



ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН КАК БИОМАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Лазебник Л. Б., Гусейн-Заде М. Г., Ефремов Л. И., Сагынбаева В. Э., Князев О. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ Москвы

Гусейн-Заде Мирбаба Гасан

E-mail: mirbaba.guseynzada@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Слизистая оболочка кишки при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) диффузно и интенсивно инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами и нейтрофильными лейкоцитами, которые продуцируют лактоферин, лизоцим, эластазу, миелопероксидазу и кальпротектин. Среди них лактоферрин и кальпротектин наиболее стабильны и медленно разлагаются протеазами микроорганизмов, что позволяет исследовать их концентрации. Высокий уровень кальпротектина надежно отражает активность и распространенность воспаления в слизистой оболочке кишечника, а также является предиктором потенциального обострения у больных язвенным колитом и болезнью Крона. Кальпротектин высоко стабилен в кале в течение нескольких дней. Чувствительность теста составляет 100%, специфичность – 97%. В различных исследованиях было показано, что концентрация фекального кальпротектина (ФКП) хорошо коррелирует с эндоскопическими и гистологическими показателями воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. Тест ФКП могут быть использован у практически здоровых родственников первой степени больных ВЗК для оценки возможного наличия субклинического варианта кишечного воспаления в этой группе населения. Тест позволяет проводить дифференциальный диагноз между органическими воспалительными заболеваниями кишечника и функциональным синдромом раздраженного кишечника (СРК). Таким образом, простой тест ФКП может уменьшить потребности в различных дорогих и инвазивных методах, в том числе и связанных с ними затрат, особенно у молодых больных, где в круг дифференциальной диагностики ВЗК часто не входят неоплазии кишечника. ФКП является неинвазивным, недорогим и в то же время высокочувствительным и специфичным биомаркером, который успешно может использоваться в диагностике, в оценке эффективности лечения и прогнозирования рецидивов.

Ключевые слова: конечная точка; суррогатная точка; биомаркер; кальпротектин; язвенный колит; болезнь Крона

SUMMARY

Among the chronic diseases of the gastrointestinal tract of the special place occupied by inflammatory bowel disease (IBD), in which the lining of the intestine produces a significant number of neutrophils, which has prompted researchers and clinicians use a protein derived from neutrophils as a biomarker for the assessment of the intestinal wall and the effectiveness of treatment in patients IBD. One of these proteins is calprotectin (CP), which can be considered as a biomarker of activation, destruction and loss of neutrophil cells, to a lesser extent – the activated monocytes and macrophages. Various studies have shown that the concentration of fecal calprotectin (FCP) correlates well with endoscopic and histological parameters of intestinal inflammation. Test the FCP can be used in healthy first-degree relatives of patients with IBD to assess the possible presence of subclinical variant of intestinal inflammation in this population. Thus, a simple test of the FCP can reduce the needs of various expensive and invasive method, including costs associated with them, especially in younger patients, where in terms of differential diagnosis of IBD is often not included neoplasia of the intestine. FCP is a non-invasive, inexpensive and at the same time, highly sensitive and specific biomarker that can be used successfully in the diagnosis, evaluation of the efficacy of treatment and predicting recurrence.

Keywords: end point; the surrogate point biomarker; calprotectin

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В последнее время для оценки клинической эффективности медицинского вмешательства стали использоваться специальные критерии, называемые точками клинической эффективности – суррогатные и конечные точки, что позволяет сделать вывод о действенности (полезности или вредности) применения или внедрения определенного медицинского вмешательства в клинической практике. «Конечная точка» – мера оценки эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства (как больной себя чувствует, функционирует и выживает в результате медицинских вмешательств) [9]. Использование конечных точек в роли критериев эффективности медицинского вмешательства дает наиболее объективные результаты. Однако затратность и длительность исследований с применением конечных точек (особенно при хронических заболеваниях) препятствуют их широкому использованию. В связи с этим часто для оценки эффективности медицинских вмешательств в практических работах врачей, в том числе в клинических и экспериментальных исследованиях, используются суррогатные точки (биомаркеры).

