



© Коллектив авторов, 2024
УДК 616.34-002-036.8 : 611.018.11-097.3
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-1-37-46>

Д. А. Кузнецова^{1*}, С. В. Лапин¹, О. Б. Щукина¹, И. В. Губонина², А. А. Каманин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ASCA И ANCA ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Поступила в редакцию 06.12.2023 г.; принята к печати 24.06.2024 г.

Резюме

Введение. Серологическая диагностика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) представляет собой дополнительный инструмент не только при проведении дифференциальной диагностики, но и индивидуальном прогнозировании клинического течения и долгосрочных исходов болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК).

Цель. Оценить встречаемость и возможности определения антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) в прогнозировании клинических исходов ВЗК.

Методы и материалы. В исследование был включен 71 пациент с БК, 26 — ЯК и 21 — неклассифицируемым колитом (НК). Группу сравнения составили 35 пациентов с другими заболеваниями ЖКТ (синдром раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д), целиакией, аутоиммунным гастритом (АИГ)), контрольную группу — 24 условно здоровых лиц. Измерение содержания антител к ASCA классов IgA и IgG проводилось методом ИФА (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Германия), ANCA класса IgG — методом нРИФ тест-системы Granulocyte Mosaic (EUROIMMUN AG, Германия).

Результаты. Встречаемость ASCA классов IgA и IgG у пациентов с БК составила 25 % и 38 %, что достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК (0 % и 3,8 %), НК (5 % и 5 %) и АИГ (0 % и 5,3 %) соответственно ($p < 0,05$). Серопозитивность по ANCA IgG у пациентов с ЯК составила 54 %, что значительно выше, чем у пациентов с БК, НК, АИГ — 9,9 %, 9,5 % и 5,3 % соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с СРК-Д и контрольной группы ASCA классов IgA и IgG и ANCA IgG обнаружено не было. Сочетание серопозитивности по ASCA классов IgA и/или IgG при отрицательном результате определения ANCA IgG обладает большей диагностической чувствительностью (ДЧ) в дифференциальной диагностике БК с ЯК, чем изолированное определение ASCA IgA (39,5 % vs. 25,3 %) при диагностической специфичности (ДС) — 95,8 % и 96,5 % соответственно. Показано, что ДЧ комбинированного обнаружения ANCA класса IgG при отрицательных результатах ASCA классов IgA и IgG была сопоставима с изолированным определением ANCA IgG — 52,5 % vs. 53,8 %, в то время как ДС повышалась до 94,6 %. Серопозитивность по ASCA служит неблагоприятным прогностическим маркером дебюта БК до 40 лет, стенозирующей и пенетрирующей форм заболевания, а также потребности в хирургическом лечении. Более высокие титры ANCA IgG отмечались у пациентов с тяжелой атакой ЯК (320 [320;640]) по сравнению с легкой атакой (40 [40;80]), $p < 0,05$.

Выводы. ASCA и ANCA являются высокоспецифичными маркерами БК и ЯК, комбинированное определение которых позволяет повысить эффективность серологического обследования не только при проведении дифференциальной диагностики, но и персонализированном прогнозировании клинического течения ВЗК.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, аутоантитела, ASCA, ANCA

Для цитирования: Кузнецова Д. А., Лапин С. В., Щукина О. Б., Губонина И. В., Каманин А. А. Прогностическая ценность ASCA и ANCA при воспалительных заболеваниях кишечника. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2024;31(1):37–46. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-37-46.

* Автор для связи: Дарья Александровна Кузнецова, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: lariwar@mail.ru.

Daria A. Kuznetsova^{1*}, Sergey V. Lapin¹, Oksana B. Shchukina¹, Irina V. Gubonina², Alexey A. Kamanin¹

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

PREDICTIVE VALUE OF ASCA AND ANCA IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Received 06.12.2023; accepted 24.06.2024

Summary

Introduction. Serological diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD) is an additional tool not only for differential diagnosis, but also for individual prediction of the clinical course and long-term outcomes of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

The objective was to assess the occurrence and capabilities of determining antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in predicting the clinical outcomes of IBD.

Methods and materials. The study included 71 patients with CD, 26 with UC, and 21 with and 21 with IBD unclassified (IBDU). The comparison group consisted of 35 patients with other gastrointestinal diseases (irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D), celiac disease, autoimmune gastritis (AIG)); the control group consisted of 24 apparently healthy individuals. The level of antibodies to ASCA IgA and IgG was measured by the ELISA method (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Germany), ANCA IgG was determined by the IIF method of the Granulocyte Mosaic test system (EUROIMMUN AG, Germany).

Results. The occurrence of ASCA IgA and IgG in patients with CD was 25 % and 38 %, which is significantly higher compared to patients with UC (0 % and 3.8 %), IBDU (5 % and 5 %), AIG (0 % and 5.3 %) respectively ($p < 0.05$). Seropositivity for ANCA IgG in patients with UC was 54 %, which is significantly higher than in patients with CD, IBDU, AIG — 9.9 %, 9.5 % and 5.3 %, respectively ($p < 0.05$). In patients with IBS-D and the control group, ASCA IgA and IgG and ANCA IgG were not detected. The combination of ASCA IgA and/or IgG seropositivity with a negative ANCA IgG result is more sensitive in differentiating CD from UC than the isolated determination of ASCA IgA (39.5 % vs. 25.3 %) with a specificity of 95.8 % and 96.5 %, respectively. The sensitivity of the combined detection of ANCA IgG with negative ASCA IgA and IgG results was comparable to the isolated detection of ANCA IgG — 52.5 % vs. 53.8 %, while the specificity increased to 94.6 %. ASCA IgA/G seropositivity serves as an unfavorable prognostic marker for the onset of CD before the age of 40, the stenotic and penetrating behavior, as well as the need for surgical treatment of the disease. Higher ANCA IgG titers were observed in patients with severe attack of UC (320 [320;640]) compared to mild attack (40 [40;80]), $p < 0.05$.

Conclusion. ASCA and ANCA are highly specific markers of CD and UC, the combined determination of which makes it possible to increase the efficiency of serological examination not only in differential diagnosis, but also in personalized prediction of the clinical course of IBD.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, autoantibodies, ASCA, ANCA

For citation: Kuznetsova D. A., Lapin S. V., Shchukina O. B., Gubonina I. V., Kamanin A. A. Predictive value of ASCA and ANCA in inflammatory bowel diseases. The Scientific Notes of Pavlov University. 2024;31(1):37–46. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-1-37-46.

