

Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника

Н.А. Фадеева, И.А. Корнеева, О.В. Князев, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре представлены сведения о кальпротектине, лактоферрине, лейкоцитах, меченных изотопом индия ^{111}In , кальгранулине С и пируваткиназе типа M_2 – высокочувствительных биомаркерах, позволяющих оценить степень тяжести воспаления кишечника. Показано их значение в диагностике, определении эффективности лечения, в том числе в качестве предикторов рецидивов язвенного колита и болезни Крона.

Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, кальгранулин С, пируваткиназа типа M_2 , синдром раздраженного кишечника, фекальный кальпротектин, язвенный колит.

Biomarkers of inflammatory bowel disease activity

N.A. Fadeeva, I.A. Korneeva, O.V. Knyazev, A.I. Parfenov

A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

The review presents data on calprotectin, lactoferrin, leukocytes labeled with isotope indium ^{111}In , calgranulin C and pyruvate kinase type M_2 – highly sensitive biomarkers to assess the severity of intestinal inflammation. Their importance in diagnostics, determination of treatment efficiency, including as predictors of recurrence of ulcerative colitis and Crohn's disease is shown.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, C calgranulin, M_2 pyruvate kinase, irritable bowel syndrome, fecal calprotectin, ulcerative colitis.

α_1 -АТ – α_1 -антитрипсин

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ИФА – иммуноферментный анализ

КИС – колоноилеоскопия

КП – кальпротектин

ЛФ – лактоферрин

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПК- M_2 – пируваткиназа типа M_2

СОК – слизистая оболочка кишечника

СРК – синдром раздраженного кишечника

ФКП – фекальный кальпротектин

ЯК – язвенный колит

Степень активности и глубину ремиссии язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК) обычно оценивают с помощью колоноилеоскопии (КИС) и лестничной биопсии слизистой оболочки кишки (СОК). К перспективным методам скрининга и контроля активности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) относятся неинвазивные способы, основанные на определении в кале кальпротектина (КП), лактоферрина, кальгранулина С, лейкоцитов, меченных изотопом индия ^{111}In , и пируваткиназы типа M_2 (ПК- M_2).

При ВЗК повышается проницаемость СОК и происходит потеря белков в просвет желудочно-кишечного тракта. Предложено оценивать активность воспаления по величине теряемого с калом белка [1–3]. В качестве маркера активности воспаления используют белок острой фазы α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ). Он относится к группе протеазных ингибиторов, инактивирующих продукты фагоцитарных клеток, участвует в связывании коллагеназы, эластазы и позволяет выявлять энтеропатию, связанную с потерей белка [4, 5]. По количеству α_1 -АТ в кале можно подсчитать количество теряемого белка при ВЗК [5]. Уровень фекального α_1 -АТ тесно коррелирует с содержанием альбумина, меченного ^{51}Cr , и с другими лабораторными показателями, являющимися индикаторами активности БК [6].

В начале 1980-х годов предложено определять в кале лейкоциты, меченные изотопом индия – ^{111}In , в качестве контроля активности воспаления в кишечнике [2, 3]. Однако высокая стоимость исследования и радиоактивное влияние на пациента ограничивают использование этих методик сугубо научными целями.

Кальпротектин. Основной проблемой, сдерживающей развитие концепции диагностики ВЗК с помощью фекальных маркеров, являлась их неустойчивость вследствие бактериальной деградации при транзите по кишечнику. Одним из весьма устойчивых к воздействию кишечных бактерий является фекальный КП (ФКП) [7].

КП впервые выделен из гранулоцитов и назван L_1 -белком, но позже переименован в кальпротектин из-за своих антимикробных способностей и связи с кальцием. Этот гетеросложный белок состоит из двух тяжелых звеньев (L-H) и одного легкого звена (L-L), которые соединены нековалентной связью. Высвобождение КП из клетки происходит во время ее гибели. Доказано, что С-терминальная связь L-H-звена идентична N-терминалу пептидов и известна как нейтрофильная иммобилизирующая активность, которая зависит от фосфоризации и способствует накоплению гранулоцитов в зоне воспаления [9].