Биомаркер – объективный индикатор и измеритель нормальных и патологических процессов или фармакологических ответов медицинских вмешательств в организме. В качестве биомаркеров могут использоваться различные параметры – показатели, (эндоскопические, гистологические, биохимические, иммуноферментные, эхокардиографические и др.), характеризующие патологические и физиологические процессы в организме. Использование суррогатных точек основывается на предположении о том, что изменения их, произошедшие в результате медицинского вмешательства или без него, могут предсказывать изменения конечных точек.

Среди хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта особое место занимают воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). До настоящего времени этиология и патогенез их до конца не ясны. ВЗК часто сопровождаются многократными рецидивами и множественными тяжелыми осложнениями, которые становятся причиной инвалидности больных в ранних возрастах и существенно ухудшают их качество жизни.

Для ВЗК характерны различные многочисленные кишечные и внекишечные симптомы. Как известно, симптомы болезни являются очень важными показателями для оценки и контроля патологических процессов. В настоящее время разработаны различные шкалы (шкала Трулав и Виттс, шкала Мейо, индекс активности болезни Крона и др.) на основе комплекса симптомов и лабораторных показателей для количественного измерения тяжести, распространенности и степени активности ВЗК. Валидность этих шкал тщательно разрабатывается и проверяется в различных клинических

исследованиях [6; 20; 32]. Например, самым простым и валидным и наиболее широко используемым биомаркером для оценки степени активности тяжести ЯК и оценки эффективности лечения остается шкала по Трулав и Виттс (1995) [45].

По этой шкале любой больной с ЯК, у которого имеются кровавый стул 6 и более раз в день, тахикардия (> 90 уд/мин), или температура тела свыше $37,8$ °С, анемия (гемоглобин $< 10,5$ г/дл) или повышенная СОЭ (> 30 мм/ч), может быть расценен как больной с тяжелым течением болезни [46]. Только один критерий в дополнение к кровавому стулу более 6 раз в день достаточен для определения тяжелых атак ЯК [44].

Хотя эти критерии не отвечают и не могут полностью отслеживать течение заболевания, но они позволяют отличать различные степени тяжести ЯК в повседневной врачебной практике. Степень активности ЯК до начала лечения должна быть подтверждена сигмоидо- или ректороманоскопией. Биопсия слизистой оболочки прямой кишки позволит исключить другие причины, которые вызывают идентичные симптомы у других больных (например, цитомегаловирусная, амёбная и другие инфекции, пролапс слизистой оболочки прямой кишки, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника и геморроидальные кровотечения). В клинической практике это особенно важно, чтобы различать больных тяжелым ЯК и их своевременно госпитализировать.

Однако имеются определенные недостатки использования клинических симптомов как биомаркеров в оценке эффективности медицинских вмешательств. Кроме того, эти шкалы громоздки для использования в клинической практике и сильно зависят от субъективных факторов [47], а также могут быть подвержены действию различных внешних и внутренних факторов.

Серологические и гематологические показатели нередко имеют низкую чувствительность и специфичность для оценки кишечного воспаления и, несмотря на их широкое распространение, обычно недостаточно коррелируют с индексами клинической активности заболевания [27; 47].