* **Corresponding author:** Daria A. Kuznetsova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: lariwar@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), представляют собой группу хронических рецидивирующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующихся агрессивным течением, тяжелыми осложнениями и, как следствие, высоким уровнем инвалидизации лиц трудоспособного возраста [1]. Совместная оценка результатов клинических, лабораторных, эндоскопических и гистологических методов обследования позволяет поставить диагноз БК или ЯК, однако у 15–20 % пациентов диагностируется неклассифицируемый колит (НК) [2, 3]. Гетерогенность клинической картины БК и ЯК, включая распространенность и тяжесть кишечного воспаления, наличие внекишечных проявлений и осложнений, требующих оперативного вмешательства, затрудняют индивидуальное прогнозирование течения, долгосрочных исходов и эффективности лечения ВЗК. В этих случаях возникает потребность в использовании дополнительных диагностических тестов, которые позволяют

не только дифференцировать БК и ЯК, но и выявлять группы лиц с высоким риском развития ВЗК и прогнозировать течение заболевания, тем самым оптимизируя базисную терапию [4].

Дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа на компоненты собственной микрофлоры кишечника у генетически предрасположенных лиц является центральным механизмом развития ВЗК. Аберрантная активация врожденного иммунитета за счет дисбиоза, нарушений регуляции инфламмосомы NLRP3 и аутофагии в эпителиальных клетках кишечника приводит к запуску каскада хронического воспаления, определяя аутовоспалительный компонент патогенеза ВЗК. С другой стороны, гиперпродукция провоспалительных цитокинов усиливает аутоиммунные реакции адаптивного иммунитета, способствуя потере иммунологической толерантности к комменсальной микрофлоре, прохождению бактериальных антигенов через стенку кишечника и продукции аутоантител с развитием последующего воспалительного повреждения слизистой оболочки кишечника [5–7].

Определение антигликановых антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), направленных против фосфолипидоманнанов клеточной стенки пекарских дрожжей, и антинейтрофильных цитоплазматических антител (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) многими исследователями было показано в качестве дополнительных лабораторных маркеров при проведении дифференциальной диагностики БК и ЯК, особенно в случаях НК [8, 9]. Однако наиболее интересным представляется использование данных антител при оценке индивидуального риска развития, клинического течения и прогнозирования осложнений, требующих проведения более ранней агрессивной стратегии лечения ВЗК. Обнаружение ASCA ассоциировано с высоким риском развития осложненного течения, перианальных поражений и необходимости в хирургическом лечении БК. Серопозитивность по ANCA связана с левосторонней локализацией ЯК, прогрессирующим течением заболевания, резистентным к гормональной терапии, потребностью в колпроктэктомии, а также ЯК-подобным фенотипом БК [10–12]. Вместе с тем, результаты распространенности и клинико-диагностической значимости ASCA и ANCA при ВЗК варьируют среди опубликованных международных и отечественных исследований, что затрудняет их использование в клинической практике при проведении индивидуального долгосрочного прогнозирования БК и ЯК.

Цель исследования — определить встречаемость и прогностическую роль ASCA и ANCA в оценке клинических исходов ВЗК.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование было включено 118 пациентов с ВЗК, из которых 71 пациент с БК, 26 — с ЯК и 21 — с НК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в период с 01.04.2021 г. по 01.12.2022 г. в ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны России. Диагнозы БК и ЯК устанавливались на основании клинико-anamnestических, лабораторных, эндоскопических и гистологических данных и отвечали диагностическим критериям, утвержденным клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России (2017). У пациентов с ВЗК учитывались клинические параметры заболеваний, включая возраст манифестации, длительность заболевания, локализацию поражения, форму, фазу заболевания, тяжесть обострения, эндоскопическую активность и хирургическое лечение (табл. 1).

Группа сравнения была представлена 35 пациентами с «невоспалительными заболеваниями кишечника» (НВЗК), из которых 5 пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей (СРК-Д) с медианой возраста 45 [37; 62] лет, 11 — целиакией (типичная форма) (20 [6; 29] лет) и 19 —

с хроническим аутоиммунным гастритом (АИГ) (59 [48; 69] лет). В контрольную группу было включено 24 условно здоровых лиц (37 [34; 44,75] лет), не имеющих на момент исследования клинически верифицированного диагноза БК и ЯК, острых и хронических инфекций ЖКТ, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Материалом для исследования послужили образцы сывороток крови пациентов с ВЗК, НВЗК и контрольной группы. Измерение содержания антител к ASCA классов IgA и IgG проводилось количественным методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «ASCA IgG/IgA» («ORGENTEC Diagnostika GmbH», Германия) с референсными значениями исследуемого анализа $\leq 10,0$ ЕД/мл. Для определения ANCA класса IgG применялся метод нРИФ на фиксированных этанолам и формалином нейтрофилах тест-системы Granulocyte Mosaic (EUROIMMUN AG, Германия) с определением основных типов свечения аутоантител (цитоплазматический, перинуклеарный и атипичный). В качестве диагностического титра ANCA класса IgG рассматривалось обнаружение аутоантител при разведении сыворотки $\leq 1:40$.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием лицензионного программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Software, LLC). Анализ данных включал описательную статистику, рассчитанную для непрерывных переменных, включая медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей [Q25; Q75]. Для оценки качественных признаков вычисляли долю (%) признака. Для сравнения количественных независимых переменных применялся критерий Манна — Уитни с поправкой на множественность сравнений, качественных значений — критерий χ^2 . При наличии статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p \leq 0,05$) вычисляли коэффициент соотношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для оценки аналитических параметров исследуемых антител проводился ROC-анализ с определением AUC (Area Under Curve — площадь под кривой), диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической специфичности (ДС) теста, предсказательной ценности положительного результата (ПЦПР) и предсказательной ценности отрицательного результата (ПЦОР).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Измерение содержания ASCA классов IgG и IgA и ANCA класса IgG было выполнено в образцах сывороток крови 118 пациентов с ВЗК (71 пациент с БК, 26 — с ЯК, 21 — с НК), 35 пациентов с НВЗК (5 пациентов с СРК-Д, 11 — с целиакией, 19 — с АИГ) и 24 условно здоровых лиц.