ФКП – это белок активной фазы воспаления с молекулярной массой 36 кДа, он также называется MRP 8/14 или S100A8/A9 [8] и состоит из двух мономеров – S100A8 и S100A9. Интерес к ФКП как маркеру воспаления, локализованному в кишечнике, возник после того, как стала доказана возможность диагностики ВЗК с помощью абдоминального сканирования лейкоцитов, меченных индием (^{111}In) [2, 3]. Эти данные навели на мысль, что миграция гранулоцитов в слизистую оболочку кишечника в условиях воспалительного процесса может проявляться в повышенных уровнях белка этих клеток в каловых массах. Помимо этого, КП может быть обнаружен в плазме,

моче, цереброспинальной жидкости, слюне, синовиальной жидкости [8]. Однако относительно высокие уровни КП обнаруживаются и в кале здоровых людей – в 6 раз выше уровня плазмы. Это совпадает с данными, предполагающими, что у здоровых людей большинство циркулирующих нейтрофилов мигрирует через мембрану СОК, завершая, таким образом, свое существование [10]. Последующий лизис нейтрофилов в кишечнике и высвобождение клеточного КП создают уровень ФКП у здоровых людей в пределах 50 мкг/г [2].

«Золотым стандартом» в оценке активности ВЗК считается определение экскреции нейтрофилов, меченных изотопом индия ^{111}In , но изотопный метод очень дорог, требует госпитализации пациента и из-за экспозиции радиоактивного вещества противопоказан детям и беременным женщинам. Как и меченные ^{111}In лейкоциты, ФКП предложен в качестве неинвазивного теста для дифференциальной диагностики ВЗК и синдрома раздраженного кишечника (СРК) [2, 3]. Таким образом, определение КП дает возможность получить результаты без радиологического и/или эндоскопического исследования, поскольку количество его в кале коррелирует с гистологической и эндоскопической оценкой активности БК и ЯК. ФКП может использоваться и для контроля за эффективностью лечения больных с ВЗК [11].

ФКП равномерно распределяется в кале и стабилен в течение 7 дней при комнатной температуре. Уровень ФКП может изменяться в зависимости от возраста, у новорожденных он более высокий, но к 5 годам снижается и остается на уровне взрослых [5]. Специальной подготовки к исследованию не требуется. Кал (из трех-четырёх точек) забирается в одноразовый пластиковый контейнер, закрывается крышкой и транспортируется в лабораторию в этот же день. Его можно хранить в холодильнике при температуре от +4 до +8 °С до двух дней или при температуре –18–20 °С (морозильная камера) до 30 дней, что не влияет на результат анализа. Однако нужно учитывать, что при водянистой диарее результаты могут искажаться [5].

Таким образом, простота методики определения ФКП в сравнении с мечеными ^{111}In лейкоцитами (требуется один образец кала) открывает перспективы использования маркера для диагностики ВЗК.

Методы лабораторного исследования ФКП. Все варианты измерения ФКП основаны на иммунохимических методах с использованием поликлональных или моноклональных антител. Методы могут быть разделены на количественные и качественные (положительный или отрицательный результат). Первые методы определения основаны на использовании твердофазного иммуноферментного анализа – ELISA (ИФА) [12]. Недостатком его является то, что для проведения анализа нужно набрать партию из 35–40 образцов. Существует еще метод определения ФКП рефлектометром, обеспечивающем количественное экспресс-определение ФКП. Общая продолжительность теста – 15–20 мин [12]. В настоящее время разрабатываются тест-системы для определения уровня ФКП в домашних условиях.

Сведения об авторах:

Фадеева Нина Александровна – к.м.н., с.н.с. отд-ния воспалительных заболеваний кишечника

Корнеева Ирина Алексеевна – клинический ординатор отд-ния лечения воспалительных заболеваний кишечника

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием лечения воспалительных заболеваний кишечника

Дифференциальная диагностика ВЗК и СРК

Поскольку любой воспалительный процесс в СОК сопровождается повышением уровня ФКП, возникает вопрос – какую концентрацию ФКП можно считать диагностически значимой. Нормальным уровнем ФКП у здоровых людей считается <50 мкг/г [2, 13].

