Оригінальні дослідження
Original Researches

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
GASTROENTEROLOGY

Патологія кишечника / Bowel Pathology

УДК 616.345/.072.1+074+076 *DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.1.2023.526*

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Тарасова Т.С., Сімонова О.В., Татарчук О.М., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Ендоскопічні особливості слизової оболонки кишечника у хворих на виразковий коліт залежно від рівня IgG4

For citation: Gastroenterologìa. 2023;57(1):30-34. doi: 10.22141/2308-2097.57.1.2023.526

Резюме. ***Актуальність.*** *Виразковий коліт має тривалі тяжкі місцеві та системні наслідки, часто рецидивує, що обумовлює актуальність розробки нових діагностичних маркерів скринінгу цієї патології.* ***Мета дослідження****: дослідити ендоскопічну картину слизової оболонки товстої кишки при виразковому коліті залежно від вмісту IgG4 у сироватці крові і наявності тканинного IgG4.* ***Матеріали та методи.*** *Обстежено 75 хворих на виразковий коліт, які знаходилися на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». З них 42 жінки та 33 чоловіки віком від 18 до 69 років, середній вік становив (40,1 ± 1,4) року. Переважна більшість обстежених мали виразковий коліт з перебігом середнього ступеня тяжкості — 54 пацієнти, у 14 хворих було діагностовано тяжкий перебіг і у 7 осіб — легкий перебіг виразкового коліту. Ендоскопічні дослідження товстої кишки проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням відеоколоноскопа Olympus EVIS EXERA III (Японія). Усім пацієнтам за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США) визначено рівень IgG4 у сироватці крові згідно з інструкціями для тест-набору реактивів фірми «Хема» (Україна). Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб. Наявність IgG4-позитивних плазматичних клітин визначали імуногістохімічним методом, використовували моноклональний кролячий антилюдський IgG4 (Abcam, США).* ***Результати.*** *Підвищення рівня IgG4 понад 1,2 г/л відзначено у 45 пацієнтів. Загалом у хворих на виразковий коліт концентрація IgG4 у сироватці крові була вищою в 2 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою: 1,50 (0,55; 2,25) г/л проти 0,65 (0,45; 0,80) г/л. У хворих на виразковий коліт підвищення рівня як сироваткового, так і тканинного IgG4 супроводжується збільшенням частоти виявлення ендоскопічних ознак захворювання, у зв'язку з чим ендоскопічна активність 3 ступеня відзначалася в 2 ($p < 0,05$) та 2,9 раза ($p < 0,001$) частіше, ніж у хворих з нормальним вмістом IgG4.* ***Висновки.*** *Встановлені кореляційні зв'язки між рівнями сироваткового IgG4 й тканинного IgG4, а також з вираженістю ендоскопічних проявів виразкового коліту обґрунтовують доцільність оцінки рівня IgG4 у крові як неінвазивного маркера прогнозування перебігу цього захворювання.*

Ключові слова: *виразковий коліт; діагностика; ендоскопічне дослідження товстої кишки; гуморальний імунітет; IgG4*

Вступ

Виразковий коліт (ВК) — це хронічне захворювання, що вражає слизову оболонку товстої кишки та характеризується висхідним поширенням запалення від ануса по всій товстій кишці. ВК — це одна з нозологічних форм запальних захворювань кишечника [1–3]. Останнім часом захворюваність на ВК зростає у всьому світі і становить 0,5–31,5 випадку на 100 000 людей [4]. Захворювання має тривалі тяжкі місцеві і системні наслідки і часто рецидивує, що обумовлює актуальність подальшого вивчення патогенезу ВК та розробки нових діагностичних маркерів скринінгу цієї патології [2, 5].

Патофізіологія ВК досить складна і включає порушення таких компонентів, як імунна система, функція епітеліального бар'єра та кишкова флора. Все більше даних вказує, що рівень імунної інфільтрації тісно пов'язаний з клінічними наслідками, і ці інфільтровані імунні клітини залучені до надмірного запалення тканин слизової оболонки товстої кишки [2, 3].

