of investigation. Assessment of frequency and level of perinuclear antineutrophilic cytoplasmatic antibodies (pANCA) in patients with ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) in relation to location and spread of lesion of the large intestine, clinical activity, course of disease and applied treatment methods.

Material and methods. Overall 160 patients were investigated: 104 – with UC, 36 – with CD and 20 – with irritable bowel syndrome (IBS). pANCA were determined in blood serum of patients by indirect immunofluorescence method on ethanol-fixed neutrophils («Bio-Rad» test-system, USA).

Results. pANCA have been found in 47,3, 25,0 and 5,0% of patients with UC, CD and IBS respectively ($p < 0,001$ – UC in comparison to IBS, $p < 0,02$ – CD in comparison to IBS, $p < 0,05$ – UC in comparison to CD). At total, left-sided and distal forms of UC they were present in 47,7, 58,8 and 27,3% of patients respectively, at acute, chronic relapsing and chronic persistent course – in 14,3, 45,1 and 67,5% ($p < 0,001$). In patients with severe, moderate course and in phase of remission pANCA have been revealed in 42,8, 56,0 ($p < 0,05$) and 20,0% of cases respectively. They were found in 72,7% of patients with active total UC with chronic persistent course. pANCA titer of $\geq 1:80$ was observed in 10 of 27 patients with chronic persistent course of disease and in 1 of 14 ($p < 0,05$) with chronic recurrent course. Frequency of pANCA has tendency to increase in steroid-resistant patients and to decrease after subtotal colectomy.

pANCA were found in 9 of 26 (34,6 %) patients with CD with large intestinal lesion (ileocolitis, CD of the large intestine) and were absent in 10 ($p < 0,01$) patients with terminal ileitis. No difference between subgroups of patients with CD with high activity of process and in phase of remission was revealed.

Conclusions. It was demonstrated, that at UC pANCA in greater degree are associated to diffuse

больных БК с выраженной активностью процесса и в фазе ремиссии.

Выводы. Показано, что pANCA при ЯК в большей степени ассоциированы с распространенным поражением толстой кишки, фазой клинической активности и хроническим непрерывным течением с тенденцией к увеличению частоты выявления у стероидрезистентных больных и ее снижению после удаления пораженной толстой кишки.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Антинейтрофильные антитела, реагирующие с антигенами, распределенными диффузно в цитоплазме (цитоплазматические, *antineutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA) и расположенными в зоне, прилегающей к ядру (перинуклеарные, *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies* – pANCA), определяются при широком спектре заболеваний, включающем системные васкулиты, ревматические аутоиммунные заболевания, поражения печени, инфекции и др. ANCA к некоторым антигенам нейтрофилов являются специфическими маркерами ряда заболеваний (протеиназа 3 – при гранулематозе Вегенера, миелопероксидаза – при микроскопическом полиангиите, некротизирующем гломерулонефрите) и ассоциированы с активностью, характером течения патологического процесса и другими клиническими параметрами [8]. Установлены патогенные свойства pANCA к миелопероксидазе: при их введении мышам наблюдалось развитие системного васкулита и гломерулонефрита [29]. Однако при других заболеваниях с наличием ANCA, включая *язвенный колит* (ЯК) и *болезнь Крона* (БК), данные о природе аутоантигенов, локализованных в нейтрофилах, диагностической роли ANCA и их патогенности являются неоднозначными или отсутствуют [2, 6, 8, 13, 15, 16, 22].