Показатели КТ и МРТ, ирригоскопия как биомаркеры могут быть информативны для определения локализации воспалительных процессов в кишечнике, но эти исследования дороги, их чувствительность и /или специфичность субоптимальны, они инвазивны и, кроме того, подвергают больных облучению. В настоящее время показатели эндоскопического обследования и гистологического анализа биоптатов как биомаркер являются «золотым стандартом» для выявления и количественной оценки воспаления кишечника, однако эти методы также являются дорогостоящими, инвазивными, и часто от повторных обследований больные отказываются. Эти методы позволяют проводить



визуальный осмотр желудочно-кишечного тракта, слизистой оболочки и брать образцы материалов при биопсии для гистологического исследования. Место, степень и тяжесть заболевания могут быть установлены с помощью этих процедур, однако они не позволяют осмотреть все отделы желудочно-кишечного тракта, и кроме того, требуют высококвалифицированного врача для трудоемкой подготовки к исследованию и его проведению. Беспроводная капсульная эндоскопия в настоящее время позволяет осуществлять визуализацию всей тонкой кишки. Однако этот метод в известной мере также является инвазивным и дорогостоящим исследованием, не позволяет получить образцы тканей и может вызывать осложнения в виде кишечной непроходимости.

Таким образом, в настоящее время требуется простой, быстрой, недорогой, неинвазивный биомаркер для оценки эффективности лечения и мониторинга состояния кишечной стенки у больных ВЗК. Идеальный биомаркер должен быть также валидным, чувствительным и специфичным, иметь четкий диапазон между нормой и патологией.

Как известно, слизистая оболочка кишечника при воспалительных заболеваниях продуцирует значительное количество нейтрофилов, что побудило исследователей и клиницистов использовать белки, полученные из нейтрофилов, как биомаркер для оценки состояния кишечной стенки и эффективности лечения у больных ВЗК. При отсутствии инфекционных заболеваний фекальные белки могут быть более специфичными для ВЗК. Одним из этих белков является кальпротектин (КП), который может рассматриваться как биомаркер активации, разрушения и гибели нейтрофильных клеток, в меньшей степени – моноцитов и активированных макрофагов [8; 18; 23]. Поскольку ученые установили, что фекальные кальпротектины (ФКП) могут быть извлечены и количественно определены из фекальных образцов больных и отличаются значительным повышением при ВЗК, это вызвало интерес к данному белку [23]. Кальпротектин был впервые выделен из нейтрофилов в 1980 году и назван L1-протеин [41]. Название КП образовано из-за того, что в составе имеется кальций (36 kDa) и цинк в сочетании с цитоплазматическими белками (50-60%) [19]. В 1992 году А. G. Roseth и соавт. разработали и предложили метод иммуноферментного анализа (ИФА) выделения и количественного определения ФКП. Концентрация КП в кале примерно в 6 раз больше, чем в нормальной плазме [16]. КП обладает бактериостатическими и фунгистатическими свойствами.

ФКП является удивительно стабильным белком в присутствии кальция и является стойким к протеолитической деградациии в стуле. Образцы стула могут храниться до 5 дней при комнатной температуре без заметной потери КП [23; 30]. Средний уровень ФКП – 2 мг/л у здоровых, верхняя граница – до 10 мг/л [29; 30; 36; 40].

В различных исследованиях сильная положительная корреляция между концентрацией ФКП и фекальной экскрецией ^{111}In -меченых нейтрофилов была обнаружена у больных с ВЗК (с 3-дневным суточным выделением индиума-111 в меченых гранулоцитах ($r = 0,87, p < 0,0001$) и одноразовыми фекальными уровнями кальпротектина ($r = 0,80, p < 0,0001$) [7; 11; 31]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что увеличение ФКП является у этих больных в основном результатом роста миграции нейтрофилов в просвет кишки через воспаленную слизистую оболочку. Концентрация ФКП также коррелирует с показателями кишечной проницаемости (^{51}Cr -ЭДТА экскреции, 24 лактулозы/L-рамнозы), свидетельствует о первичном дефекте в тонкой кишке БК [37].