Установлено, что ASCA класса IgA определялись у 25 % (18/71) пациентов с БК, что достоверно больше по сравнению с пациентами с НК — 5 % (1/21),

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ВЗК

Table 1

Clinical characteristics of patients with IBD

Показатель		БК (n=71)	ЯК (n=26)	НК (n=21)
Возраст, Ме [Q25; Q75] лет		37 [30;49]	39 [32;46,5]	40 [35,5;47,5]
Длительность заболевания, Ме [Q25; Q75] лет		7 [3;13]	6 [3,75;15,5]	5 [2;9,5]
Возраст клинической манифестации, n (%)	≤ 16 лет	7 (10)	0	1 (5)
	17 – 40 лет	47 (66)	23 (88,5)	15 (71)
	> 40 лет	17 (24)	3 (11,5)	5 (24)
Локализация, n (%)	L1	15 (21,1)	–	9 (43)
	L2	18 (25,4)	–	9 (43)
	L3	28 (39,4)	–	0
	L2,3L4	10 (14,1)	–	0
	E1	–	1 (4)	1 (4,7)
	E2	–	13 (50)	1 (4,7)
	E3	–	12 (46)	1 (4,7)
Фаза заболевания, n (%)	Обострение	63 (89)	19 (73)	17 (81)
	Ремиссия	8 (11)	7 (27)	4 (19)
Клиническая форма, n (%)	V1	27 (38)	22 (84,6) а	21 (100)
	V2	20 (28,2)	4 (15,4) б	0
	V3	24 (33,8)	0	0
	ЯК-подобная БК	3 (4,2)	0	0
Тяжесть обострения, n (%)	Легкая	14 (19,7)	17 (65,3)	19 (90,5)
	Средняя	24 (33,8)	7 (27)	2 (9,5)
	Тяжелая	33 (46,5)	2 (7,7)	0
Эндоскопическая активность, n (%)	Ремиссия	9 (12,7)	1 (3,9)	5 (23,8)
	Легкая	16 (22,5)	8 (30,7)	13 (62)
	Умеренная	25 (35,2)	17 (65,4)	3 (14,2)
	Высокая	21 (29,6)	0	0
Хирургическое лечение, n (%)	Да в	41 (57,7)	0	0

Примечание: V1 – люминальная (инфильтративно-воспалительная) форма БК, V2 – стенозирующая форма БК, V3 – пенетрирующая форма БК, E1 – проктит, E2 – левостороннее поражение, E3 – тотальное поражение, L1 – терминальный илеит, L2 – колит, L3 – илеоколит, L4 – поражение верхних отделов ЖКТ, а – неосложненное течение ЯК, б – осложнения ЯК (хронические анемии), в – аппендэктомии, гемиколэктомии, илеоцекальные резекции, ушивание свищей различной локализации, резекции сигмовидной и прямой кишки.

ЯК – 3,8 % (1/26) и серонегативными пациентами с СРК-Д, АИГ и контрольной группой (χ^2 , $p < 0,05$). Медиана концентрации ASCA класса IgA у пациентов с БК составила 3,0 [1,7; 10,2] ЕД/мл, что достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК – 1,4 [0,6; 2,3] ЕД/мл, НК – 1,2 [0,6; 2,1] ЕД/мл, СРК-Д – 0,2 [0,01; 4,0] ЕД/мл, АИГ – 5,1 [2,9; 5,6] ЕД/мл и контрольной группой – 1,3 [1,0; 2,1] ЕД/мл (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$) (рис. 1, а).

Серопозитивность по ASCA класса IgG отмечалась у пациентов с БК в 38 % (27/71) случаев, что достоверно чаще по сравнению с 3,8 % (1/26) пациентами с ЯК, 5 % (1/21) – с НК, 5,3 % (1/19) – с АИГ и серонегативными пациентами с СРК-Д и контрольной группой (χ^2 , $p < 0,05$). Медиана концентрации ASCA класса IgG у пациентов с БК составила 6,0 [2,2; 27,3] ЕД/мл, что достоверно выше по сравнению с

пациентами с ЯК – 2,1 [1,0; 3,6] ЕД/мл, с НК – 1,5 [0,7; 2,8] ЕД/мл, АИГ – 3,2 [2,5; 6,8] ЕД/мл и серонегативными пациентами с СРК-Д – 1,0 [0,4; 5,3] ЕД/мл и контрольной группой – 2,2 [1,0; 5,8] ЕД/мл (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$) (рис. 1, б).

Сочетанная встречаемость ASCA классов IgA и IgG отмечалась у 23,9 % (17/71) пациентов с БК, тогда как ASCA класса IgA изолированно встречались в 1,4 % (1/71) случаев, а ASCA класса IgG – у 14 % (10/71) пациентов. У пациентов с целиакией ASCA классов IgA и IgG сочетанно детектировались в 18,2 % (2/11) случаев с медианами концентраций 6,3 [5,9; 8,0] ЕД/мл и 6,2 [5,8; 6,8] ЕД/мл соответственно, что было достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК, СРК-Д, АИГ и контрольной группой ($p < 0,05$) и не отличалось по встречаемости от пациентов с БК.