Исследования, проведенные в последние 15–20 лет, показали, что pANCA присутствуют у 40–80% больных ЯК и 10–40% больных БК [2, 12, 13, 16, 17]. Значительная вариабельность обнаружена при определении чувствительности и специфичности pANCA. Во многих исследованиях не выявлена взаимосвязь pANCA с патологическим процессом в толстой кишке (протяженностью поражения, активностью воспаления, тяжестью течения и др.) [5, 6, 16, 18, 22]. Вместе с тем в ряде работ подтверждена ассоциация pANCA с определенными клиническими фенотипами, в частности с более агрессивным течением ЯК, с резистентностью к кортикостероидам при левостороннем колите, с изолированным поражением толстой кишки при БК и др. [20, 25, 26, 28]. В качестве причин противоречивых результатов

lesion of the large intestine, phase of clinical activity and chronic persistent course with tendency to increase in frequency at steroid-resistant patients and to decrease after resection of affected large intestine.

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease, perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies.

исследований pANCA рассматривается влияние географических, этнографических, методических и других факторов [8, 13, 21].

В связи с этим **цель** настоящей работы состояла в изучении клинической значимости pANCA: их взаимосвязи с локализацией и протяженностью поражения толстой кишки, его клинической активностью, характером течения и методами лечения.

Материал и методы исследования

Обследованы 160 пациентов, находившихся на лечении в ГНЦ колопроктологии: 104 – с ЯК, 36 – с БК и 20 – с *синдромом раздраженного кишечника* (СРК, контрольная группа). Клинический диагноз устанавливали на основании данных клинического, эндоскопического, рентгенологического, ультразвукового, гистологического и микробиологического исследований в соответствии с международными критериями заболеваний [1].

Среди 104 больных ЯК женщин было 51, мужчин – 53. Средний возраст составил $38,0 \pm 1,1$ года (15–68 лет). Длительность заболевания – от 1 мес до 42 лет: до 1 года – у 25 пациентов, 2–5 лет – у 35, 6–10 лет – у 25, 11–15 лет – у 9, 16–20 лет – у 2 и более 20 лет – у 8. У 9 больных ЯК ранее были выполнены обширные резекции толстой кишки: субтотальная колэктомия с формированием илео- и сигмостомы (5), субтотальная колэктомия с формированием илеосигмоидного анастомоза (3) и субтотальная колэктомия с последующей брюшноанальной резекцией прямой и сигмовидной кишки с формированием постоянной илеостомы (1). Среди 95 неоперированных пациентов тотальный колит наблюдался у 67, левосторонний – у 17 и дистальное поражение в форме проктосигмоидита – у 11. Среднетяжелая и тяжелая формы заболевания диагностированы соответственно у 50 и 35 больных, клиническая ремиссия наблюдалась у 10. Острое (продолжительность до 6 мес) течение ЯК отмечено у 14 человек, хроническое рецидивирующее – у 31 и хроническое непрерывное – у 40.

В группе больных БК женщин было 20, мужчин – 16. Средний возраст – 31,0±2,2 года (18–64 лет). Длительность заболевания составила от 2 мес до 24 лет: до 1 года – у 1 больного, 2–5 лет – у 12, 6–10 лет – у 15, 11–15 лет – у 4, 16–20 лет – у 2, более 20 лет – у 2. БК в форме терминального илеита наблюдалась у 10 пациентов, илеоколит – у 12 и изолированное поражение толстой кишки – у 14. Воспалительная (нестриктурирующая и непенетрирующая) форма БК диагностирована у 17 больных, стриктурирующая форма – у 12 и пенетрирующая – у 7. Периаанальные осложнения обнаружены у 12 пациентов. Тяжесть БК оценивали в соответствии с индексом Беста [1]. Его величина менее 150 баллов (клиническая ремиссия) зарегистрирована у 8 больных, более 150 баллов – у 28.

pANCA определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием тест-систем фирмы «Bio-Rad» (США). Пробы сыворотки крови титровали в двукратных разведениях начиная с 1:20 и инкубировали в течение 30 мин на стекле с нейтрофилами, которые предварительно были фиксированы 96° этанолом. После отмывания буферным физиологическим раствором нейтрофилы инкубировали в течение 30 мин с флюоресцирующими антителами к IgG человека. В качестве контроля использовали позитивную антинейтрофильную и негативную стандартные антисыворотки тест-системы. Для дифференциации перинуклеарного и ядерного свечения применяли параллельную фиксацию нейтрофилов формалином, при которой истинная перинуклеарная локализация антител не выявляется [8]. Нейтрофилы исследовали под люминесцентным микроскопом Jena-Lumar (Германия) при увеличении ×630.