За последние 10 лет проведены многочисленные исследования, демонстрирующие ценность ФКП в дифференциальной диагностике между ВЗК и СРК, данные обобщены в метаанализы.

В 2012 г. М. Manz и соавт. на материале 538 пациентов с абдоминальным дискомфортом оценили две различные концентрации ФКП (10 и 50 мкг/г) как предиктора органической патологии желудочно-кишечного тракта. Данные ФКП сопоставлялись с результатами эндоскопического исследования. Оказалось, что среди 359 (67%) пациентов с концентрацией ФКП <50 мкг/г по данным эндоскопического исследования в 84% случаев ($n=302$) органической патологии не выявлено. Напротив, у пациентов с концентрацией ФКП >50 мкг/г (33%; $n=179$) в 87% случаев ($n=155$) зарегистрированы изменения в кишечнике ($p<0,05$). Чувствительность и специфичность ФКП составили 73 и 93% соответственно [3].

В группе пациентов, у которых исследовалась концентрация ФКП 10 мкг/г, чувствительность и специфичность ФКП достоверно ниже (чувствительность 68% и специфичность 85%). Основываясь на вышеизложенных данных, предложено считать нормальным уровень ФКП <50 мкг/г, что в большинстве случаев исключает ВЗК у пациентов с абдоминальным дискомфортом [3].

Таким образом, использование фекальных биомаркеров в качестве скрининга органических изменений кишечника уменьшает потребность в проведении инвазивных эндоскопических процедур и является более предпочтительным методом исследования.

Причины повышения концентрации ФКП, не связанные с ВЗК

Повышение уровня ФКП возможно и при других заболеваниях, таких как рак, бактериальная инфекция, поэтому тест не является единственным методом диагностики ВЗК и, как и наличие положительного результата на ФКП, при отсутствии эндоскопических и морфологических признаков ВЗК не исключает органической патологии кишечника другой этиологии.

Установлена высокая чувствительность ФКП при других заболеваниях, сопровождающихся воспалением в кишечнике: рак, аденомы, микроскопический колит, кишечные инфекции с различным характером повреждения слизистой оболочки, включая повышение проницаемости, наличие эрозивно-язвенных изменений.

У 90% из 62 пациентов с колоректальным раком отмечался повышенный уровень ФКП (>50 мкг/г), и только у 58% из них – положительная реакция на скрытую кровь. Чувствительность и специфичность ФКП при раке прямой кишки составляют 79 и 72% соответственно [5, 14].

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) пациентами может привести к эрозивно-язвен-

Контактная информация:

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника; тел.: +7(495)304-30-14; e-mail: asfold@mail.ru

ным изменениям слизистой оболочки желудка и кишечника, которые часто протекают бессимптомно, но в итоге могут привести к анемии. В 2015 г. проведено исследование, включающее 40 здоровых добровольцев, принимавших диклофенак в дозе 150 мг в день в течение 14 дней. Концентрация ФКП возросла на 75% по сравнению с исходным уровнем [3, 5].

В Индии в 2013 г. проведено исследование, в которое включены 2383 пациента с острой диареей. Чувствительность и специфичность ФКП составили 83 и 87% соответственно. Концентрация ФКП выше при бактериальных инфекциях, чем при вирусных, и коррелирует с тяжестью состояния [15].

У пациентов с осложненной формой дивертикулярной болезни при гистологическом исследовании СОК всегда отмечаются признаки воспаления. Проведены исследования, в которых показано, что при концентрации ФКП >60 мкг/г существует риск острых осложнений дивертикулярной болезни [9, 16].

ФКП и ВЗК

Впервые прогностическая ценность ФКП в диагностике и мониторинге активности ВЗК продемонстрирована J. Tibble и соавт. в 2000 г. и далее подтверждена в многочисленных клинических исследованиях [13, 14, 17].