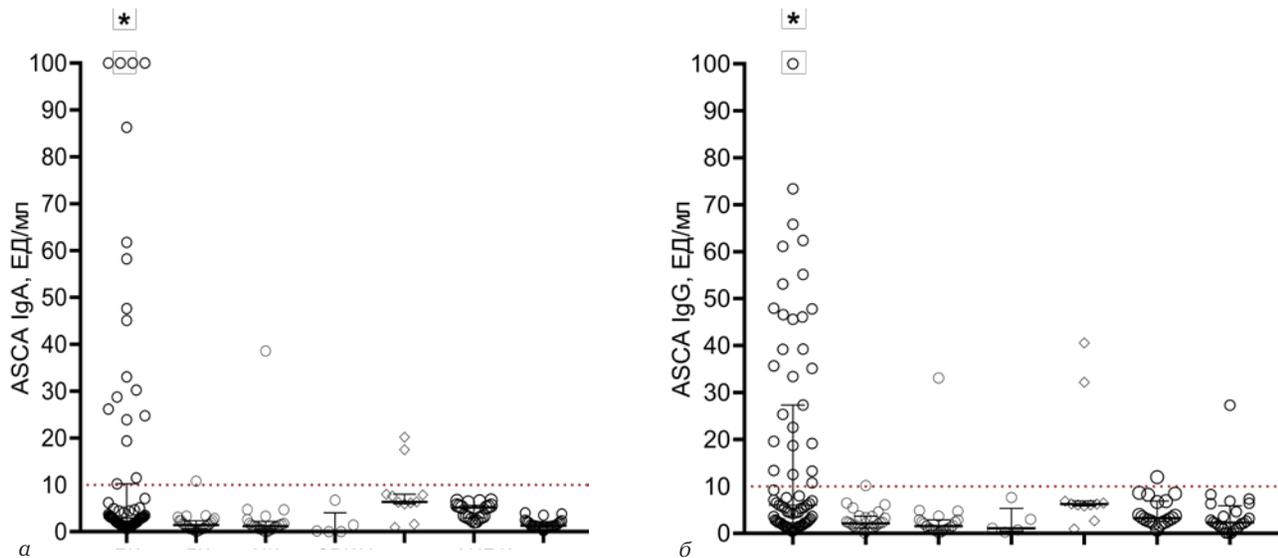


Рис. 1. Содержание ASCA класса IgA (а) и класса IgG (б) в группах пациентов с БК, ЯК, НК, СРК, целиакией, АИГ и в контрольной группе; * $p < 0,05$ – при сравнении пациентов с БК с ЯК, НК, СРК-Д, АИГ и контрольной группой (критерий Манна – Уитни)

Fig. 1. The content of ASCA IgA (a) and IgG (б) in groups of patients with CD, UC, IBDU, IBS, celiac disease, AIG and the control group; * $p < 0.05$ – when comparing patients with CD with UC, IBDU, IBS-D, AIG and the control group (Mann – Whitney test)

Нами установлено, что частота выявления диагностически значимых титров ANCA класса IgG была достоверно выше в группе пациентов с ЯК – 54 % (14/26) с медианой концентрации 40 [0;160] по сравнению с пациентами с БК – 9,9 % (7/71), НК – 9,5 % (2/21), АИГ – 5,3 % (1/19) и серонегативными пациентами с СРК-Д, целиакией и пациентами контрольной группы (χ^2 , $p < 0,05$). При этом соотношение перинуклеарного, нетипичного и цитоплазматического типов свечений ANCA класса IgG у пациентов с ЯК составило 3:3:1, БК – 2,5:1:0, НК – 1:1:0 и АИГ – 0:0:1 соответственно.

Для оценки диагностических параметров выявления ASCA и ANCA у пациентов с ВЗК нами был проведен ROC-анализ. Поскольку нами не было установлено значимых различий содержания ASCA классов IgA и IgG и ANCA класса IgG между пациентами с СРК-Д, АИГ и условно здоровыми лицами, данные группы пациентов были объединены и использованы в качестве контрольной группы ($n = 48$), которую сравнивали с группами пациентов с БК и ЯК.

Установлено, что максимальное значение площади AUC (95 % ДИ) обнаружения ASCA классов IgA и IgG имели пациенты с БК – 0,73 (0,65 – 0,82) и 0,69 (0,59 – 0,78) соответственно при сравнении с контрольной группой, тогда как при сравнении с пациентами с ЯК значения AUC были выше – 0,79 (0,69 – 0,88) и 0,76 (0,67 – 0,86) соответственно. Значения ПЦПР по ASCA классов IgA и IgG для пациентов с БК при сравнении с контрольной группой составила 85,2 % и 87,1 % соответственно, тогда как при сравнении с пациентами с ЯК значения повышались до 90,8 % и 96,4 % соответственно. Вместе с тем ПЦОП определения ASCA классов IgA и IgG была выше для пациентов с БК при сравнении с

контрольной группой, чем с ЯК (62,4 % и 52,9 %; 46,1 % и 36,2 % соответственно) (табл. 2).

При анализе предсказательной ценности определения ANCA класса IgG нами было установлено, что наибольшие значения площади AUC (95 % ДИ) и ПЦПР имели пациенты с ЯК при сравнении с контрольной группой – 0,75 (0,62 – 0,88) и 87,5 % соответственно, чем при сравнении с БК – 0,72 (0,59 – 0,85) и 66,7 % соответственно, тогда как значения ПЦОП не имели существенных различий – 82,6 % и 84,2 % соответственно.

Полученные данные дополняются тем, что при использовании заявленного производителем тест-систем порогового значения содержания ASCA классов IgA и IgG $\leq 10,0$ ЕД/мл в группе пациентов с БК по сравнению с контрольной группой ДЧ теста составила 23,9 % и 36,3 %, ДС – 98,3 % и 93,2 % соответственно, что сопоставимо при сравнении БК и ЯК – 25,3 % и 38 %, 96,5 % и 96,2 % соответственно. Показатели ДЧ и ДС определения ANCA класса IgG в титре $\geq 1:40$ в группе пациентов ЯК обладали наибольшей эффективностью при сравнении с контрольной группой – 53,8 % и 96,6 %, тогда как при сравнении с пациентами с БК при аналогичной ДЧ теста ДС составила 90,1 %.

При оценке прогностической значимости выявления ASCA классов IgA и/или IgG при различении БК и ЯК было показано, что ДЧ и ДС данного комбинированного исследования составила 40,8 % и 96,1 % соответственно (ПЦПР – 96,6 %, ПЦОП – 37,1 %), что сопоставимо с аналитическими параметрами изолированного определения ASCA IgG, однако имеет более высокую ДЧ по сравнению с выявлением только ASCA IgA. Вместе с тем ДЧ и ДС сочетанного выявления ASCA классов IgA и IgG при отрицательном результате ANCA IgG не

Таблица 2

Диагностические параметры обнаружения ASCA и ANCA у пациентов с ВЗК

Table 2

Diagnostic parameters of ASCA and ANCA detection in patients with IBD

Антитела	Сравниваемые группы	AUC (95 % ДИ)	ДЧ, %	ДС, %	ПЦПР, %	ПЦОР, %	p
ASCA IgA	БК vs. контроль	0,73 (0,65–0,82)	23,9	98,3	85,2	62,4	<0,0001
	БК vs. ЯК	0,79 (0,69–0,88)	25,3	96,5	90,8	46,1	<0,0001
ASCA IgG	БК vs. контроль	0,69 (0,59–0,78)	36,3	93,2	87,1	52,9	0,03
	БК vs. ЯК	0,76 (0,67–0,86)	38	96,2	96,4	36,2	<0,0001
ASCA IgA и/или IgG	БК vs. контроль	0,70 (0,64–0,77)	39,8	95,8	93,4	52,9	<0,0001
	БК vs. ЯК	0,76 (0,68–0,82)	40,8	96,1	96,6	37,3	<0,0001
ANCA IgG	ЯК vs. контроль	0,75 (0,62–0,88)	53,8	96,6	87,5	82,6	0,0002
	ЯК vs. БК	0,72 (0,6–0,85)	53,8	90,1	66,7	84,2	0,0008

Примечание: AUC (Area Under Curve) (95 % ДИ) – площадь под кривой (95 % доверительный интервал), ДС – диагностическая специфичность теста, ДЧ – диагностическая чувствительность теста, ПЦОР – предсказательная ценность отрицательного результата, ПЦПР – предсказательная ценность положительного результата.