© 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Тарасова Т.С., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com
For correspondence: Tarasova T.S., State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

Найбільш типовими ознаками ВК у фазі загострення є дифузна еритема, рихлість слизової оболонки (СО; має оксамитоподібний вигляд), петехії (геморагії), стертість нормального судинного рисунка, поверхневі дефекти різної протяжності і форми на великій площі аж до десквамації СО (зливні виразки), контактна або довільна кровоточивість різного ступеня вираженості, гнійні і фібринозні відкладення. Характерно, що ерозії і виразки при виразковому коліті розташовані тільки в ділянках запально зміненої СО, ніколи не зустрічаються афтоїдні виразки. Зернистість СО може спостерігатися у фазі загоєння виразок і ерозій і в неактивній фазі ВК [3, 5–7].

IgG4 є визнаним маркером для діагностики IgG4-пов'язаної хвороби [8, 9]. Незважаючи на наявність, за даними нечисленних досліджень, у СО кишечника підвищеного рівня IgG4-позитивних плазматичних клітин, запальні захворювання кишечника не є IgG4-пов'язаними хворобами, бо не мають ні гістологічних, ні клінічних ознак сторіформного фіброзу і флебіту [8, 10, 11]. Дослідники не виключають роль IgG4 в патогенезі запальних захворювань кишечника [10, 12–14]. Цікавим є той факт, що IgG4 може виступати як патогенне антитіло, але також мати захисну активність і може бути маркером запальної відповіді [8, 15]. Проте відкритим залишається питання зіставлення ендоскопічних ознак при ВК зі ступенем інфільтрації СО кишечника позитивними IgG4 плазматичними клітинами і концентрацією IgG4 у крові.

Мета: дослідити ендоскопічну картину СО товстої кишки при ВК залежно від вмісту IgG4 в сироватці крові і наявності тканинного IgG4.

Матеріали та методи

Обстежено 75 хворих на ВК, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». З них 42 жінки та 33 чоловіки віком від 18 до 69 років, середній вік становив (40,1 ± 1,4) року. Переважна більшість обстежених мали ВК з перебігом середнього ступеня тяжкості — 54 пацієнти, у 14 хворих було діагностовано тяжкий перебіг і у 7 осіб — легкий перебіг ВК.

Ендоскопічні дослідження товстої кишки проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням відеоколоноскопа Olympus EVIS EXERA III (Японія). Для визначення ендоскопічної активності ВК застосовано індекс ендоскопічної активності ВК за Мейо: ремісія (0 ст.), мінімальна активність (1 ст.), помірна активність (2 ст.), виражена активність (3 ст.). В основу цієї класифікації покладено наявність та вираженість макроскопічних ознак, характерних для ВК: стертість (втрата) судинного рисунка, наявність кровоточивості та дефектів СО товстої кишки [7].

Усім пацієнтам визначено імуноферментним методом рівень IgG4 у сироватці крові. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для тест-набору реактивів фірми «Хема» (Україна). ІФА виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 та 630 нм. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб.

Наявність IgG4-позитивних плазматичних клітин визначали імуногістохімічним методом. Для дослідження використовували моноклональний кролячий антилюдський IgG4 (Abcam, США). Визначали кількість інфільтрованих плазматичних клітин IgG4 під мікроскопом високої роздільної здатності. Присутність ≥ 10 клітин IgG4 у полі зору при високому збільшенні (HPF; поле ×40) вважалася значущою.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Дані подані у вигляді абсолютного числа випадків виявлення ознаки (n) та її відносної частоти (%). Порівняння якісних показників здійснювали за допомогою тесту χ^2. Різниця середніх значень показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Підвищення рівня IgG4 понад 1,2 г/л відзначено у 45 пацієнтів. Загалом у хворих на ВК концентрація IgG4 у сироватці крові була вищою в 2 рази ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою: 1,50 (0,55; 2,25) г/л проти 0,65 (0,45; 0,80) г/л.

Аналіз даних ендоскопічного дослідження у хворих на ВК залежно від рівня IgG4 у сироватці крові дозволив виявити, що гіперемія, набряк, геморагії та наявність ерозій СО були діагностовані в 1,2 раза ($p > 0,05$) частіше в групі з підвищеним рівнем IgG4 (рис. 1).