В 2011 г. P. Risanek и соавт. показали, что концентрация ФКП у пациентов с ЯК при тотальном поражении составляет в среднем 740 мкг/г, при левостороннем поражении – 2106 мкг/г, при ЯК в форме проктита – 86 мкг/г [18]. G. D'Haens и соавт. исследовали 31 пациента и установили, что уровень ФКП >250 мкг/г характерен для умеренной и высокой активности ЯК. Чувствительность составила 71%, специфичность – 100%. Снижение уровня ФКП до 250 мкг/г свидетельствует о ремиссии БК с индексом активности БК <150 (чувствительность 94%, специфичность 62%) [1].

T. Lobatón и соавт. исследовали 115 больных БК и установили, что концентрация ФКП зависит от локализации воспалительного процесса. Так, при поражении илеоцекальной области она в среднем составляет 1800 мкг/г, при колите – 1297 мкг/г, при илеите – 420,5 мкг/г. При эндоскопической ремиссии концентрация ФКП находилась в пределах 100 мкг/г и не зависела от локализации. На основании этого авторы сделали вывод, что уровень концентрации ФКП может использоваться как предиктор эндоскопической ремиссии. При колите он равен 293 мкг/г (чувствительность 79%, специфичность 100%); при илеите – 107,5 мкг/г (чувствительность 63%, специфичность 100%). По результатам многомерного анализа концентрация ФКП >272 мкг/г является предиктором эндоскопической активности БК [2].

Оценка активности ВЗК

Целью лечения ВЗК является достижение глубокой ремиссии и ее поддержание. Медикаментозная терапия включает в себя препараты: 5-аминосалицилаты, глюкокортикостероиды, тиопурины, цитостатики и антицитокиновую терапию. При оценке эффективности терапии основываются на уменьшении симптомов, клинических показателей: индекса активности БК и индекса активности ЯК, изменении скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка.

A. Roseth и соавт. отметили, что при ВЗК в стадии клинической, эндоскопической ремиссии и нормальной гистологической картине СОК у 38 из 45 пациентов концентра-

ция ФКП находилась в пределах нормы [19]. Последующие исследования больных с зажившей СОК показали, что концентрация ФКП составляла у них <250 мкг/г и соответствовала 94% чувствительности и 62% специфичности. Отмечено, что ФКП отражает эндоскопическую активность более точно, чем индекс активности БК, и повышается при рецидиве раньше клинических симптомов. Спустя 12 нед после начала антицитокиновой терапии у 40 больных уровень ФКП снизился с 1173 до 130 мкг/г, а у 5 больных – до нормы. В дальнейшем авторы исследовали 60 пациентов с ВЗК (34 с БК и 26 с ЯК), получавших инфликсимаб и адалимумаб. У 52% из них концентрация ФКП оказалась ниже 100 мкг/г. Таким образом, уровень ФКП позволяет предсказать [19], кто из пациентов не отвечает на антицитокиновую терапию и требует хирургического лечения.

M. De Vos и соавт. показали, что концентрация ФКП в пределах нормы дает возможность прогнозировать длительность ремиссии ВЗК у больных, получающих глюкокортикостероидную и антицитокиновую терапию, при условии исследования ФКП до и спустя месяц после изменения терапии [20].

В некоторых исследованиях отмечена связь между уровнем ФКП, эндоскопической активностью и локализацией БК. Так, при исследовании 115 больных с БК в форме илеоколита средняя концентрация ФКП составляла 1800 мкг/г, колита – 1297 мкг/г, илеита – 420,5 мкг/г. Также доказано, что показатель ФКП может служить предиктором эндоскопической ремиссии БК. Для колита Крона он равен 293 мкг/г (чувствительность 79%, специфичность 100%), для илеита – 107,5 мкг/г (чувствительность 63%, специфичность 100%). По результатам многомерного анализа, концентрация ФКП >272 мкг/г является предиктором эндоскопической активности БК [21, 22].

Возможность прогноза рецидива ВЗК

Ряд исследователей показали, что у пациентов с ремиссией БК с помощью ФКП можно прогнозировать рецидив в течение ближайших 12 мес.

