






УДК 616.345/.072.1+074+076

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.557>

Степанов Ю.М. , Стойкевич М.В. , Гайдар Ю.А. , Кленіна І.А. , Татарчук О.М. 
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Клінічне значення сироваткових рівнів IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae* та перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл у диференційній діагностиці запальних захворювань кишечника

For citation: Gastroenterologia. 2023;57(3):172-177. doi: 10.22141/2308-2097.57.3.2023.557

Резюме. Актуальність. У наш час продовжується пошук біологічних маркерів, що мають високу специфічність та чутливість і можуть використовуватися як неінвазивні маркери для діагностики запальних захворювань кишечника (ЗЗК), зокрема диференціації виразкового коліту (ВК) і хвороби Крона (ХК), що важливо для визначення лікувальної тактики і прогнозу розвитку захворювання. **Мета:** визначити вміст антитіл IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae*, перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл та їх клінічне значення у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона. **Матеріали та методи.** Обстежено 49 хворих на ЗЗК, які знаходились на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі були розділені на дві групи: 33 хворі на ВК та 16 хворих на ХК. Крім того, хворі були поділені на групи залежно від тяжкості перебігу ВК: легкий ступінь ВК — 3 пацієнти, ВК середнього ступеня — 26 пацієнтів та 4 пацієнти — з тяжким ступенем перебігу ВК. Серед хворих на ХК було 13 пацієнтів середнього ступеня тяжкості перебігу та 3 пацієнти — з перебігом ХК тяжкого ступеня. Р-ANCA класу IgG визначали за допомогою непрямой реакції імуофлюоресценції, у сироватці крові визначали титр IgA та IgG до антитіл до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) методом імуоферментного аналізу. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. **Результати.** У більшості пацієнтів з ВК виявлялись р-ANCA, а у хворих на ХК — підвищений титр IgA та IgG до ASCA. У хворих на ХК рівень IgA та IgG до ASCA залежав від ступеня тяжкості перебігу хвороби, що підтверджувалося встановленим кореляційним зв'язком їх рівня із ступенем тяжкості хвороби ($r = 0,608$; $p = 0,012$). Проведення аналізу показало, що тест р-ANCA IgG для підтвердження діагнозу ВК має чутливість 63 % і специфічність 86 %. Тоді як наявність підвищеного рівня IgA або IgG до ASCA для діагностики ХК має чутливість 72 % і специфічність 82 %. Комбінація «р-ANCA IgG-позитивних і IgA, IgG до ASCA-негативних результатів» у пацієнтів з ВК показала чутливість і специфічність 75,6 і 68,8 % відповідно, з діагностичною точністю 68,8 %. Для комбінації «IgA, IgG до ASCA-позитивних і р-ANCA-негативних результатів» у пацієнтів з ХК чутливість становила 81,3 %, а специфічність — 80 % з діагностичною точністю 80,8 %. Тому одночасне визначення IgA, IgG до ASCA та р-ANCA IgG збільшує позитивну прогностичну точність при диференційній діагностиці ВК та ХК у пацієнтів із ЗЗК. **Висновки.** Встановлено, що окреме визначення показників IgA, IgG до ASCA та р-ANCA класу IgG для диференціації ВК та ХК має меншу чутливість та специфічність, натомість при об'єднанні двох тестів прогностична цінність позитивного результату та специфічність можуть бути істотно збільшені.

Ключові слова: виразковий коліт; хвороба Крона; діагностичні маркери; перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла; антитіла до *Saccharomyces cerevisiae*



© 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: Кленіна Інна Анатоліївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: inklenina@gmail.com; тел.: +380 (66) 731 33 03

For correspondence: Inna Klenina, PhD, Senior Research Fellow, Heads of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731 33 03

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), що включають виразковий коліт (ВК) та хворобу Крона (ХК), являють собою неспецифічну запальну патологію, що вражає шлунково-кишковий тракт. Багатоцентрові дослідження та метааналізи продемонстрували зростаючу поширеність ЗЗК у світі [1]. Упродовж останніх років в Україні також відмічається значне підвищення показників захворюваності на ЗЗК, що пов'язано у першу чергу з поліпшенням діагностичних можливостей. У 2015 р. в Україні абсолютне число нових випадків ЗЗК становило 179, темп приросту за два роки становив 15,1 %. Вперше виявлених пацієнтів із ХК було 79 осіб, темп приросту становив 28,1 %. Найбільш високі показники поширеності ЗЗК відзначались у Вінницькій, Волинській, Рівненській, Івано-Франківській, Хмельницькій, Чернігівській, Київській області та м. Києві [2]. Патогенез ЗЗК повністю не з'ясований, але, згідно із сучасними уявленнями, визначають, що генетична сприйнятливість, порушення імунної регуляції, стан кишкової мікробіоти і тригери довкілля мають велике значення у розвитку та прогресуванні захворювань кишечника [3, 4].