имела существенных различий по сравнению с выявлением только ASCA классов IgA и IgG – 36 % и 95,8 % соответственно (ПЦПР – 96,45 %, ПЦОР – 36,23 %). Показано, что ДЧ комбинированного обнаружения ANCA IgG при отрицательных результатах ASCA классов IgA и IgG была сопоставима с изолированным определением ANCA IgG – 52,5 % vs. 53,8 %, в то время как ДС повышалась до 94,6 % (ПЦПР – 68,45 %, ПЦОР – 83,34 %).

Серопозитивность по ASCA класса IgA в 42,9 % (3/7) отмечалась в группах пациентов с БК с дебютом заболевания в возрасте до 16 лет и 29,8 % (14/47) – 17–40 лет, что достоверно выше по сравнению с 5,9 % (1/17) пациентами старше 40 лет (ОШ = 12; 95 % ДИ: 0,9–148 и ОШ = 6,8; 95 % ДИ: 0,8–56,2 соответственно, χ^2 , $p < 0,05$). Показано, что ASCA класса IgG также чаще встречались у пациентов с клинической манифестацией заболевания в возрасте до 16 и 17–40 лет по сравнению с пациентами старше 40 лет – 57,1 % (4/7) и 44,7 % (21/47) vs. 11,8 % (2/17) (ОШ = 10; 95 % ДИ: 1,2–81,8 и ОШ = 6,1; 95 % ДИ: 1,3–29,5 соответственно, χ^2 , $p < 0,05$) (рис. 2, а). Вместе с тем, достоверно значимых различий содержания ASCA классов IgA и IgG в зависимости от длительности БК установлено не было.

Показано, что содержание ASCA класса IgG в группах пациентов с терминальным илеитом и илеоколитом было достоверно выше по сравнению с пациентами с колитом – 9,2 [4,6;53,1] ЕД/мл, 5,2 [1,9; 44] ЕД/мл vs. 2,6 [1,4;5,7] ЕД/мл соответственно (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). Более высокая встречаемость ASCA класса IgA у пациентов с БК наблюдалась с стенозирующей формой (В2) – 45,2 % (9/20) и пенетрирующей формой (В3) – 29,2 % (7/24), что достоверно выше по сравнению с воспалительной формой БК (В1) – 7,4 % (2/27) (ОШ = 10,2; 95 % ДИ: 1,8–55,3 и ОШ = 5,2; 95 % ДИ: 0,9–27,8 соответственно, χ^2 , $p < 0,02$). Аналогично ASCA класса IgG отмечались у 55 % (11/20) пациентов с БК с формой В2, 45,8 %

(11/24) – В3, что достоверно выше по сравнению с 18,5 % (5/27) пациентами с В1 (ОШ = 5,4; 95 % ДИ: 1,5–19,9 и ОШ = 3,7; 95 % ДИ: 1,0–13,1 соответственно, χ^2 , $p < 0,02$) (рис. 2, б). Кроме того, концентрации ASCA класса IgA и IgG имели достоверно более высокие значения при осложненных формах БК: В2 – 5,7 [1,8;51,2] ЕД/мл и 17,9 [2,8; 47,6] ЕД/мл и В3 – 3,4 [2,8;23,4] ЕД/мл и 7,8 [2,8;35,1] ЕД/мл по сравнению воспалительной формой БК – 1,88 [1,28;3,04] ЕД/мл и 3,6 [2,1;6,5] ЕД/мл соответственно (критерий Манна – Уитни, $p < 0,05$). В подгруппе пациентов с ЯК-подобным фенотипом БК ($n = 3$) серопозитивность по ASCA класса IgG была установлена у 1 больного (13,25 ЕД/мл).

Нами было установлено, что в группе пациентов с БК, перенесших хирургическое вмешательство, серопозитивность по ASCA класса IgA и IgG отмечалась в 34,1 % (14/41) и 53,7 % (22/41) случаев соответственно, что достоверно выше по сравнению с неоперированными пациентами – 13,3 % (4/30) (ОШ = 5,4; 95 % ДИ: 0,96–11,6, χ^2 , $p = 0,02$) и 16,7 % (5/30) (ОШ = 5,8; 95 % ДИ: 1,8–18,1, χ^2 , $p = 0,001$) соответственно (рис. 2, в). Более высокие концентрации ASCA класса IgA и IgG наблюдались у оперированных пациентов с БК – 3,5 [2,5;30,9] ЕД/мл и 12,5 [4,5;45,8] ЕД/мл по сравнению с пациентами без оперативного вмешательства – 1,9 [1,2;3,4] ЕД/мл ($p < 0,03$) и 3 [1,6;6,3] ЕД/мл (критерий Манна – Уитни, $p < 0,02$) соответственно. Достоверно значимых различий по частоте обнаружения и содержанию ASCA класса IgA и класса IgG в зависимости от фазы заболевания, тяжести обострения и эндоскопической активности БК установлено не было.

Встречаемость ANCA класса IgG в зависимости от тяжести атаки ЯК не имела достоверно значимых различий, однако титр аутоантител в группах пациентов с тяжелой атакой был выше по сравнению с легкой – 320 [320; 640] и 40 [40; 80] соответственно (критерий Манна – Уитни, $p = 0,005$), тогда как не отличался от пациентов со средней