ФКП является валидным и чувствительным биомаркером для оценки активности БК и хорошо коррелирует с эндоскопическими и гистологическими данными у взрослых и детей ВЗК. Это впервые было сообщено А. G. Roseth и соавт. [29], которые показали, что у взрослых больных с тяжелой степенью ЯК, подтвержденной эндоскопически и гистологически, концентрация ФКП выше, чем у больных умеренно активным (или неактивным) ЯК или с нормальной картиной слизистой оболочки при колоноскопии. S. K. Vunn и соавт. [11] подтвердили эти результаты у детей с ВЗК, показав тесную взаимосвязь между концентрацией ФКП и эндоскопической и гистологической картиной воспаления. В других исследованиях было также показано, что концентрация ФКП увеличивается от 5 до 40 раз при инфекционных и воспалительных заболеваниях.

Доказательства того, что фекальные концентрации ФКП повышены при ряде состояний, характеризующихся кишечным воспалением, таких как бактериальный гастроэнтерит [5] и нестероидная энтеропатия, подтверждают эту гипотезу [42]. Наконец, у больных с СРК (функциональное расстройство без гистологически идентифицируемого кишечного воспаления), концентрация ФКП оказалась подобна здоровой контрольной [26].

Концентрация ФКП, как было показано, коррелирует с активностью ВЗК у больных, перенесших операции на кишечнике. Costa и соавт. [14] провели исследование 12 больных с БК, перенесших резекции кишечника, у 8 из этих больных имелись признаки рецидива на месте анастомоза. У всех этих больных имелись повышенные концентрации ФКП, тогда как у 4 больных без рецидива заболевания выявили нормальный уровень ФКП.

ФКП – предиктор раннего рецидива ВЗК. Клиническое течение у большинства больных ВЗК характеризуется периодами ремиссии и обострения кишечного воспаления. Поскольку клинические симптомы обычно не проявляются на ранних стадиях рецидива, когда еще воспалительный

процесс минимальный, большинство больных ВЗК к врачу не обращаются и попадают на прием к врачу только при ярко выраженных симптомах ВЗК. Это может потребовать более интенсивной и длительной схемы лечения для индукции ремиссии. Возникновение рецидивов ВЗК непредсказуемо, и часто для контроля активности заболевания используются инвазивные методы.

В различных исследованиях было показано, что концентрация ФКП хорошо коррелирует с эндоскопическим и гистологическими показателями кишечного воспаления и его использование в качестве предиктора рецидивов у больных с ВЗК более целесообразно. J. A. Tibble и соавт. [39] наблюдали 43 больных с БК и 37 больных с ЯК, находящихся в клинической ремиссии от 1 до 4 месяцев, что доказывалось данными индекса клинической активности заболевания (индекс активности болезни Крона и Индекс Harvey Bradshaw). У этих больных была определена концентрация ФКП в начале исследования и в дальнейшем контролировалась в течение 1 года. Примерно у половины больных в каждой группе были отмечены рецидивы в течение 12-месячного периода наблюдения, на это определенно указывали увеличение ФКП и индексы клинической активности заболеваний. При значении ФК более 50 мг/л чувствительность и специфичность ФКП для прогнозирования рецидивов у всех больных с ВЗК были 90% и 83% соответственно и с 13-кратным увеличением риска рецидива.

F. Costa и соавт. [15] провели аналогичное исследование и обнаружили почти идентичную чувствительность и специфичность ФКП для прогнозирования рецидива в ЯК, но специфичность КП для БК составила 43%, что заметно ниже, чем в сообщении Tibble и соавт. Причиной расхождения результатов могло быть низкое предельное значение КП (150 мг/г, что соответствует 30 мг/л), что могло снизить специфичность данного маркера для больных БК.

Таким образом, в клинической практике ФКП может исследоваться повторно во время наблюдения больных ВЗК и в качестве биомаркера применяться для раннего выявления рецидивов ВЗК, при этом его значения могут быть выше у больных ЯК, чем с БК.

Большинство клиницистов на основании динамики клинических симптомов оценивают результат лечения, не выполняя часто эндоскопических методов. Как было доказано в различных исследованиях, концентрация ФКП прямо коррелирует с эндоскопическими и гистологическими данными у больных ВЗК, что позволяет рекомендовать ФКП как биомаркер для оценки эффективности лечения больных ВЗК.