Показано также, что, в отличие от пациентов с БК, риск рецидива у больных ЯК увеличивается в 14 раз, если ФКП превышает 150 мкг/г [4, 31]. По данным J.A. Tibble и соавт., у больных ВЗК с уровнем ФКП >50 мкг/г частота рецидива достигает 85%, а у больных с ФКП <50 мкг/г – 10–15%. У детей при уровне ФКП >100 мкг/г частота рецидива составила 39%, а с уровнем ФКП менее порогового уровня – 25%.

Некоторые авторы используют значения ФКП в качестве предиктора колэктомии у больных с ЯК. При сравнении пациентов с тяжелым иммунорезистентным ЯК с концентрацией ФКП 1020 мкг/г и с его уровнем >1922,5 мкг/г максимальный риск колэктомии у последних составил 9,23 (специфичность 97,4%) [23].

ФКП может также использоваться для оценки риска послеоперационного рецидива БК [6, 24]. При обследовании 39 пациентов с БК в форме илеоколита, подвергшихся оперативному вмешательству, установлено, что повышение концентрации ФКП >200 мкг/г через 3 мес после операции являлось критерием предиктора рецидива БК. Чувствительность составила 63%, специфичность – 75%. По данным M. Aguas и соавт. [25], предиктором рецидива БК является повышение концентрации ФКП >100 мкг/г через 6 мес после операции (чувствительность 89%, специфичность 58%).

Известно, что приблизительно 20% пациентов с БК в течение жизни подвергаются хирургическому лечению – резекции терминального отдела подвздошной кишки или колэктомии. При этом рекомендуется через 6–12 мес после

операции выполнять контрольную КИС. Чтобы свести к минимуму количество эндоскопических исследований, можно использовать возможность неинвазивных биомаркеров в качестве предикторов рецидива. Проведено несколько исследований, в которых подтверждено это предположение. Высокая концентрация ФКП в послеоперационном периоде отмечалась у пациентов с развившимся впоследствии рецидивом. В то же время у больных с нормальным уровнем ФКП обострения не произошло. Также показано, что у больных ЯК, перенесших колэктомия, уровень ФКП может служить дополнительным маркером риска развития резервуарита [24, 25].

Другие биомаркеры ВЗК

В настоящее время известны и другие маркеры воспаления кишечника, которые могут предоставить дополнительную информацию.

Лактоферрин

Лактоферрин (ЛФ) – гликопротеин, содержащийся в ткани и секретах большинства желез экзокринового типа, а также во вторичных гранулах нейтрофилов. ЛФ выполняет ряд важных функций: участвует в неспецифической иммунной защите, является фактором созревания и активатором клеток лимфоидного ряда, а также внеклеточным транскрипционным фактором. К механизмам его функциональной активности относят способность обратимо связывать ионы железа и тем самым подавлять рост микроорганизмов и опухолей, а также усиливать фагоцитоз. Обнаружена рибонуклеазная активность одной из изоформ ЛФ, а также его способность ослаблять повреждающее действие свободных радикалов [26, 27].

ЛФ является одним из неспецифических универсальных маркеров рака. Повышенное содержание ЛФ в крови наблюдается при таких злокачественных новообразованиях, как лимфогранулематоз и лимфосаркома (в 2–20 раз), лейкозы, рак молочной железы, яичников, пищевода, желудка, кишечника (в 2 раза и более). Диагностическая значимость теста на ЛФ существенно возрастает при его повторном определении (мониторинге), а также при одновременном определении других опухолевых маркеров [28].