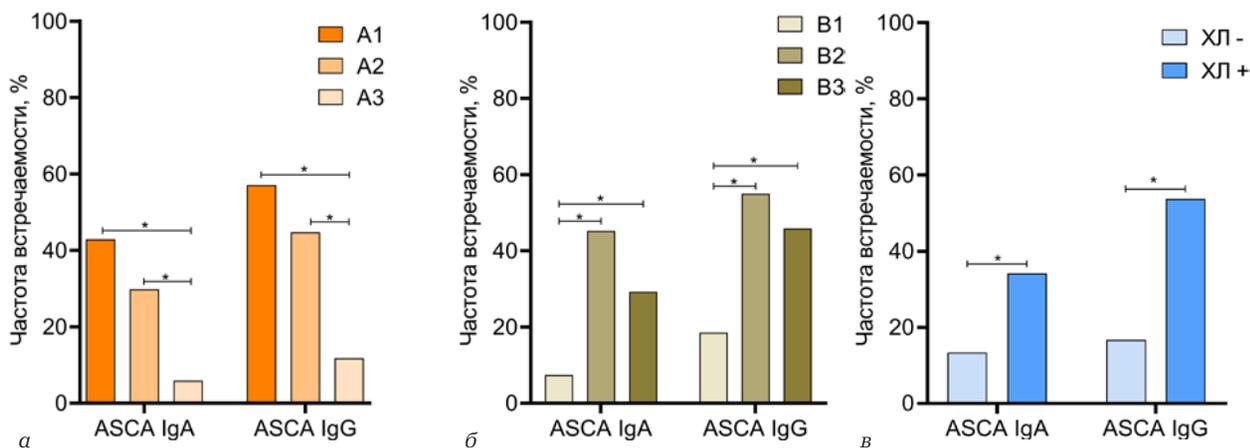


Рис. 2. Встречаемость ASCA класса IgA и IgG у пациентов с БК в зависимости от возраста клинической манифестации (а), клинической формы заболевания (б) и хирургического лечения (в); А1 – клиническая манифестация заболевания ≤16 лет, А2 – 17–40 лет, А3 – >40 лет; ХЛ– – пациенты без хирургического лечения БК, ХЛ+ – пациенты с хирургическим лечением БК; * $p < 0,05$ (χ^2)

Fig. 2. The occurrence of ASCA IgA and IgG in patients with CD depending on the age of clinical manifestation (a), clinical form of the disease (б) and surgical treatment (в); А1 – clinical manifestation of the disease ≤ 16 years, А2 – 17–40 years, А3 – >40 years; ST – – patients without surgical treatment of CD, ST + – patients with surgical treatment of CD; * $p < 0.05$ (χ^2)

тяжестью атаки ЯК (0 [0; 640]). Достоверно значимых различий по частоте и содержанию ANCA класса IgG в зависимости от возраста манифестации, длительности заболевания, локализации, фазы заболевания и эндоскопической активности ЯК установлено не было. Достоверно значимых корреляций между ANCA класса IgG и клиническими параметрами у пациентов с БК обнаружено не было, однако в подгруппе пациентов с ЯК-подобным фенотипом БК ($n = 3$) серопозитивность по данным аутоантителам была установлена у двоих больных в титрах 1:40 и 1:160 соответственно.

В 1988 г. в шотландском исследовании J. Main et al. впервые было описано наличие ASCA у пациентов с болезнью Крона, а в 1990 г. исследователями A. Saxon и J. A. Rump et al. из Калифорнийского и Фрайбургского университетов – присутствие ANCA у пациентов с ЯК [13–15]. Появление этих антител отражает потерю иммунологической толерантности к антигенам собственного и микробного происхождения, нарушение барьерной функции и воспалительное повреждение слизистой оболочки кишечника при ВЗК [4, 8, 9]. В настоящем исследовании мы определили встречаемость ASCA и ANCA в когорте пациентов с БК и ЯК, а также прогностическую значимость данных антител в оценке клинического течения ВЗК.

Нами показано, что у пациентов с БК серопозитивность по ASCA классов IgA и IgG составила 25 % и 38 % соответственно, что достоверно выше по сравнению с пациентами с ЯК и НК, у которых частота по обоим классам антител составила 3,8 % и 5 % соответственно, АИГ (0 % и 5,3 %) и серонегативными пациентами с СРК-Д и условно здоровыми лицами контрольной группы. Полученные нами данные согласуются с результатами D. B. Shor и E. Yorulmaz et al. (2022, 2012), также демонстрирующими большую встречаемость ASCA класса IgG

у пациентов с БК [12, 16]. Однако в исследованиях K. Mitsuyama, S. Saibeni и D. G. Forcione et al. (2016, 2003, 2004) частота обнаружения ASCA классов IgA и IgG у пациентов с БК составляла 39–70 %, ЯК – 10–15 % и здоровых лиц – 1–2 % с преобладанием серопозитивности по ASCA класса IgA [17–19].

Нами было установлено, что частота обнаружения ASCA классов IgA и IgG у пациентов с БК не отличалась от таковой пациентов с целиакией, что не позволяет использовать определение данных антител в дифференциальной диагностике БК и целиакии. О высокой распространенности ASCA класса IgA и/или IgG (до 59 %) при целиакии ранее сообщалось J. G. Damoiseaux и L. M. Kotze et al. (2002, 2010), в первую очередь, среди пациентов, не придерживающихся безглютеновой диеты. Авторы предполагают, что индукция ASCA может указывать на общее нарушение проницаемости тонкой кишки и развитие патологического иммунного ответа на комменсальные кишечные бактерии уже на ранних стадиях целиакии до развития структурных повреждений слизистой оболочки кишечника [20, 21].

В настоящем исследовании установлено, что серопозитивность по ANCA класса IgG у пациентов с ЯК составила 54 %, что значительно выше, чем у пациентов с БК, НК, АИГ – 9,9 %, 9,5 % и 5,3 % соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с СРК-Д, целиакией и контрольной группы ANCA класса IgG в диагностически значимом титре обнаружены не были, что согласуется с предыдущими результатами исследований [9, 14, 15].

При оценке диагностических параметров определения антител показано, что ASCA и ANCA при ограниченной чувствительности и высокой специфичности обладают хорошей эффективностью в прогнозировании и дифференциальной диагностике БК и ЯК. При этом комбинированное определение ASCA классов IgA и/или IgG и ANCA IgG

за счет повышения ДС обладает большей предсказательной ценностью при дифференциальной диагностике БК с ЯК по сравнению с изолированным выявлением данных антител. Полученные нами данные согласуются с предыдущими результатами исследований [9, 12, 22] и свидетельствуют о том, что ASCA и ANCA выступают в качестве высокоспецифичных биомаркеров БК и ЯК, сочетанное определение которых повышает эффективность серологического обследования при ВЗК.