Як при підвищеному, так і при нормальному рівні IgG4 в крові частота виявлених при ендоскопічному обстеженні псевдополіпів СО була майже однаковою в

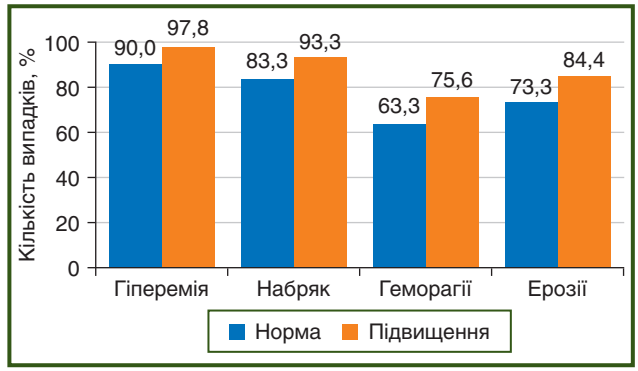

Рисунок 1 — Розподіл хворих на ВК за ендоскопічними ознаками з боку СО товстої кишки залежно від рівня IgG4 у сироватці крові

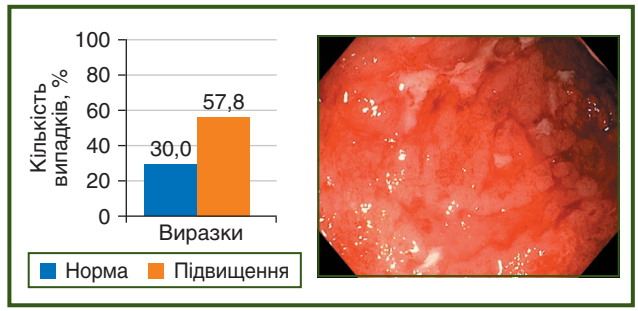

Рисунок 2 — Розподіл хворих за частотою виявлення виразки СО товстої кишки залежно від рівня IgG4 у сироватці крові

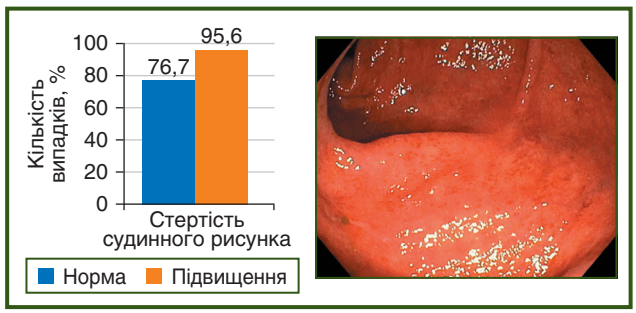

Рисунок 3 — Частота виявлення стертості судинного рисунка серед обстежених хворих залежно від рівня IgG4 у сироватці крові

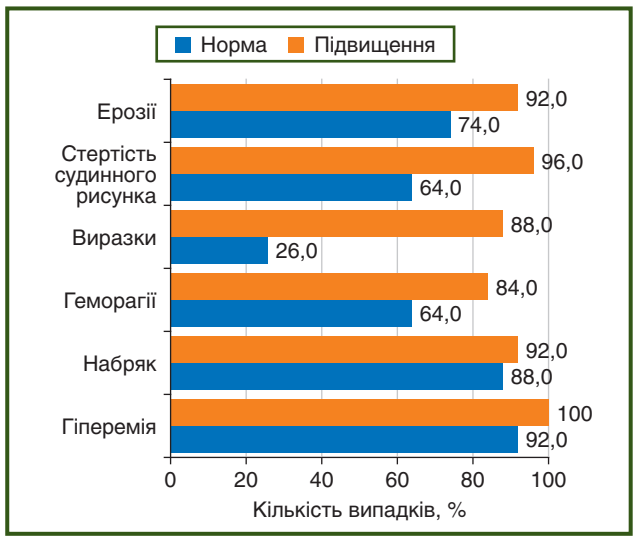

Рисунок 5 — Розподіл хворих на ВК за ендоскопічними ознаками з боку СО товстої кишки залежно від рівня тканинного IgG4

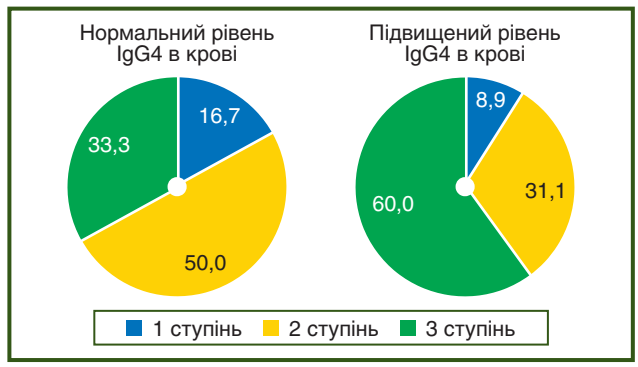

Рисунок 4 — Розподіл хворих на ВК за ендоскопічною активністю СО товстої кишки залежно від рівня IgG4 у сироватці крові, %