Полученные результаты подвергали статистическому анализу с использованием критерия t Стьюдента и метода «φ» Фишера для оценки достоверности разности долей (процентов). Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

pANCA были выявлены у 45 из 95 (47,3%) пациентов с ЯК, у 9 из 36 (25,0%) – с БК и у 1 из 20 (5,0%) – с СПК, который согласно современным представлениям не является заболеванием воспалительного генеза (p<0,001 – ЯК в сравнении с СПК, p<0,02 – БК в сравнении с СПК, p<0,05 – ЯК в сравнении с БК) – табл. 1. Частота обнаружения pANCA в различных популяциях больных ЯК варьирует в широких пределах. Для сравнения приводим данные по ряду стран Европы: Италия – 30,0% [13], Румыния – 36,4% [16], Англия – 42,0% [4], Германия – 46,0% [7], Эстония – 49,0% [10], Испания – 61,5% [2],

Франция – 65,0% [17], Дания – 70,0% [12]. Частота обнаружения pANCA при БК в большинстве исследований составляла 10–30%, т. е. была в 2–5 раз ниже, чем при ЯК [2, 10, 13, 16, 17]. Таким образом, в обследованной нами популяции больных ЯК и БК она соответствует средневропейским показателям.

Анализ частоты pANCA в зависимости от продолжительности ЯК показал, что в период до 6 мес (острая форма болезни) pANCA выявлялись у 2 из 14 (14,3%) пациентов, от 7 мес до 1 года – у 5 из 11 (45,4%), сохраняясь в последующем на этом уровне 2–5 лет – у 17 из 35 (48,5%) больных, 6–10 лет – у 12 из 25 (48,0%) и более 10 лет – у 9 из 19 (47,3%).

Результаты исследования pANCA в зависимости от протяженности поражения толстой кишки, характера течения и степени тяжести ЯК представлены в табл. 2, из данных которой следует, что частота их выявления имеет выраженную тенденцию к увеличению при левостороннем и тотальном колите по сравнению с дистальной формой. У больных с острым течением она значительно ниже (14,3%), чем при хроническом рецидивирующем и хроническом непрерывном течении (45,1 и 67,5% соответственно). pANCA сохраняются у больных в фазе ремиссии, но обнаруживаются в 2–3 раза реже, чем в подгруппах больных с выраженной активностью болезни.

Чаще всего pANCA обнаруживались в подгруппе больных с тотальным активным колитом при непрерывном течении – 24 из 33 (72,7%) случаев по сравнению с тотальным рецидивирующим колитом – 7 из 19 (36,8%, p<0,02) и тотальным колитом с острым течением – 1 из 11 (9,1%, p<0,001).

47 больных с тотальным активным ЯК получали кортикостероиды. У 16 из них наблюдалось стероидрезистентное течение болезни. Частота выявления pANCA в этой подгруппе пациентов имела тенденцию к увеличению – у 9 из 16 (56,2%) по сравнению с отвечавшими на лечение гормонами, – у 11 из 31 (35,5%, p>0,05).

Таблица 1
Частота обнаружения pANCA у обследованных больных

Заболевание	Частота обнаружения антител
Язвенный колит	45/95 (47,3%)* #
Болезнь Крона	9/36 (25,0%)*
Синдром раздраженного кишечника	1/20 (5,0%)

Примечание. В числителе – количество больных с наличием pANCA, в знаменателе – количество обследованных больных.

*p<0,001 – между группами пациентов с ЯК и СПК;

#p<0,05 – между группами с ЯК и БК;

*p<0,02 – между группами пациентов с БК и СПК.