Незважаючи на те, що основним методом діагностики ЗЗК є ендоскопічний, все більшою поширеністю набуває використання фекальних і серологічних маркерів оцінки запального процесу в кишечнику [4]. Дослідження лабораторних маркерів дозволяє об'єктивно оцінити активність хвороби, здійснювати контроль за лікуванням, проводити диференційну діагностику. Дослідження антитіл у сироватці крові використовується для діагностики та стратифікації імуноопосередкованих захворювань протягом багатьох років [4]. Для ЗЗК характерна поява кількох типів антитіл з різною антигенною специфічністю, зокрема антимікробних антитіл та автоантитіл. Перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (p-ANCA) та антитіла до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) є серологічними маркерами, які вивчаються при ЗЗК. Антитіла до цитоплазми нейтрофілів є групою автоантитіл, в основному класу IgG, проти антигенів, локалізованих в азурофільних і специфічних гранулах нейтрофілів і моноцитів p-ANCA, що виявляються у 65 % хворих на ВК. Антитіла ASCA класів IgA та IgG відносяться до сімейства антигліканових антитіл, спрямовані до мананового білка дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, були виявлені в 40–70 % пацієнтів із ЗЗК. Однак роль антитіл до ASCA у патогенезі ЗЗК на сьогодні залишається все ж таки невідомою. Наявність p-ANCA пов'язують з більш несприятливим перебігом захворювання при ВК [5], а підвищення титру ASCA — з більшою кількістю ускладнень при ХК [6]. Застосування цих маркерів у клінічній практиці є важливим для підтвердження діагнозів ВК та ХК. Вивчення наявності антитіл у доклінічній фазі ЗЗК є одним із способів краще зрозуміти роль антитіл у патогенезі ЗЗК. Цей підхід використовували в деяких дослідженнях [7], і результати цих досліджень продемонстрували, що у значній кількості пацієнтів виявляють антитіла заздалегідь до встановлення діагнозу [8].

Актуальним є пошук біологічних маркерів з високою специфічністю та чутливістю як неінвазивного методу для діагностики ЗЗК, зокрема диференціації ВК і ХК,

що важливо як для прогнозу розвитку захворювання, так і для призначення лікування. Це дослідження спрямоване на вивчення особливостей вмісту антитіл класу IgA, IgG до ASCA та p-ANCA класу IgG і з'ясування того, якою мірою вони пов'язані з розвитком та прогресуванням ЗЗК.

Мета роботи: визначити вміст антитіл IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae*, перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл та їх клінічне значення у пацієнтів з виразковим колітом та хворобою Крона.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 49 хворих на ЗЗК, які знаходилися на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», із них 27 жінок і 22 чоловіки, середній вік становив $(38,4 \pm 1,5)$ року. Пацієнти розподілені на групи залежно від нозології: 33 із ВК, 16 із ХК. Діагноз ВК та ХК підтверджено відповідно до міжнародних стандартів з поєднанням клінічних, ендоскопічних та гістологічних досліджень. Ендоскопічні дослідження товстої кишки проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням відеокOLONоскопа Olympus EVIS EXERA III (Японія) для встановлення діагнозу ВК та ХК. Пацієнти були поділені на групи залежно від тяжкості перебігу ВК: легкий ступінь ВК — 3 пацієнти, ВК середнього ступеня — 26 пацієнтів та 4 пацієнти — з перебігом ВК тяжкого ступеня. Серед хворих на ХК було 13 пацієнтів із середнім ступенем тяжкості перебігу ХК та 3 пацієнти — з тяжким ступенем. Тяжкість перебігу захворювання визначали за індексом Мейо (Mayo Scoring System) для хворих на ВК і за індексом Беста (CDAI) — для пацієнтів із ХК.