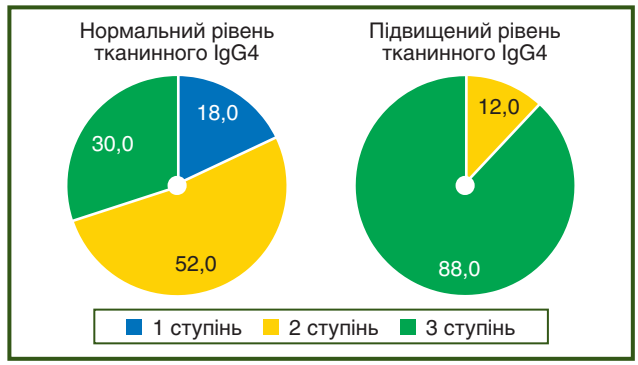

Рисунок 6 — Розподіл хворих на ВК за ендоскопічною активністю залежно від рівня IgG4 в СО товстої кишки, %

групах, що порівнювалися, і становила відповідно 12 з 45 (26,7 %) та 7 з 30 (23,3 %) випадків. Водночас виразки СО товстої кишки були діагностовані в 2 рази ($\chi^2 = 4,52$; $p = 0,033$) частіше у хворих з підвищеним вмістом IgG4 у крові (рис. 2).

Така ендоскопічна ознака ВК, як стертість судинного рисунка, відзначена у більшості хворих на ВК з переважанням частоти виявлення в групі з підвищеним рівнем IgG4 у крові ($\chi^2 = 4,42$; $p = 0,035$) (рис. 3).

Кровоточивість СО товстої кишки 2 і 3 ступеня було виявлено відповідно частіше в 1,6 та 5 разів (> 0,05) в групі з підвищеним IgG4, тоді як кровоточивість 1 ступеня в 2 рази частіше діагностована в групі з нормальним рівнем IgG4 ($p = 0,049$).

Отже, ендоскопічну активність 3 ступеня встановлено в 2 рази частіше ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,043$) при підвищеному рівні IgG4, ніж при нормальній кількості IgG4 у сироватці крові пацієнтів з ВК (рис. 4).

Позитивний тканинний IgG4 (понад 10 клітин IgG4 у полі зору) встановлено у 33,3 % хворих на ВК. У них частіше, ніж у групі з негативним тканинним IgG4, виявлені основні ендоскопічні ознаки ВК: стертість судинного рисунка — в 1,5 раза ($\chi^2 = 7,41$; $p < 0,01$), геморагії — в 1,3 раза (> 0,05), наявність ерозій — в 1,2 раза (> 0,05) (рис. 5). Виразки СО товстої кишки діагностовані в 3,4 раза ($\chi^2 = 23,31$; $p < 0,001$) частіше у хворих з підвищеним вмістом IgG4 у біоптатах товстої кишки.

При аналізі вираженості кровоточивості СО ТК при ендоскопічному дослідженні встановлено, що 2 і 3 ступінь кровоточивості виявлявся в групі з позитивним тканинним IgG4 відповідно в 2 рази ($p = 0,035$) та 4 рази ($p = 0,028$) частіше, ніж у групі з негативним тканинним IgG4.

Загалом у пацієнтів з позитивним тканинним IgG4 у слизовій оболонці товстої кишки виражена ендоскопічна активність ВК (3 ступеня) встановлена в 2,9 раза частіше ($\chi^2 = 20,17$; $p < 0,001$) (рис. 6).