В настоящем исследовании показано, что серопозитивность по ASCA классов IgA и IgG служит неблагоприятным прогностическим маркером раннего дебюта БК (до 40 лет), стенозирующей и пенетрирующей форм, а также потребности в хирургическом лечении заболевания, что сопоставимо с результатами исследований в европейских и азиатских популяциях [19, 23–25]. Высокое содержание ASCA класса IgG отмечалось при терминальном илеите (9,2 [4,6;53,1] ЕД/мл) и илеоколите (5,2 [1,9;44] ЕД/мл), что может указывать на более выраженный маннозо-индуцированный иммунный ответ при вовлечении в воспалительный процесс подвздошной и толстой кишки при БК. Выявление и содержание ASCA не зависели от длительности и фазы заболевания, тяжести обострения и эндоскопической активности БК, что не позволяет использовать определение данных антител в оценке активности воспалительного процесса.

При оценке корреляций между ANCA класса IgG и клиническими параметрами ЯК нами установлено, что титр аутоантител прямо зависит от степени тяжести атаки заболевания, составляя значения 40 [40; 80] при легкой атаке и 320 [320; 640] — тяжелой атаке ЯК. Это указывает на возможность использования определения данных аутоантител в качестве дополнительного маркера в оценке и прогнозировании активности ЯК. Нами показано отсутствие связи между ANCA класса IgG и возрастом манифестации, длительностью течения, локализацией, фазой заболевания и эндоскопической активностью ЯК. Полученные результаты согласуются с данными A. T. Kuna и L. Prideaux et al. (2013, 2012) [8, 26], однако отличаются от ряда других проспективных исследований, демонстрирующих высокую вероятность левостороннего поражения кишечника, тяжелого прогрессирующего и часторецидивирующего течения ЯК у серопозитивных пациентов [27, 28]. В калифорнийском исследовании выявление ANCA класса IgG было предложено в качестве маркера ЯК-подобного фенотипа БК [29], что согласуется с нашими серологическими находками, однако требует дальнейшего изучения на более однородной группе пациентов с данным фенотипом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование подтверждает, что низкая диагностическая чувствительность ASCA и ANCA

ограничивает использование данных антител в качестве скринингового метода диагностики ВЗК. Вместе с тем, хорошая предсказательная ценность позволяет использовать ASCA и ANCA в качестве маркеров БК и ЯК, сочетанное определение которых повышает эффективность серологического обследования не только при проведении дифференциальной диагностики, но и при индивидуальном прогнозировании клинического течения ВЗК. Серопозитивность по ASCA классов IgA и IgG позволяет стратифицировать пациентов с БК, имеющих дебют заболевания до 40 лет, стенозирующую и пенетрирующую формы и потребность в хирургическом лечении, а повышенные значения концентрации данных антител служат дополнительным маркером илеита и илеоколита при БК. Определение содержания ANCA класса IgG позволяет провести дополнительную оценку тяжести атаки ЯК, а также выделить подгруппы пациентов с ЯК-подобным фенотипом БК. Сочетание традиционных диагностических подходов и серологического профилирования позволит повысить эффективность ранней и дифференциальной диагностики БК и ЯК, а также персонализированного прогнозирования клинических исходов и выбора оптимального лечения ВЗК.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saeid Seyedian S., Nokhostin F., Dargahi Malamir M. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease // *Journal of Medicine and Life*. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 113–122.
2. Nuij V. J. A. A., Zelinkova Z., Rijk M. C. M. et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2013. – Vol. 19, № 10. – P. 2215–2222.
3. Kovács M. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 17. – P. 4873.
4. Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Щукина О.Б. Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (об-

зор литературы) // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № 6. – С. 364–374.

5. McGonagle D., McDermott M. F. A proposed classification of the immunological diseases // PLoS Medicine. – 2006. – Vol. 3, № 8. – P. e297.

6. Padoan A., Musso G., Contran N., Basso D. Inflammation, autoinflammation and autoimmunity in inflammatory bowel diseases // Current Issues in Molecular Biology. – 2023. – Vol. 45, № 7. – P. 5534–5557.

7. Александрова Е. Н., Новиков А. А., Лукина Г. В. и др. Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 2. – С. 228–235.

8. Tesija Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease // Biochemia Medica. – 2013. – P. 28–42.

9. Wang Z.-Z., Shi K., Peng J. Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype // Biomedical Reports. – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 401–410.

10. Schulte-Pelkum J., Radice A., Norman G. L. et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies // Journal of Immunology Research. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–12.

11. Lee W.-I., Subramaniam K., Hawkins C. A. et al. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease // Pathology. – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. 634–639.

12. Yorulmaz E., Adali G., Yorulmaz H. et al. The correlation between new serological markers and disease phenotype and activation in inflammatory bowel disease // Middle East Journal of Digestive Diseases. – 2022. – Vol. 14, № 3. – P. 294–303.

13. Main J., McKenzie H., Yeaman G. R. et al. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease // BMJ. – 1988. – Vol. 297, № 6656. – P. 1105–1106.

14. Saxon A., Shanahan F., Landers C. et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 1990. – Vol. 86, № 2. – P. 202–210.

15. Rump J.A., Schölmerich J., Gross V. et al. A new type of Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's Disease // Immunobiology. – 1990. – Vol. 181, № 4–5. – P. 406–413.

16. Shor D. B., Orbach H., Boaz M. et al. Gastrointestinal-associated autoantibodies in different autoimmune diseases // American journal of clinical and experimental immunology. – 2012. – Vol. 1, № 1. – P. 49–55.

17. Mitsuyama K. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 1304.

18. Saibeni S., Folli C., de Franchis R. et al. Diagnostic role and clinical correlates of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases // Digestive and Liver Disease. – 2003. – Vol. 35, № 12. – P. 862–868.

19. Forcione D. G. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 8. – P. 1117–1122.

20. Damoiseaux J. G. M. C., Bouten B., Linders A. M. L. W. et al. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies for inflammatory bowel disease: high prevalence in patients with celiac disease // Journal of Clinical Immunology. – 2002. – Vol. 22, № 5. – P. 281–288.

21. Kotze L. M. da S., Nishihara R. M., Utiyama S. R. da R. et al. Antibodies anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) do not differentiate Crohn's disease from celiac disease // Arquivos de Gastroenterologia. – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 242–245.

22. Kaul A., Hutfless S., Liu L. et al. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: A systematic review and meta-analysis // Inflammatory Bowel Diseases. – 2012. – Vol. 18, № 10. – P. 1872–1884.

23. Papp M., Altorjay I., Dotan N. et al. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort // The American Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 103, № 3. – P. 665–681.