Дослідження не суперечило положенням біоетики та було схвалено комісією з питань медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Матеріалом для дослідження служила венозна кров, яку забирали з ліктьової вени в об'ємі 10 мл вранці натщесерце. p-ANCA класу IgG визначали за допомогою непрямой реакції імунофлюоресценції, яка є золотим стандартом виявлення p-ANCA. Як субстрат реакції використовували нейтрофіли, які були виділені із венозної крові людини та фіксовані за допомогою етанолу. Визначення імунофлюоресцентного світіння проводили за допомогою кролячих антитіл до IgG людини фірми AbCam, США. Результат вважався негативним при титрі менше за 1 : 40 [9].

Титри антитіл IgA та IgG до ASCA у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем фірми Euroimmun (Німеччина) за допомогою аналізатора Stat Fax 303 Plus (США). За фізіологічну норму приймали вміст антитіл IgA та IgG до ASCA у сироватці крові менше ніж 20 Од/мл згідно з інструкцією до набору реагентів.

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводились у базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Для статис-

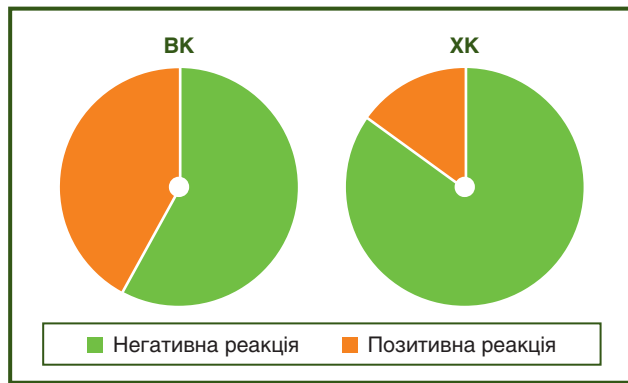


Рисунок 1 — Частота виявлення p-ANCA (титр більше за 1 : 40) у хворих на запальні захворювання кишечника

тичного аналізу даних використовували описову статистику: Me — медіана та Q1 — нижній кватиль, Q3 — верхній кватиль, порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричного методу (t-критерію Стьюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Різниця середніх значень показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Взаємозв'язки між показниками оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r). Оцінка діагностичного тесту проводилася шляхом побудови «латинського квадрату».

Результати та обговорення

У 42,4 % пацієнтів з ВК визначалася наявність p-ANCA класу IgG (рис. 1), у 21,2 % хворих встановлено підвищення вмісту IgA до ASCA, у 6,1 % — IgG до ASCA (табл. 1).

Водночас у 25,0 % хворих на ХК визначалось підвищення титру IgA, IgG до ASCA, у 12,5 % пацієнтів — наявність p-ANCA класу IgG. Медіана рівня IgA до ASCA вірогідно не відрізнялась між групами (табл. 1). Необхідно відмітити, що рівень IgG до ASCA був вірогідно вищий в 3,7 раза ($p < 0,05$) у хворих на ХК порівняно з його рівнем у хворих на ВК.

Наступним етапом нашої роботи було проведення аналізу отриманих даних залежно від тяжкості перебігу хвороби. Найбільший рівень антитіл IgA до ASCA було встановлено у хворих з легким ступенем тяжкості перебігу ВК, а саме визначено його підвищення в 9,9 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою хворих на ВК середнього ступеня та в 6,6 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою хворих на ВК тяжкого ступеня (рис. 2). Необхідно відзначити, що лише у хворих з перебігом ВК середнього ступеня тяжкості були виявлені p-ANCA IgG (53,8 % випадків) та підвищений рівень IgG до ASCA (7,7 % випадків).

У хворих на ХК рівень IgA, IgG до ASCA залежав від ступеня тяжкості перебігу хвороби (рис. 3), що підтверджується встановленим кореляційним зв'язком їх рівня із ступенем тяжкості ХК ($r = +0,608$; $p = 0,012$, та $r = +0,611$; $p = 0,012$ відповідно).

Таким чином, для хворих на ВК більш характерною була наявність p-ANCA класу IgG (рис. 4), а для хворих на ХК — наявність підвищеного титру IgA та IgG до ASCA.