За результатами кореляційного аналізу були визначені кореляційні зв'язки між рівнями сироваткового

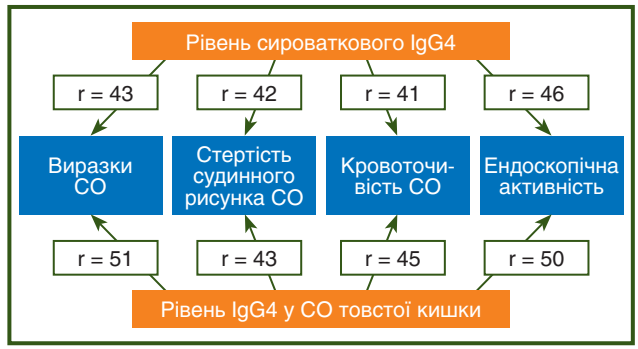

Рисунок 7 — Кореляційні зв'язки рівня IgG4 з ендоскопічними ознаками з боку СО товстої кишки (усі p < 0,05)

IgG4 і тканинного IgG4 (r = 0,594; p = 0,0001), а також з ендоскопічними ознаками з боку СО товстої кишки (рис. 7).

Обговорення

Виразковий коліт — актуальна медико-соціальна проблема сучасної гастроентерології, оскільки останнім часом спостерігається збільшення числа хворих з тяжкими формами захворювання, що характеризуються частими рецидивами, безперервно прогресуючим перебігом, розвитком ускладнень і часто призводять до стійкої втрати працездатності та інвалідизації хворих [3, 16]. ВК характеризується послідовним і дифузним ураженням слизової оболонки кишечника від прямої до сліпої кишки [17, 18]. Діагностика ВК базується на клінічних, ендоскопічних, рентгенологічних, гістологічних дослідженнях. Ступінь активності і тяжкості патологічних процесів при ВК залежить від поєднання клінічних і ендоскопічних факторів. Проте суттєвим недоліком ендоскопічного дослідження є інвазивність і травматичність: при тяжкому перебігу в період вираженого загострення використання цього способу може бути обмежене [9, 19]. Тому дослідження ролі гуморального імунітету в патогенезі запальних захворювань кишечника і можливості використання імуноглобулінів як біомаркерів запалення — це один з перспективних напрямків. Таким біомаркером може виступати IgG4, особливістю цього імуноглобуліну є те, що він може як мати захисну активність, так і бути маркером запальної відповіді, що у своїх дослідженнях довели Peerani et al. та Martínez-Botas et al. [15, 20]. Останніми роками проведено численні дослідження, у яких вивчались як стан IgG4-позитивних клітин, так і концентрація сироваткового IgG4 у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника [9, 12–14]. У своїх дослідженнях Chen et al. і Fabian et al. підтвердили зв'язок між вмістом IgG4 і патологією кишечника, також визначили перевагу сироваткового IgG4 при виразковому коліті [13, 21]. Єдиним недоліком цих досліджень є їх ретроспективний характер, а проспективних досліджень, які б оцінювали можливість використання IgG4 як маркера ендоскопічної активності при ВК, недостатньо. У нашому проспективному дослідженні ми з'ясували, що у хворих на ВК з підвищеним сироватковим і тканинним IgG4 збільшується частота ендоскопічних ознак, характерних для вираженої ендоскопічної активності, проти хворих з нормальним вмістом IgG4. Виявлено кореляційні зв'язки між рівнями сироваткового IgG4 й тканинного IgG4, а також між рівнем сироваткового IgG4 та вираженістю макроскопічних ознак СО товстої кишки, що дає підстави для використання IgG4 як неінвазивного критерію оцінки вираженості ендоскопічної активності при ВК.

Висновки

1. У хворих на ВК підвищення рівня як сироваткового, так і тканинного IgG4 супроводжується збільшенням частоти виявлення ендоскопічних ознак захворювання, у зв'язку з чим ендоскопічна активність 3 ступеня встановлена в 2 рази (χ^2 = 4,11; p = 0,043) та 2,9 раза (χ^2 = 20,17; p < 0,001) частіше, ніж у хворих з нормальним вмістом IgG4.

2. Встановлені кореляційні зв'язки рівня сироваткового і тканинного IgG4 між собою, а також з ендоскопічними проявами ВК обґрунтовують доцільність оцінки рівня IgG4 у крові як неінвазивного маркера прогнозування перебігу ВК.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити значення факторів гуморального імунітету та розробити комплекс критеріїв для прогнозування перебігу хронічних запальних захворювань кишечника» (номер держреєстрації 0119U102695). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. *Степанов Ю.М.* — концепція дослідження; *Стойкевич М.В.* — дизайн дослідження; *Гайдар Ю.А.* — аналіз даних імуногістохімічного дослідження; *Тарасова Т.С.* — відбір пацієнтів, написання статті; *Сімонова О.В.* — аналіз даних ендоскопічного дослідження; *Татарчук О.М.* — оцінка даних імуноферментного аналізу; *Петішко О.П.* — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

References

1. Uzzan M, Martin JC, Mesin L, et al. Ulcerative colitis is characterized by a plasmablast-skewed humoral response associated with disease activity. Nat Med. 2022 Apr;28(4):766-779. doi:10.1038/s41591-022-01680-y.