A. G. Roseth и соавт. [28] провели серийное исследование концентрации ФКП у одного больного ЯК в течение 18-недельного периода. Концентрация ФКП уменьшалась по мере лечения ЯК и соотносилась с клиническим, эндоскопическим и гистологическим улучшением. В том же исследовании авторы выполнили колоноскопию 45 больным ВЗК

в стадии клинической ремиссии с нормальной концентрацией ФКП. У 38 из этих больных была полная, гистологически доказанная ремиссия; у остальных 8 больных были признаки только легкого воспаления кишечника.

Тест ФКП может быть использован у практически здоровых родственников первой степени больных с ВЗК для оценки возможного наличия субклинического варианта кишечного воспаления в этой группе населения. В исследовании Thjodleifsson и соавт. [38], обнаружили у 49% родственников первой степени больных с БК повышенную концентрацию ФКП, что позволило авторам предложить его использование в качестве биомаркера субклинической ВЗК. В противоположность этому только 13% супругов больных с БК имели повышенные уровни ФКП, показывающие о меньшей причастности генетических факторов. Однако только у 5-10% членов семей больных с БК развивалась клиническая картина ВЗК, это говорит о том, что не у всех больных с субклиническим кишечным воспалением может развиваться его прогрессирование в клинически очерченное. Эта подгруппа больных с повышенными концентрациями ФКП заслуживает дальнейшего изучения для оценки роли ФКП в выявлении субклинических форм кишечного воспаления и выявления предрасполагающих факторов развития ВЗК.

ФКП В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ БИОМАРКЕРАМИ

Следует отметить, что в настоящее время оценены и другие фекальные биомаркеры в отношении диагностики, оценки эффективности лечения и наблюдения больных ВЗК (скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), С-реактивный белок (СРБ), ASCA/pANCA, а также ряд цитокинов, хемокинов, цитокинов и рецепторов). Авторы пришли к выводу, что ни один из этих биомаркеров не является достаточно чувствительным или специфичным, чтобы заменить стандартные клинические данные. Интересно, что наиболее перспективным классом из фекальных биологических маркеров для диагностики и оценки эффективности лечения ВЗК на сегодняшний день являются белки нейтрофилов (лактоферрин, PMN-эластаза, лизосом, миелопероксидаза) [27]. Важно отметить, что ПМН-эластазы и ФКП также положительно коррелируют с эндоскопической тяжести воспаления [33].

J. Langhorst и соавт. [5] провели исследование, в котором сравнили чувствительность и специфичность фекальных маркеров (ФКП, лизоцим, лактоферрин и PMN-эластазы) относительно индекса клинической активности болезни у взрослых ЯК. Они обнаружили, что у трех фекальных биомаркеров (ФКП, $r = 0,505$; лактоферрина, $r = 0,441$; PMN-эластазы, $r = 0,604$) концентрация была повышена в стуле у больных ЯК с активным воспалением кишечника и коррелирует со степенью индекса клинической активности заболевания. Из них у ФКП



была самая высокая чувствительность (92%), но его специфичность составила только 63%, что вероятно, отражает текущее субклиническое воспаление слизистой оболочки кишечника. С точки зрения стабильности биомаркеров при хранении при комнатной температуре в течение 48 часов фекальные концентрации КП, лактоферрина, ПМН-эластазы, лизоцима составили 82, 90, 80 и 60% соответственно от исходного уровня. Таким образом, ФКП имеет преимущество при выборе среди фекальных биомаркеров для оценки эффективности лечения и диагностики ВЗК [28].