Таблица 2

Наличие pANCA у больных ЯК в зависимости от протяженности поражения толстой кишки, характера течения и степени тяжести заболевания

Частота обнаружения pANCA	Распространенность поражения			Характер течения заболевания			Степень тяжести		
	тотальное	левостороннее	дистальное	острое	хроническое рецидивирующее	хроническое непрерывное	тяжелое	среднетяжелое	ремиссия
45/95 (47,3%)	32/67 (47,7%)	10/17 (58,8%)	3/11 (27,3%)	2/14* (14,3%)	14/31 (45,1%)	27/40 (67,5%)	15/35 (42,8%)	28/50** (56,0%)	2/10 (20,0%)

Примечание. В числителе — количество больных с наличием pANCA, в знаменателе — количество обследованных больных.

* $p < 0,05$ — между группами пациентов с острым и хроническим рецидивирующим течением ЯК;

$p < 0,001$ — между группами с острым и хроническим непрерывным течением ЯК;

** $p < 0,05$ — между группами больных со среднетяжелой формой заболевания и в стадии ремиссии.

Таблица 3

Уровень pANCA у больных ЯК

Титр pANCA	Количество больных, $n=45$	Распространенность поражения			Характер течения заболевания			Степень тяжести		
		тотальное, $n=32$	левостороннее, $n=10$	дистальное, $n=3$	острое, $n=2$	хроническое рецидивирующее, $n=14$	хроническое непрерывное, $n=27$	тяжелое, $n=15$	среднетяжелое, $n=28$	ремиссия, $n=2$
1:20	22 (48,9%)	17	4	1	—	7	14	10	11	1
1:40	12 (26,7%)	7	3	2	2	6	3	2	9	1
$\geq 1:80$	11 (24,4%)	8 (25%)	3 (30%)	—	—	1 (7,1%)	10 (37,0%)*	3 (20,0%)	8 (28,5%)	—

* $p < 0,05$ — между подгруппами больных ЯК с хроническим рецидивирующим и хроническим непрерывным течением.

В связи с неэффективностью консервативной терапии у 16 больных с тотальным ЯК были выполнены субтотальная колэктомия с формированием илео- и сигмостомы (у 9) и колэктомия с брюшно-анальной резекцией прямой кишки (у 7). Частота обнаружения pANCA в этой подгруппе составила 43,7% (у 7 из 16 больных), т. е. не отличалась от данных, полученных при консервативном лечении.

Результаты исследования уровня pANCA представлены в табл. 3. Анализ титров pANCA у 45 больных ЯК выявил следующее распределение: титр 1:20 отмечен у 22 (48,9%), 1:40 — у 12 (26,7%), $\geq 1:80$ — у 11 (24,4%). pANCA в титре $\geq 1:80$ найдены у 10 из 27 (37,0%) пациентов с хроническим непрерывным течением ЯК и у 1 из 14 (7,1%, $p < 0,05$) больных с хроническим рецидивирующим течением. Не обнаружено достоверных отличий по этому показателю между больными с тотальным и левосторонним ЯК (25 и 30% соответственно) и между больными с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания (20,0 и 28,5%). pANCA в этом титре не выявлялись в подгруппах пациентов с дистальным колитом, при остром течении болезни и в фазе ремиссии.

Из 9 больных, которым ранее (1–6 лет назад) были выполнены обширные резекции ободочной кишки, активный воспалительный процесс в форме проктита наблюдался у 3. pANCA были обнаружены лишь у 1 из этих больных. У остальных 5 больных в сохраненной части сигмовидной кишки и прямой кишке наблюдалась ремиссия процесса (у 1 больного с наличием постоянной илеостомы и отсутствием толстой кишки pANCA не были выявлены). Таким образом, отмечена тенденция к снижению частоты pANCA у пациентов, которым в прошлом была выполнена субтотальная колэктомия.