2. He T, Wang K, Zhao P, et al. Integrative computational approach identifies immune-relevant biomarkers in ulcerative colitis. FEBS Open Bio. 2022 Feb;12(2):500-515. doi:10.1002/2211-5463.13357.

3. Lee JM, Lee KM. Endoscopic diagnosis and differentiation of inflammatory bowel disease. Clin Endosc. 2016 Jul;49(4):370-375. doi:10.5946/ce.2016.090.

4. Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2014 Jul 28;20(28):9458-9467. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9458.

5. Tripathi K, Feuerstein JD. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. Drugs Context. 2019 Apr 29;8:212572. doi:10.7573/dic.212572.

6. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. J Crohns Colitis. 2019 Mar 26;13(3):273-284. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy114.

7. Vashist MN, Samaan M, Mosli MH, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jan 16;1(1):CD011450. doi:10.1002/14651858.CD011450.pub2.

8. Martín-Nares E, Hernández-Molina G, Baenas DF, Paira S. IgG4-Related Disease: Mimickers and Diagnostic Pitfalls. J Clin Rheumatol. 2022 Mar 1;28(2):e596-e604. doi:10.1097/RHU.0000000000001787.

9. Koutroumpakis F, Phillips AE, Yadav D, et al. Serum IgG4 Subclass Deficiency Defines a Distinct, Commonly Encountered, Severe Inflammatory Bowel Disease Subtype. Inflamm Bowel Dis. 2021 May 17;27(6):855-863. doi:10.1093/ibd/izaa230.

10. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Jan;21(1):43-50. doi:10.1002/jhbp.50.

11. Satou A, Notohara K, Zen Y, et al. Clinicopathological differential diagnosis of IgG4-related disease: A historical overview and a proposal of the criteria for excluding mimickers of IgG4-related disease. Pathol Int. 2020 Jul;70(7):391-402. doi:10.1111/pin.12932.

12. Şimşek HD, Basyigit S, Aktas B, et al. Comparing the type and severity of inflammatory bowel disease in relation to IgG4 immunohistochemical staining. Acta Gastroenterol Belg. 2016 Apr-Jun;79(2):216-221.

13. Chen X, Sun W, Lin R, Huang Z, Chen W. IgG4+ plasma cell infiltration is correlated with the development of inflammatory bowel disease and can be regulated by TLR-4. Int J Clin Exp Pathol. 2018 Sep 1;11(9):4537-4544.

14. Wang Z, Zhu M, Luo C, et al. High level of IgG4 as a biomarker for a new subset of inflammatory bowel disease. Sci Rep. 2018 Jul 3;8(1):10018. doi:10.1038/s41598-018-28397-8.

15. Peerani F, Du L, Lytvyak E, et al. Serum IgG4 cut-off of 70 mg/dL is associated with a shorter time to cirrhosis decompensation and liver transplantation in primary sclerosing cholangitis patients. Can Liver J. 2022 Feb 4;5(1):31-42. doi:10.3138/canlivj-2021-0023.

16. Xiong X, Cheng Z, Wu F, et al. Berberine in the treatment of ulcerative colitis: A possible pathway through Tuft cells. Biomed Pharmacother. 2021 Feb;134:111129. doi:10.1016/j.biopha.2020.111129.

17. Galipeau HJ, Caminero A, Turpin W, et al. Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis of Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1532-1545. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.004.

18. Rath T, Atreya R, Neurath MF. Is histological healing a feasible endpoint in ulcerative colitis? Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Jun;15(6):665-674. doi:10.1080/17474124.2021.1880892.

19. Fiorino G, Danese S, Giacobazzi G, Spinelli A. Medical therapy versus surgery in moderate-to-severe ulcerative colitis. Dig Liver Dis. 2021 Apr;53(4):403-408. doi:10.1016/j.dld.2020.09.022.