При встановленому діагнозі ВК чутливість і специфічність тесту p-ANCA класу IgG становили 63 і 86 % відповідно. Тест ASCA (підвищений титр IgA або IgG) для діагностики ХК мав чутливість 72 % і специфічність 82 %. Комбінація «наявність p-ANCA класу IgG та відсутність IgA, IgG до ASCA» у пацієнтів з ВК показала чутливість і специфічність 75,6 і 68,8 % відповідно, з діагностичною точністю 68,8 % (табл. 2). У пацієнтів з ХК комбінація «підвищений титр IgA, IgG до ASCA та

Таблиця 1 — Рівень IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae* у хворих на запальні захворювання кишечника, Me (Q1; Q3)

Показники	Хворі на ВК (n = 33)	Хворі на ХК (n = 16)
IgA до ASCA, Од/мл	3,2 (1,4; 11,7)	2,3 (0,93; 39,95)
IgG до ASCA, Од/мл	1,4 (0,8; 2,9)	5,15 (1,9; 15,45)*

Примітка. * — $P < 0,05$, вірогідна різниця між групами.

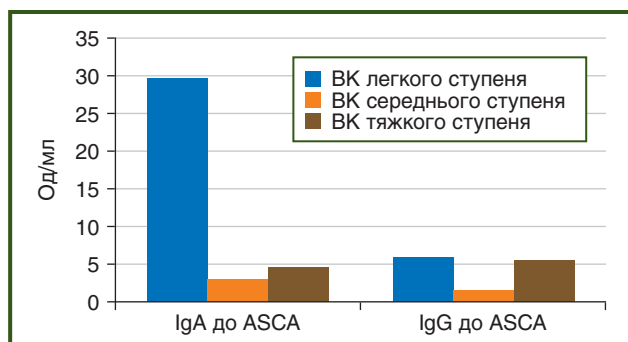


Рисунок 2 — Рівень IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae* у хворих залежно від тяжкості перебігу ВК, Me (Q1; Q3)

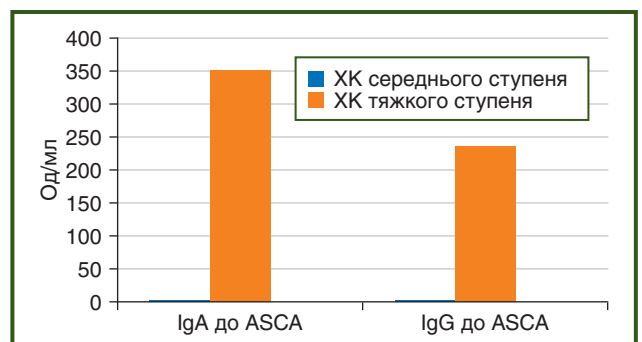


Рисунок 3 — Рівень IgA, IgG до *Saccharomyces cerevisiae* у хворих залежно від тяжкості перебігу ХК, Me (Q1; Q3)

відсутність р-ANCA класу IgG» мала чутливість 81,3 % та специфічність 80 %, діагностичну точність 80,8 %. За нашими даними, одночасне визначення IgA, IgG до ASCA та р-ANCA класу IgG збільшує позитивну прогностичну точність при диференційній діагностиці ВК та ХК у пацієнтів із ЗЗК.

Обговорення

За літературними даними встановлено, що кількісне визначення автоантитіл може бути корисним для клінічної діагностики ЗЗК [5]. Р-ANCA являють собою групу автоантитіл з цитоплазматичними компонентами нейтрофілів як антигенами-мішенями, що можуть вивільняти лізоцими через капіляри, ушкоджувати кровоносні судини та тканини кишечника, а також спричиняти пошкодження тканин через Т-клітинно-опосередкований імунний синергізм [5].

У дослідженнях останніх років показано, що р-ANCA специфічно опосередковують такі захворювання, як гломерулонефрит, системний васкуліт, вузликовий гранулематоз і автоімунний гепатит, а також пов'язані з ВК. Іншими антитілами, тісно пов'язаними із ЗЗК, є IgA та IgG до ASCA. Механізми цих антитіл у розвитку ЗЗК можуть бути пов'язані з підвищеною проникністю кишечника при захворюванні та впливом на клітини імунної відповіді дріжджових антитіл [5, 6]. Визначаючи сироваткові рівні IgA та IgG до ASCA та р-ANCA класу IgG, ми досліджували клінічну значущість цих антитіл у диференційній діагностиці ЗЗК та можливих кореляційних взаємозв'язків з тяжкістю захворювання.