Исходя из сказанного следует, что частота и уровень pANCA в обследованной группе больных ЯК изменялись в зависимости от клинической активности процесса, характера течения, распространенности поражения и резистентности к кортикостероидам. У больных ЯК с тотальным активным процессом и хроническим непрерывным течением pANCA выявляются наиболее часто (в 72,7% случаев).

Аналогичные данные, подтверждающие связь pANCA с формами ЯК, сообщались в ранее опубликованных работах [2, 13, 19, 27]. Было

установлено, что частота обнаружения рАНСА после первой атаки ЯК составляла 31,0%, после 2–5 рецидивов – 52,0% и при последующих рецидивах – 87,5% [28]; у больных, находившихся в длительной ремиссии, они выявлялись лишь в 5,0% случаев [11]. Частота и титры антител значительно снижались после продолжительной кортикостероидной терапии [19] и через 2 и более лет после удаления толстой кишки [3, 19].

В противоположность вышеизложенному многим авторам не удалось обнаружить достоверные взаимосвязи между рАНСА и клиническими характеристиками ЯК (протяженность поражения, степень активности, характер течения, чувствительность к кортикостероидам, влияние колэктомии) [5, 6, 14, 16, 18]. Об отсутствии непосредственной связи рАНСА с патологическим процессом говорит также обнаружение их задолго до появления клинических признаков ЯК и в течение многих лет после удаления пораженной толстой кишки [9, 28].

Как было указано выше, рАНСА выявлялись у 9 из 36 (25,0%) больных БК. Титр антител составил 1:20 у 8 пациентов и 1:40 – у 1. Не установлено связи рАНСА с клинической активностью заболевания: они присутствовали у 6 из 28 больных с активно протекающим процессом и у 3 из 8 больных в стадии ремиссии. рАНСА были найдены у 9 из 26 (34,6%) больных с поражением толстой кишки (у 4 из 12 пациентов с илеоколитом и у 5 из 14 с БК толстой кишки), при этом они присутствовали у 6 из 16 пациентов с ее тотальным поражением, у 2 из 5 с локализацией процесса в правых отделах и у 1 из 5 с левосторонним поражением. Эти результаты не подтверждают данные о том, что рАНСА при БК характеризуют фенотип больных с левосторонним колитом, который по своим клинико-морфологическим параметрам сходен с ЯК [25]. рАНСА не обнаружены у 10 больных БК в форме терминального илеита ($p < 0,01$), что согласуется с рядом предыдущих публикаций [13, 24]. Они были выявлены у 3 из 17 (17,6%) пациентов с неосложненным течением болезни (нестриктурирующая и непенетрирующая формы) и у 6 из 19 (31,6%, $p > 0,05$) с осложненным течением: у 4 из 12 больных со стриктурирующей формой и у 2 из 7 с пенетрирующей формой БК. Таким образом, у больных БК наличие рАНСА ассоциировано с поражением толстой кишки и с тенденцией к осложненному течению процесса, но в отличие от данных отдельных исследований [16] не коррелирует с клинической активностью заболевания.

Причиной неоднозначных результатов исследований рАНСА при ЯК и БК является, по мнению ряда авторов, гетерогенность антигенов нейтрофилов [21, 27], а в более широком смысле, на наш взгляд, их функциональное состояние, влияющее на спектр продуцируемых антигенов,

которые были использованы в качестве субстрата для определения рАНСА в различных лабораториях. Это подтверждается исследованиями, в которых один пул сывороток крови больных ЯК был изучен в пяти лабораториях США, Англии и Германии: в одной из лабораторий рАНСА не были обнаружены, а в других частота рАНСА составила от 31 до 63% [21].