20. Martínez-Botas J, de la Hoz B. IgE and IgG4 Epitope Mapping of Food Allergens with a Peptide Microarray Immunoassay. Methods Mol Biol. 2016;1352:235-249. doi:10.1007/978-1-4939-3037-1_18.

21. Fabián O, Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). Cesk Patol. 2022 Spring;58(1):27-37.

Отримано/Received 21.01.2023
Рецензовано/Revised 08.02.2023
Прийнято до друку/Accepted 15.02.2023

Information about authors

Stepanov Yu.M., corresponding member of the National Academy of Sciences of Ukraine, MD, professor, Director, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; https://orcid.org/0000-0002-6721-2468

Stoikevych M.V., MD, PhD, Head of the Department of Intestinal Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6111-7267

Gaydar Yu.A., MD, PhD, head of the laboratory of pathomorphology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: yuriigaidar14@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8284-0908

Tarasova T.S., graduate student, Department of Intestinal Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6444-6253

Simonova O.V., PhD, senior researcher of the department of mini-invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: olenasim@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7954-1333

Tatarchuk O.M., MD, PhD, senior researcher, associate senior researcher of the research sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; https://orcid.org/0000-0002-0672-972X

Petishko O.P., researcher of the department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-4559-4055

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was performed as part of research work "To study the importance of the factors of humoral immunity and to develop a set of criteria for forecasting the course of chronic inflammatory bowel disease" (state registration number 0119U102695). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. *Stepanov Yu.M.* — concept of research; *Stoikevych M.V.* — design of research; *Gaidar Yu.A.* — analysis of immunohistochemical research data; *Tarasova T.S.* — patient selection, article writing; *Simonova O.V.* — analysis of endoscopic examination data; *Tatarchuk O.M.* — assessment of enzyme immunoassay data; *Petishko O.P.* — statistical processing of material, editing of the article.

Yu.M. Stepanov, M.V. Stoykevich, Yu.A. Gaidar, T.S. Tarasova, O.V. Simonova, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Endoscopic features of the intestinal mucosa in patients with ulcerative colitis depending on the level of IgG4

Abstract. ***Background.*** Ulcerative colitis has long-term severe local and systemic consequences, often recurs which determines the urgency of developing new diagnostic markers for screening this pathology. The purpose of the study: to investigate the endoscopic picture of the colonic mucosa in ulcerative colitis depending on the content of IgG4 in the blood serum and the presence of tissue IgG4. ***Materials and methods.*** Seventy-five patients with ulcerative colitis were examined, they were treated at the department of intestinal diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Of them, 42 were women and 33 were men aged 18 to 69 years, the average age was (40.1 ± 1.4) years. Most patients (n = 54) had a moderate ulcerative colitis, in 14 patients, the course was severe and 7 people had a mild ulcerative colitis. Endoscopic studies of the colon were performed according to generally accepted methods using the video colonoscope Olympus EVIS EXERA III (Japan). The level of IgG4 in blood serum was evaluated in all patients using the Stat Fax 303 Plus immunoassay analyzer (USA) according to the instructions for the test kit of reagents manufactured by the Xema company (Ukraine). The control group consisted of 15 practically healthy people. The presence of IgG4-positive plasma cells was determined by the immunohistochemical method, using monoclonal rabbit anti-human IgG4 (Abcam, USA). ***Results.*** An increase in the level of IgG4 over 1.2 g/l was detected in 45 patients. In general, in patients with ulcerative colitis the concentration of IgG4 in blood serum was 2 times higher ($p < 0.05$) compared to the control group: 1.50 (0.55; 2.25) g/l versus 0.65 (0.45; 0.80) g/l. Patients with ulcerative colitis had an increase in the level of both serum and tissue IgG4 accompanied by an increase in the frequency of detecting the endoscopic signs of the disease; therefore, endoscopic activity of degree 3 is detected 2 times ($p < 0.05$) and 2.9 times ($p < 0.001$) more often than in patients with normal concentration of IgG4. ***Conclusions.*** Correlations found between the levels of serum and tissue IgG4, as well as with the severity of endoscopic manifestations of ulcerative colitis substantiate the feasibility of assessing the level of IgG4 in the blood as a non-invasive marker for predicting the course of this disease.

Keywords: ulcerative colitis; diagnosis; colon endoscopic examination; humoral immunity; IgG4