Антитіла IgA та IgG до ASCA визначаються у більшості випадків у пацієнтів зі встановленим діагнозом ХК і в найближчих родичів пацієнтів з ХК [10]. Роль *Saccharomyces cerevisiae* у патогенезі ХК до кінця не з'ясована. Цей вид дріжджів вважається умовно-патогенним маловірулентним збудником і значно поширений у побуті (хлібопекарське виробництво) та в харчовій промисловості. Приблизно 6 % нормального населення мають *Saccharomyces cerevisiae* у шлунково-кишковому тракті, які надходять з їжею, і їх наявність має тимчасовий характер [10, 11]. *Saccharomyces cerevisiae* рідко виявляються у пацієнтів із ХК з ASCA-IgA та ASCA-IgG, що вказує на те, що вони існують без постійного контакту з *Saccharomyces cerevisiae*.

Раніше припускали, що підвищена проникність кишечника бере участь у продукції ASCA у пацієнтів із ХК, але пізніше цю гіпотезу було піддано сумніву, оскільки не було виявлено зв'язку між рівнями IgA, IgG до ASCA і ступенем проникності кишечника у пацієнтів із ХК [6, 8].

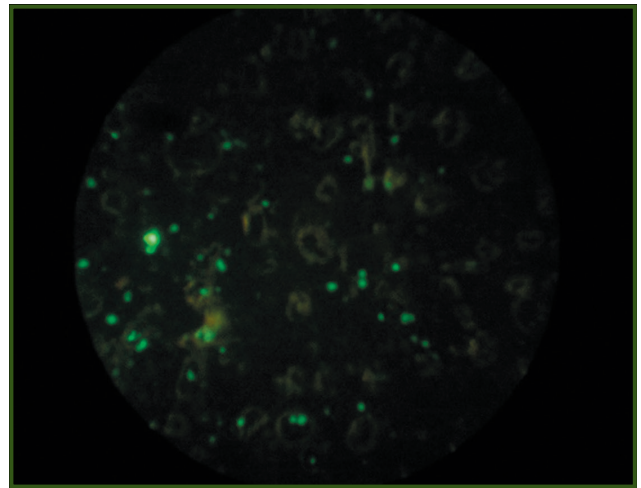


Рисунок 4 — Ядерний тип світіння антитіл до перинуклеарної цитоплазми нейтрофілів класу IgG, який виявлено у пацієнта з виразковим колітом (непряма реакція імунофлюоресценції)

У роботах авторів Y. Pang, S. Kansal було показано, що як рівень р-ANCA класу IgG, так і частота його позитивних результатів у пацієнтів з ВК були значно вищими, ніж в осіб без ВК та здорових осіб ($p < 0,01$). Однак рівні ASCA класу IgA та IgG та частота позитивних результатів у пацієнтів з ВК не мали статистичних відмінностей порівняно з показниками здорових осіб ($p > 0,05$). Чутливість р-ANCA+ та р-ANCA+/ASCA– у виявленні пацієнтів з ВК становила 61,90 та 55,24 % відповідно, тоді як специфічність — 91,45 та 94,08 % відповідно. Чутливість ASCA+ та ASCA+/ANCA– у пацієнтів з ВК становила 5,33 та 3,85 % відповідно, а специфічність — 83,9 та 88,78 % відповідно. Дослідниками було запропоновано використовувати визначення рівня р-ANCA в сироватці крові для діагностики ВК, а кількісне визначення рівнів р-ANCA IgG — для визначення тяжкості перебігу ВК [5, 12]. Результати наших досліджень були порівняні з літературними даними й показали, що при підтвердженні діагнозу ВК чутливість і специфічність тесту р-ANCA становили 63 і 86 % відповідно. Тест ASCA (позитивний IgA або IgG) для діагностики ХК мав чутливість 72 % і специфічність 82 %. Комбінація «р-ANCA класу IgG-позитивних і IgA, IgG до ASCA-негативних результатів» у пацієнтів з ВК показала чутливість і специфічність 75,6 і 68,8 % відповідно, з діагностичною точністю 68,8 %. Для комбінації «IgA, IgG до ASCA-позитивних і р-ANCA-негативних результатів» у пацієнтів з ХК чутливість становила 81,3 %, а специфічність — 80 %, з діагностичною точністю 80,8 %. Тому одночасне визначення IgA, IgG до