Совокупность изложенных собственных наблюдений и данных литературы позволяет предположить наличие по меньшей мере двух типов рАНСА. Антитела 1-го типа ассоциированы с чувствительностью к воспалительным заболеваниям толстой кишки и, вероятно, продуцируются в результате нарушения иммунорегуляции. Они обнаруживаются у части больных задолго до установления клинического диагноза, не связаны непосредственно с патологическим процессом (протяженность поражения кишки, активность и др.), продолжают выявляться после колэктомии. Антитела 2-го типа ассоциированы с патологическим процессом, их частота и уровень коррелируют с продолжительностью ЯК, распространенностью поражения, активностью, характером течения болезни и результатами лечения. Их уровень снижается после колэктомии. Наличие этого типа рАНСА подтверждается их продукцией В-лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, но не лимфоцитами периферической крови и мезентериальных лимфоузлов больных ЯК [23]. рАНСА, выявленные у больных ЯК в настоящем исследовании, больше соответствуют 2-му типу антител. Поэтому они могут быть использованы в качестве показателя, характеризующего выраженность воспалительного процесса.

Таким образом, наличие рАНСА у больных ЯК в большей степени связано с распространенным поражением толстой кишки, активным воспалительным процессом, хроническим непрерывным течением и резистентностью к кортикостероидам; продукция антител снижается после резекции пораженных отделов кишки. Эти данные, как и сочетание рАНСА с поражением толстой кишки при БК в ее осложненных формах, подтверждают связь рАНСА с более агрессивными вариантами течения неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки.

Выводы

1. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела выявлены у 47,3% пациентов с ЯК, 25,0% – с БК и 5,0% – с СРК. Их частота при активном тотальном ЯК с хроническим непрерывным течением составила 72,7%. Они обнаруживались в 2–3 раза чаще при активном ЯК в тяжелой и среднетяжелой формах по сравнению с фазой ремиссии, в 2 раза чаще при

распространенном поражении толстой кишки, чем при дистальной локализации, и в 3–4,5 раза чаще при хроническом рецидивирующем и хроническом непрерывном течении по сравнению с острой формой.

2. Антитела в титре $\geq 1:80$ наблюдались у 22,4% pANCA+ больных ЯК, преимущественно при активном, распространенном и непрерывно текущем воспалительном процессе. Они не были

обнаружены при дистальной форме ЯК, при остром течении и в фазе ремиссии.

3. pANCA выявлялись у 34,6% больных БК с поражением толстой кишки и не были обнаружены при БК в форме терминального илеита. Частота выявления антител не коррелировала с клинической активностью, но имела тенденцию к увеличению у пациентов с осложненным течением болезни (пенетрирующая и стриктурирующая формы).