Проведено исследование среди определенных групп детей для выявления ВЗК с использованием ФКП совместно с другими неинвазивными методами, включавшими серологический метод – ASCA/pANCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody/perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ASCA/pANCA)) и ультразвуковое исследование стенки кишечника. Из 45 обследованных детей диагноз ВЗК был подтвержден у 27 больных клиническими данными, радиологическим, эндоскопическим и гистологическим методами. Исследователи выявили, что чувствительность ФКП составила 92,6%, что выше, чем у ASCA/pANCA (77,8%) или УЗИ стенки кишечника (74,1%). Специфичность метода ФКП – 88,9%

и была сопоставима с ASCA/pANCA (88,9%), а также выше, чем УЗИ стенки кишечника (77,8%). Объединяя все три метода при условии, что они были положительными, получаем, что чувствительность и специфичность составила 100%. Отношение шансов (ОШ) для диагностики ВЗК с положительным значением для ФКП было 68 по сравнению с положительным результатом ASCA/pANCA, где ОШ 25. Таким образом, ФКП является единственным тестом для скрининга с высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими неинвазивными методами [4].

Таким образом, простой тест ФКП может уменьшить потребности различных дорогих и инвазивных методов, в том числе и связанные с ними затраты, особенно у молодых больных, где в круг дифференциальной диагностики ВЗК часто не входят неоплазии кишечника. ФКП является неинвазивным, недорогим и в то же время высокочувствительным и специфичным биомаркером, который успешно может использоваться в диагностике, оценке эффективности лечения, для прогнозирования рецидивов и наблюдения за состоянием больных ВЗК в стадии ремиссии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника;
 БК – болезнь Крона;
 ЯК – язвенный колит;
 ФКП – фекальный кальпротектин;
 КП – кальпротектин

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б. Кальпротектин в оценке степени активности воспалительного процесса при язвенном колите/Л.Б. Лазебник, В.Э. Сагынбаева, А.И. Парфенов, И.Н. Ручкина, Л.И. Ефремов // Материалы тезисов НОГР, 2010.
2. Aadland E., Fagerhol M.K. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14. – P. 823-825.
3. Bayless T.M., Harris M.L. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome // Med. Clin. North Am. – 1990. – Vol. 74, No. 1. – P. 21-28.
4. Berni Canani R. et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. – Vol. 42. – P. 9-15.
5. Berni Canani R. et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice // Dig. Liver Dis. – 2004. – Vol. 36. – P. 467-470.
6. Best W.R. et al. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study // Gastroenterology. – 1976. – Vol. 70. – P. 439-444.
7. Bjarnason I., Sherwood R. Faecal calprotectin: a significant step in the noninvasive assessment of intestinal inflammation // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2001. – Vol. 33. – P. 11-13.
8. Bjerke K. et al. Distribution of macrophages and granulocytes expressing L1 protein (calprotectin) in human Peyer's patches compared with normal ileal lamina propria and mesenteric lymph nodes // Gut. – 1993. – Vol. 34. – P. 1357-1363.
9. Bucher H.C., Guyatt G.H., Cook D.J. et al. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points/Evidence-Based Medicine Working Group // JAMA. – 1999. – Vol. 282. – P. 771-778.
10. Bunn S.K. et al. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2001. – Vol. 32. – P. 171-177.
11. Bunn S.K. et al. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2001. – Vol. 33. – P. 14-22.
12. Carroccio A. et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49, pt. 1. – P. 861-867
13. Cellier C., Sahmoud T., Froguel E. et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives // Gut. – 1994. – Vol. 35, No. 2. – P. 231-235.
14. Costa F. et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation // Dig. Liver Dis. – 2003. – Vol. 35. – P. 642-647.
15. Costa F., Mumolo M.G., Ceccarelli L. et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than I Crohn's disease // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 364-368.
16. Fagerberg U.L. et al. Faecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 37. – P. 468-472.
17. Fagerhol M.K., Dale I., Anderson I. Release and quantification of leukocyte derived protein (L1) // Scand. J. Haematol. – 1980. – Vol. 24. – P. 393-398.