Исследования, посвященные ЛФ, показывают, что с его помощью можно эффективно дифференцировать ВЗК с функциональными заболеваниями кишечника. S. Vuderos и соавт. наблюдали 5 пациентов с БК в процессе лечения инфликсимабом и показали, что уровень фекального ЛФ снижается по мере достижения клинической ремиссии [29]. Однако, по мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования для уточнения места этого маркера в дифференциальной диагностике воспалительного и иного поражения кишечника, преимущества количественного определения фекального ЛФ перед качественным и его возможностей в прогнозировании рецидива ВЗК [27, 29].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. D'Haens G, Feagan B, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Challenges to the design, execution, and analysis of randomized controlled trials for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1461-9. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.031
2. Lobaton T, Rodriguez-Moranta F, Rodriguez-Alonso L, Guardiola J. Fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(6):400-6. doi: 10.1016/j.gastrohep.2012.10.008
3. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:5. doi: 10.1186/1471-230X-12-5
4. Парфенов А.И., Крумс Л.М. Энтеропатия с потерей белка. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):4-9 [Parfenov AI, Krums LM. Loss protein enteropathy. *Ter. Arkh*. 2017;89(2):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20178924-9

В 2007 г. проведено исследование фекального ЛФ как маркера ЯК. Анализы кала взяты у 66 пациентов с ЯК, у 20 здоровых лиц и пациентов с СРК. Концентрация ЛФ у пациентов с ЯК составила в среднем $61,6 \pm 4,8$ мкг/г, что значимо выше, чем у пациентов с СРК ($7,9 \pm 1,1$ мкг/г) и здоровых людей ($3,0 \pm 0,5$ мкг/г; $p \leq 0,01$). Концентрация ЛФ у пациентов с СРК также оказалась выше, чем у лиц контрольной группы ($p \leq 0,05$), и коррелировала с эндоскопическими результатами ЯК ($r=0,871$; $p \leq 0,01$). Авторы делают вывод, что с помощью этого биомаркера можно оценивать степень активности воспаления при ЯК [30]. Однако, основываясь на данных рандомизированных клинических исследований, можно утверждать, что ФКП имеет преимущество по сравнению с ЛФ в диагностике ВЗК, так как обладает более высокой чувствительностью (85,9%) и специфичностью (85,1%) [28, 30].

S100A12 (кальгранулин С)

Как и КП, кальгранулин С относится к семейству протеинов S100 [2, 4, 28, 30].

В отличие от других биомаркеров, S100A12 выделяется кишечным эпителием под влиянием гранулоцитов. Подобно КП, кальгранулин С относится к белкам острой фазы и обладает антимикробными свойствами [4].

Данные проведенных исследований не однозначны: некоторые из них показали более высокую чувствительность кальгранулина С для дифференциальной диагностики ВЗК, СРК, вирусных и бактериальных колитов, другие не подтвердили его преимуществ [4, 15].

ПК-М₂ (пируваткиназа тина М₂)

ПК-М₂ – это димер изоформы гликолитического фермента пируваткиназы, который вырабатывается опухолевыми клетками и применяется в качестве онкомаркера для ранней диагностики предраковых заболеваний и рака толстой кишки. Немногочисленными исследованиями выявлено повышение уровня ПК-М₂ в кале ($3,7-4$ U/g) у 100% пациентов с ВЗК, связанное с активностью воспаления. По данным разных авторов, чувствительность данного метода колеблется от 67 до 87,7%, а специфичность – от 62,9 до 88% [19, 27, 28].

Однако прогностическая значимость ПК-М₂ в сравнении с ФКП и другими биомаркерами пока не изучена.

Заключение

Исследование ФКП является неинвазивным, недорогим и в то же время высокочувствительным и специфичным биомаркером, который должен использоваться для диагностики ВЗК, оценки эффективности лечения и прогнозирования рецидивов.

Значение других маркеров воспаления в кишечнике (ЛФ, кальгранулин С, ПК-М₂) для диагностики и оценки эффективности проводимой терапии у больных с патологией кишечника еще предстоит оценить.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