Таблиця 2 — Чутливість та специфічність комбінації тестів «р-ANCA IgG та IgA, IgG до ASCA» в діагностиці запальних захворювань кишечника

Показники	К-сть хворих, n (%)	Чутливість, %	Специфічність, %	Діагностична точність, %
Виразковий коліт р-ANCA+ та IgA, IgG до ASCA–	16 (42,4)	75,6	68,8	68,8
Хвороба Крона р-ANCA– та IgA, IgG до ASCA+	6 (37,5)	81,3	80	80,8

ASCA та p-ANCA-IgG збільшує позитивну прогностичну точність при диференційній діагностиці ВК та ХК у пацієнтів із ЗЗК.

Висновки

1. У пацієнтів з ВК частіше виявляли p-ANCA класу IgG, а у хворих на ХК — підвищений титр IgA, IgG до ASCA, який залежав від ступеня тяжкості перебігу хвороби, що підтверджувалося встановленими кореляційними зв'язками з рівнями IgA до ASCA ($r = 0,608$; $p = 0,012$) та IgG до ASCA ($r = +0,611$; $p = 0,012$).

2. Встановлено, що окреме визначення показників IgA, IgG до ASCA та p-ANCA класу IgG для диференціації ВК та ХК має відносне значення, натомість при об'єднанні двох тестів прогностична цінність позитивного результату та специфічність можуть бути істотно збільшені. Проведення дослідження рівня цих маркерів у пацієнтів із ЗЗК сприяє диференційній діагностиці ВК та ХК.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» 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, оформлення статті; Гайдар Ю.А. — проведення морфологічних досліджень; Кленіна І.А. — аналіз біохімічних досліджень, аналіз літературних джерел, редагування статті; Татарчук О.М. — проведення імунологічних досліджень, редагування статті, оформлення статті.

References

- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al; IBD guidelines eDelphi consensus group; Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB. *British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults*. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318484.
- Stepanov YM, Skyrda IY, Petishko OP. *Chronic inflammatory*

bowel diseases: epidemiological features in Ukraine. *Hastroenterolohiya*. 2017;51(2):97-105. doi: 10.22141/2308-2097.51.2.2017.101703. (in Ukraine).

3. Chang JT. *Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases*. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2652-2664. doi: 10.1056/NEJMr2002697.

4. Bodecker-Zingmark L, Widbom L, Hultdin J, Eriksson C, Karling P. *Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Are Only Modestly More Common in Subjects Later Developing Crohn's Disease*. *Dig Dis Sci*. 2023 Feb;68(2):608-615. doi: 10.1007/s10620-022-07630-5.

5. Pang Y, Ruan H, Wu D, Lang Y, Sun K, Xu C. *Assessment of clinical activity and severity using serum ANCA and ASCA antibodies in patients with ulcerative colitis*. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020 May 20;16:37. doi: 10.1186/s13223-020-00433-1.

6. Chandrakumar A, Georgy M, Agarwal P, 't Jong GW, E-Matary W. *Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies as a Prognostic Biomarker in Children With Crohn Disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jul;69(1):82-87. doi: 10.1097/MPG.0000000000002311.

7. Büsch K, Ludvigsson JF, Ekström-Smedby K, Ekblom A, Askling J, Neovius M. *Nationwide prevalence of inflammatory bowel disease in Sweden: a population-based register study*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jan;39(1):57-68. doi: 10.1111/apt.12528.

8. Duarte-Silva M, Afonso PC, de Souza PR, Peghini BC, Rodrigues-Júnior V, de Barros Cardoso CR. *Reappraisal of antibodies against Saccharomyces cerevisiae (ASCA) as persistent biomarkers in quiescent Crohn's disease*. *Autoimmunity*. 2019 Feb;52(1):37-47. doi: 10.1080/08916934.2019.1588889.

9. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, et al. *Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies*. *J Immunol Res*. 2014;2014:185416. doi: 10.1155/2014/185416.

10. Hallen-Adams HE, Suhr MJ. *Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. Virulence*. 2017 Apr 3;8(3):352-358. doi: 10.1080/21505594.2016.1247140.