18. Fagerhol M. K., Anderson K. B., Naess-Andresen C. F. et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: a methodologic study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 27. – P. 793-798.
19. Fagerhol M. K., Anderson K. B., Naess-Andresen C. F. et al. Calprotectin (the LI leukocyte protein) // *Stimulus Response Coupling: the Role of Intracellular Calcium-Binding Proteins* // CRC Press. – 1990. – P. 187-210.
20. Harvey R. F., Bradshaw J. M. A simple index of Crohn_s-disease activity // *Lancet.* – 1980. – Vol. 1. – P. 514.
21. Hyams J. S. et al. Relationship of common laboratory parameters to the activity of Crohn_s disease in children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1992. – Vol. 14. – P. 216-222.
22. Johnne B., Fagerhol M. K., Lyberg T. et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocytic protein calprotectin // *J. Clin. Pathol.* – 1997. – Vol. 50. – P. 113-123.
23. Johnne B., Fagerhol M. K., Lyberg T. et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocytic protein calprotectin // *Mol. Pathol.* – 1997. – Vol. 50, No. 3. – P. 113-123.
24. Kane S. V. et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1309-1314.
25. Langhorst J. et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1085-1091.
26. Limburg P. J. et al. Fecal calprotectin levels predict colorectal inflammation among patients with chronic diarrhea referred for colonoscopy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 2831-2837.
27. Nielsen O. H. et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P. 359-367.
28. Roseth A. G., Aadland E., Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1017-1020.
29. Roseth AG., Aadland E., Jahnsen J., Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein // *Digestion.* – 1997. – Vol. 58, No. 2. – P. 176-180.
30. Roseth AG. et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: a methodologic study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 27. – P. 793-798.
31. Roseth A. G., Schmidt P. N., Fagerhol M. K. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein in patients with inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 50-54.
32. Sandborn W. J. et al. A review of activity indices and efficacy end-points for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 512-530.
33. Silberer H. et al. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome // *Clin. Lab.* – 2005. – Vol. 51. – P. 117-126.
34. Stavlo P. L. et al. Pediatric ileal pouch-anal anastomosis: functional outcomes and quality of life // *J. Pediatr. Surg.* – 2003. – Vol. 38. – P. 935-939.
35. Summerton C. B. et al. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 841-845.
36. Taehon K., Roseth A. G., Foster R., Bjarnason I. Fecal calprotectin: a simple sensitive quantitative measure of intestinal inflammation in man (abstract) // *Gastroenterology.* – 1997. – Vol. 112, Suppl. – A1103.
37. Teahon K. et al. Intestinal permeability in patients with Crohn_s disease and their first degree relatives // *Gut.* – 1992. – Vol. 33. – P. 320-323.
38. Thjodleifsson B. et al. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn_s disease relatives? // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1728-1737.
39. Tibble J. A., Sigthorsson G., Bridger S. et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119, No. 1. – P. 15-22.
40. Tibble J. A., Teahan K., Thjodleifsson B. et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease // *Gut.* – 2000. – Vol. 47. – P. 506-513.
41. Tibble J. A., Bjarnason I. Non-invasive investigations of inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 7. – P. 460-465.
42. Tibble J. A. et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test // *Gut.* – 1999. – Vol. 45. – P. 362-366.
43. Tibble J. A. et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123. – P. 450-460.
44. Travis S. P. L., Farrant J. M., Ricketts C. et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis // *Gut.* – 1996. – Vol. 38. – P. 905-910.
45. Truelove S. C., Witts L. J. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial // *Br. Med. J.* – 1955. – Vol. 2. – P. 1041-1062.
46. Turner D., Walsh C., Steinhart A. H., Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 103-110.
47. Weldon M. J., Lowe C., Joseph A. E., Maxwell J. D. Review article: quantitative leucocyte scanning in the assessment of inflammatory bowel disease activity and its response to therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10, No. 2. – P. 123-132.