5. Sherwood RA. Faecal markers of gastrointestinal inflammation. *J Clin Pathol.* 2012;65(11):981-5. doi: 10.1136/jclinpath-2012-200901
6. Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al. Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):865-72. doi: 10.1038/ajg.2015.30
7. Burri E, Beglinger C, von Feiten S, Lehmann FS. Fecal calprotectin and the clinical activity index are both useful to monitor medical treatment in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(2):485-91. doi: 10.1007/s10620-014-3383-0
8. Labaere D, Smismans A, van Olmen A, et al. Comparison of six different calprotectin assays for the assessment of inflammatory bowel disease. *Unit Eur Gastroenterol J.* 2014;2(1):30-7. doi: 10.1177/2050640613518201
9. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):30-3 [Osipenko MF, Livzon MA, Skalinskaya MI, Lyalyukova EA. Fecal calprotectin concentration in the differential diagnosis of bowel diseases. *Ter. Arkh.* 2015;87(2):30-3 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587230-33
10. Lehmann FS, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015;8(1):23-36. doi: 10.1177/1756283X14553384
11. Molander P, Bjorkesten C, Mustonen H, et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNF α blocking agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(11):2011-7. doi: 10.1002/ibd.22863
12. Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(4):825-31. doi: 10.1515/cclm-2012-0386
13. Pavlidis P, Chedgy FJ, Tibbie. Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(9):1048-54. doi: 10.3109/00365521.2013.816771
14. Sithambaram S, Hilmi I, Goh KL. The Diagnostic Accuracy of the M₂ Pyruvate Kinase Quick Stool Test – A Rapid Office Based Assay Test for the Detection of Colorectal Cancer. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131616. doi: 10.1371/journal.pone.0131616
15. Nielsen HL, Engberg J, Ejlersen T, Nielsen H. Evaluation of fecal calprotectin in *Campylobacter concisus* and *Campylobacter jejuni/coli* gastroenteritis. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(5):633-5. doi: 10.3109/00365521.2013.775329
16. Tursi A. Biomarkers in diverticular disease of the colon. *Dig Dis.* 2012;30(1):12-8. doi: 10.1159/000335695
17. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):332-41. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182810066
18. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, Lyckander LG, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(9):1081-91. doi: 10.3109/00365521.2011.584897
19. Roseth A, Kristensen V, Malmstrom GH, Skar V, Moum B. Clinical importance of faecal calprotectin variability in inflammatory bowel disease: intra-individual variability and standardisation of sampling procedure. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(5):548-55. doi: 10.3109/00365521.2015.1117650
20. De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J, et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2111-7. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829b2a37
21. Sauter B, Beglinger C, Girardin M, et al. Monitoring disease activity and progression in Crohn's disease. A Swiss perspective on the IBD ahead 'optimised monitoring' recommendations. *Digestion.* 2014;89(4):299-309. doi: 10.1159/000360283
22. Naismith GD, Smith LA, Barry SJ, et al. A prospective single-centre evaluation of the intra-individual variability of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):613-21. doi: 10.1111/apt.12221
23. Lasson A, Stotzer PO, Ohman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2015;9(1):26-32. doi: 10.1016/j.crohns
24. Calafat M, Cabre E, Manosa M, Lobaton T, Marin L, Domenech E. High within-day variability of fecal calprotectin levels in patients with active ulcerative colitis: What is the best timing for stool sampling? *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(5):1072-6. doi: 10.1097/MIB.0000000000000349
25. Aguas M, Bastida G, Cerrillo E, Beltran B, Iborra M, Sanchez-Montes C, et al. Adalimumab in prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease in high-risk patients. *World J Gastroenterol.* 2012;18(32):4391-8. doi: 10.3748/wjg.v18.i32.4391
26. Yamamoto T. The clinical value of faecal calprotectin and lactoferrin measurement in postoperative Crohn's disease. *Unit Eur Gastroenterol J.* 2015;3(1):5-10. doi: 10.1177/2050640614558106
27. Abraham BP, Kane S. Fecal markers: calprotectin and lactoferrin. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012;41(2):483-95. doi: 10.1016/j.gtc.2012.01.007
28. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):444-54. doi: 10.1038/ajg.2015.6
29. Buderus S, Scholz D, Behrens R, et al. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(8):121-7. doi: 10.3238/arztebl.2015.0121
30. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):802-19. doi: 10.1038/ajg.2015.120

Поступила 02.04.2018