11. Torres J, Petralia F, Sato T, et al. *Serum Biomarkers Identify Patients Who Will Develop Inflammatory Bowel Diseases Up to 5 Years Before Diagnosis*. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):96-104. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.007.

12. Kansal S, Catto-Smith AG, Boniface K, et al. *Variation of Gut Mucosal Microbiome With Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibody Status in Pediatric Crohn Disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Dec;69(6):696-703. doi: 10.1097/MPG.0000000000002461.

Отримано/Received 04.08.2023

Рецензовано/Revised 16.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2023 ■

Information about authors

Yurii Stepanov, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, PhD, Professor, Head of the 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

Maryna Stoykevich, 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; phone: +380 (50) 480 70 38; https://orcid.org/0000-0002-6111-7267

Yurii Gaydar, MD, PhD, Head of the Pathomorphology Laboratory, 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

Inna Klenina, PhD, Senior Research Fellow, Heads of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731 33 03; https://orcid.org/0000-0002-5878-179X

Oksana Tatarchuk, PhD, Senior Research Fellow at 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; phone: +380 (50) 936 33 42; https://orcid.org/0000-0002-0672-972X

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 is performed in accordance with the research plan of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" within the framework of the research work "Research of significance of factors of humoral immunity and development of criteria of prognosis of the course of chronic inflammatory bowel disease", State registration No. 0119U102695.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept of research; Stoykevych M.V. — design of research, editing the article; Gaidar Yu.A. — conducting morphological tests; Klenina I.A. — analysis of biochemical research, analysis of sources, editing of article; Tatarchuk O.M. — conducting immunological studies, writing the text, editing the article.

Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevich, Yu.A. Gaydar, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk
SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Clinical significance of serum levels of *Saccharomyces cerevisiae* IgA, IgG and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in the differential diagnosis of inflammatory bowel diseases

Abstract. Background. It is important to search for biological markers with high specificity and sensitivity as a non-invasive method for accurate diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD), in particular, differentiation of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), which is important for both prognosis and treatment. The purpose of the study was to determine the titer of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) IgG, IgA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) and their clinical significance in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. **Materials and methods.** The study included 49 patients with IBD who were treated at the Department of Intestinal Diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All patients were divided into two groups: 33 individuals with UC and 16 with CD. In addition, the patients were divided into groups depending on the severity of UC course: mild — 3, moderate — 26, and 4 individuals had severe UC. Among patients with CD, severity was moderate in 13 cases and severe CD was detected in 3 cases. p-ANCA IgG were determined by an indirect immunofluorescence assay. The serum level of ASCA IgA and IgG was evaluated by the enzyme-linked immunosorbent assay. The results were statistically processed using the Statistica 6.1 software package. **Results.** Most patients with UC appeared to have p-ANCA, and in patients with CD, an increased level of ASCA IgA and IgG was found. Among

patients with CD, the level of ASCA IgA and IgG depended on the severity of the disease, which was confirmed by the revealed correlation between their level and the severity of the disease ($r = 0.608$; $p = 0.012$). Analysis showed that the p-ANCA IgG test for confirming the diagnosis of UC has a sensitivity of 63 % and a specificity of 86 %, whereas the presence of an elevated level of ASCA IgA or IgG for the diagnosis of CD has a sensitivity of 72 % and a specificity of 82 %. The combination of positive p-ANCA IgG and negative ASCA IgA, IgG in patients with UC showed a sensitivity and specificity of 75.6 and 68.8 %, respectively, with a diagnostic accuracy of 68.8 %. For combination of positive ASCA IgA, IgG and negative p-ANCA IgG in patients with CD, the sensitivity was 81.3 % and the specificity was 80 % with a diagnostic accuracy of 80.8 %. Therefore, the simultaneous determination of ASCA IgA, IgG and p-ANCA IgG increases the positive predictive accuracy in the differential diagnosis of UC and CD among patients with IBD. **Conclusions.** It was found that the separate assessment of ASCA IgA, IgG and p-ANCA IgG for the differentiation of UC and CD has lower sensitivity and specificity, but when the two tests are combined, the predictive value of a positive result and specificity can be significantly increased.

Keywords: ulcerative colitis; Crohn's disease; diagnostic markers; perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies; antibodies to *Saccharomyces cerevisiae*