Список литературы

1. Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. Язвенный колит. Болезнь Крона. Клиническая характеристика // Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г.И. Воробьева, И.Л. Халифа. – М.: Миклош, 2008. – С. 136–155.
2. Abad E., Tural C., Mirapeix E., Cuxart A. Relationship between ANCA and clinical activity in inflammatory bowel disease; variation in prevalence of ANCA and evidence of heterogeneity // J. Autoimmunol. – 1997. – Vol. 10, N 2. – P. 175–180.
3. Aitola P., Miettinen A., Mattila A. et al. Effect of proctocolectomy on serum anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic ulcerative colitis // J. Clin. Pathol. – 1995. – Vol. 48, N 7. – P. 645–647.
4. Bansi D.S., Chapman R.W., Fleming K.A. Prevalence and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 8, N 9. – P. 881–885.
5. Cabral V.L., Miszputen S.J., Catapani W.R. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Brazilian patients with inflammatory bowel disease // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50. – P. 412–415.
6. Fekih M., Ben Hlima, Zitouni M. et al. Interest of serologic markers in inflammatory bowel disease. About 105 cases // Tunis. Med. – 2007. – Vol. 85, N 10. – P. 821–828.
7. Folwaczny C., Jochum M., Nachl N. et al. P-ANCA target antigens in ulcerative colitis // Z. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 36, N 8. – P. 625–626.
8. Hoffman G.S., Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41, N 9. – P. 1521–1530.
9. Israeli E., Grotto I., Gilburd B. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 9. – P. 1232–1236.
10. Kull K., Salupere R., Uibo M., Salupere V. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Estonian patients with inflammatory bowel disease. Prevalence and diagnostic role // Hepatogastroenterology. – 1998. – Vol. 45, N 24. – P. 2132–2137.
11. Lindgren S., Floren C.H., Lindhagen T. et al. Low prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis with long-term remission // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1995. – Vol. 7, N 6. – P. 563–568.
12. Loch 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. – Vol. 59, N 11. – P. 898–903.
13. Lombardi G., Annesse V., Pieroli A. et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Clinical role and review of the literature // Dis. Colon Rectum. – 2000. – Vol. 43, N 7. – P. 999–1007.
14. Macrowiecka A., Gasiorowska A., Mafecka-Panas E. Assessment of usefulness of anti-Saccharomyces cerevisiae and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with unspecific inflammatory bowel disease // Pol. Merkur. Lek. – 2004. – Vol. 17 (suppl. 1). – P. 22–26.
15. Merkel P.A., Polissar R.P., Chang Yu. et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 126, N 11. – P. 866–873.
16. Preda C.H., Vermeire S., Rutgeerts P. et al. Prevalence and significance of perinuclear anti-neutrophil antibodies (pANCA) in Romanian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis // Rom. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 14, N 4. – P. 357–360.
17. Quinton J.F., Sendid B., Reumaux D. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role // Gut. – 1998. – Vol. 42, N 6. – P. 788–791.
18. Roozendaal C., Pogany K., Hummel E.J. et al. Titres of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are not related to disease activity // QJM. – 1999. – Vol. 92, N 11. – P. 651–658.
19. Rump J.A., Roth M., Scholmerich J. et al. A new type of ANCA in sera of patients with ulcerative colitis: effects of therapy and disease severity on serum titer // Immunol. Infect. – 1992. – Vol. 20. – P. 16–18.
20. Sandborn W.J., Landers C.J., Tremaine W.J., Targan S.R. Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of leftsided ulcerative colitis: results of a pilot // Mayo Clin. Proc. – 1996. – Vol. 71. – P. 431–436.
21. Sandborn W.J., Loflus E.V., Colombel J.F. et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease // Inflammatory Bowel Dis. – 2001. Vol. 7, N 3. – P. 192–201.
22. Targan S.R., Karp L.C. Serology and laboratory markers of disease activity // Inflammatory bowel diseases / Eds. R.B. Sartor, W.J. Sandborn. – 6th ed. – Saunders, 2004. – P. 442–450.
23. Targan S.R., Landers C.J., Cobb L. et al. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are spontaneously produced by mucosal B cells of ulcerative colitis patients // J. Immunol. – 1995. – Vol. 155, N 6. – P. 3262–3267.
24. Vasiliaskas E.A., Kam L.J., Karp L.C. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics // Gut. – 2000. – Vol. 47, N 4. – P. 487–496.
25. Vasiliaskas E.A., Plevy S.E., Landers C.J. et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. – P. 1810–1819.
26. Vecchi M., Bianchi M.B., Calabresi C. et al. Longterm observation of the perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody status in ulcerative colitis patients // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33. – P. 170–173.
27. Vecchi M., Bianchi M.B., Sinico R.A. et al. Antibodies to neutrophil cytoplasm in Italian patients with ulcerative colitis: sensitivity, specificity and recognition of putative antigens // Digestion. – 1994. – Vol. 55, N 1. – P. 34–39.
28. Vergara T., Cofre P., Cifuentes S. et al. Presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and Saccharomyces cerevisiae antibodies among patients with ulcerative colitis // Rev. Med. Chil. – 2006. – Vol. 134, N 8. – P. 960–964.
29. Xiao H., Heeringa P., Hu P. et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice // J. Clin. Invest. – 2002. Vol. 110. – P. 955–963.