24. Zhang Z., Li C., Zhao X. et al. Anti-*saccharomyces cerevisiae* antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis // Digestive Diseases and Sciences. – 2012. – Vol. 57, № 11. – P. 2944–2954.

25. Щукина О. Б. Дифференциально-диагностические и прогностические критерии клинических форм болезни Крона: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. СПб.: Адмирал, 2017. – 37 с.

26. Prideaux L., De Cruz P., Ng S. C. et al. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review // Inflammatory Bowel Diseases. – 2012. – Vol. 18, № 7. – P. 1340–1355.

27. Харитонов А. Г., Кондрашина Э. А., Барановский А. Ю. и др. Антитела к цитоплазме нейтрофилов как маркер неблагоприятного течения неспецифического язвенного колита. Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 537–546.

28. Papp M. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic? // World Journal of Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13, № 14. – P. 2028.

29. Vasiliauskas E., Plevy S., Landers C. et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110, № 6. – P. 1810–1819.

REFERENCES

1. Saeid Seyedian S., Nokhostin F., Dargahi Malamir M. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease // Journal of Medicine and Life. 2019;12(2):113–122.

2. Nuij V. J. A. A., Zelinkova Z., Rijk M. C. M. et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands // Inflammatory Bowel Diseases. 2013;19(10):2215–2222.

3. Kovács M. New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease // World Journal of Gastroenterology. 2014;20(17):4873.

4. Kuznetsova D. A., Lapin S. V., Shchukina O. B. The diagnostic and prognostic value of serological markers of inflammatory bowel diseases (a literature review) // Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):364–374. (In Russ.).

5. McGonagle D., McDermott M. F. A proposed classification of the immunological diseases // PLoS Medicine. 2006;3(8):e297.

6. Padoan A., Musso G., Contran N., Basso D. Inflammation, autoinflammation and autoimmunity in inflammatory bowel diseases // Current Issues in Molecular Biology. 2023;45(7):5534–5557.

7. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лукина Г.В., et al. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases // Терапевтический архив. 2021;93(2):228–235. (In Russ.).

8. Tesija Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease // Biochemia Medica. 2013:28–42.

9. Wang Z.-Z., Shi K., Peng J. Serologic testing of a panel of five antibodies in inflammatory bowel diseases: Diagnostic value and correlation with disease phenotype // Biomedical Reports. 2017;6(4):401–410.

10. Schulte-Pelkum J., Radice A., Norman G. L. et al. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies // *Journal of Immunology Research*. 2014;2014:1–12.
11. Lee W.-I., Subramaniam K., Hawkins C. A. et al. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease // *Pathology*. 2019;51(6):634–639.
12. Yorulmaz E., Adali G., Yorulmaz H. et al. The correlation between new serological markers and disease phenotype and activation in inflammatory bowel disease // *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2022;14(3):294–303.
13. Main J., McKenzie H., Yeaman G. R. et al. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease // *BMJ*. 1988;297(6656):1105–1106.
14. Saxon A., Shanahan F., Landers C. et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1990;86(2):202–210.
15. Rump J.A., Schölmerich J., Gross V., et al. A new type of Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's Disease // *Immunobiology*. 1990;181(4–5):406–413.
16. Shor D. B., Orbach H., Boaz M. et al. Gastrointestinal-associated autoantibodies in different autoimmune diseases // *American journal of clinical and experimental immunology*. 2012;1(1):49–55.
17. Mitsuyama K. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease // *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(3):1304.
18. Saibeni S., Folli C., de Franchis R. et al. Diagnostic role and clinical correlates of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases // *Digestive and Liver Disease*. 2003;35(12):862–868.
19. Forcione D. G. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA) positivity is associated with increased risk for early surgery in Crohn's disease // *Gut*. 2004;53(8):1117–1122.
20. Damoiseaux J. G. M. C., Bouten B., Linders A. M. L. W. et al. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies for inflammatory bowel disease: high prevalence in patients with celiac disease // *Journal of Clinical Immunology*. 2002;22(5):281–288.
21. Kotze L. M. da S., Nisihara R. M., Utiyama S. R. da R. et al. Antibodies anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) do not differentiate Crohn's disease from celiac disease // *Arquivos de Gastroenterologia*. 2010;47(3):242–245.
22. Kaul A., Hutfless S., Liu L., et al. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: A systematic review and meta-analysis // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(10):1872–1884.
23. Papp M., Altorjay I., Dotan N. et al. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort // *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(3):665–681.
24. Zhang Z., Li C., Zhao X. et al. Anti-*saccharomyces cerevisiae* antibodies associate with phenotypes and higher risk for surgery in Crohn's disease: a meta-analysis // *Digestive Diseases and Sciences*. 2012;57(11):2944–2954.
25. Shchukina O. B. Differential diagnostic and prognostic clinical forms of Crohn's disease: extended abstract of PhD dissertation. SPb: Admiral (Russia), 2017, 37 p. (In Russ.).
26. Prideaux L., De Cruz P., Ng S. C. et al. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(7):1340–1355.
27. Kharitonov A. G., Kondrashina E. A., Baranovsky A. Y. et al. Antibodies to the cytoplasm of neutrophils: a marker of unfavorable clinical course in non-specific ulcerative colitis // *Medical Immunology (Russia)*. 2014;12(6):537. (In Russ.).
28. Papp M. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic? // *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(14):2028.
29. Vasiliaskas E., Plevy S., Landers C. et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup // *Gastroenterology*. 1996;110(6):1810–1819.

Информация об авторах

Кузнецова Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5318-354X; **Лапин Сергей Владимирович**, кандидат медицинских наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Минздрава России, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4998-3699; **Щукина Оксана Борисовна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8402-0743; **Губонина Ирина Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6302-7767; **Каманин Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с клиникой, врач хирургического отделения № 3 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8432-9182.

Information about authors

Kuznetsova Daria A., Cand. of Sci. (Med.), Physician (Clinical Laboratory Diagnostics) of the Laboratory for the Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5318-354X; **Lapin Sergey V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Diagnostics of Autoimmune Diseases of the Scientific and Methodological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation for Molecular Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4998-3699; **Shchukina Oksana B.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Family Medicine, Head of the Municipal Center for Diagnostics and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8402-0743; **Gubonina Irina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the 2nd Department of Therapy (Postgraduate Training), Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6302-7767; **Kamanin Alexey A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of General Surgery with Clinic, Physician (Surgery) of the Surgical Department № 3 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8432-9182.