

ЖЕЛАТИНАЗО-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИПОКАЛИН (NGAL) ФЕКАЛИЙ — СУРРОГАТНЫЙ МАРКЕР ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Зинкевич О. Д.¹, Мухаметова Д. Д.², Абдулганиева Д. И.², Сафина Н. А.¹, Копорулина М. О.¹, Одинцова А. Х.³

¹ ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, ЦНИЛ

² ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ»

FECAL NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN IS A SURROGATE MARKER OF INFLAMMATION IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Zinkevich O.¹, Mukhametova D.², Abdulganieva D.², Saphina N.¹, Koporulina M.¹, Odintsova A.³

¹ Kazan State Medical Academy, Central Scientific Research Laboratory

² Kazan State Medical University

³ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Зинкевич О. Д. — к. б. н., ведущий научный сотрудник ЦНИЛ

Мухаметова Д. Д. — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии

Абдулганиева Д. И. — д. м. н., заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии

Сафина Н. А. — к. б. н., старший научный сотрудник ЦНИЛ

Копорулина М. О. — младший научный сотрудник ЦНИЛ

Одинцова А. Х. — к. м. н., заведующий отделением гастроэнтерологии

Zinkevich O. — PhD, leading researcher of central scientific research laboratory

Mukhametova D. — postgraduate student of the department of hospital therapy with the course of endocrinology

Abdulganieva D. — D. Med.Sc., head of the department of hospital therapy with the course of endocrinology

Saphina N. — PhD, senior researcher of central scientific research laboratory

Koporulina M. — junior researcher of central scientific research laboratory

Odintsova A. — PhD, head of the department of gastroenterology

Мухаметова
Диляра Дамировна
Mukhametova Dilyara D.
E-mail:
muhdilyara@gmail.com

Резюме

Цель исследования: изучение взаимосвязи фекальной концентрации желатиназо-ассоциированного липокалина (липокалин-2, NGAL) с активностью, клиническими проявлениями воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Материалы и методы. В исследование проспективно было включено 41 человек — 30 пациентов с ВЗК на стадии обострения и 11 здоровых добровольцев, всем определялась концентрация NGAL в копрофильтратах методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Было отмечено повышение фекального NGAL при ВЗК: у пациентов БК уровень составил $5924,27 \pm 2067,6$ нг/мл ($p < 0,05$), при ЯК — $5826,09 \pm 891,8$ нг/мл ($p < 0,05$) при сопоставлении с группой сравнения ($658,8 \pm 237,7$) нг/мл. Максимальные изменения концентрации NGAL были отмечены при преимущественном поражении толстой кишки. С увеличением протяженности поражения увеличивался уровень NGAL при ЯК ($p < 0,05$), при БК значения изучаемого показателя были выше при колите, чем при илеите и илеоколите. С повышением тяжести БК отмечено увеличение уровня NGAL ($p < 0,05$), аналогичная тенденция при ЯК. Выявлена корреляционная связь NGAL с некоторыми клиническими и лабораторными показателями при БК.

Определение концентрации фекального NGAL в качестве маркера активной фазы ВЗК имеет чувствительность 80%, специфичность — 90,9%, площадь под кривой — 0,9, прогностическая ценность положительного результата — 96%, отрицательного результата — 62,5%; отношение правдоподобия положительного результата — 8,8 и отрицательного результата — 0,22.

Заключение. При ВЗК достоверно повышалась фекальная концентрация NGAL. С увеличением протяженности поражения ЯК значения липокалина-2 были выше ($p < 0,05$). С увеличением тяжести и активности БК уровень NGAL увеличивался ($p < 0,05$). Установлена высокая диагностическая ценность определения фекального NGAL в качестве маркера активной фазы ВЗК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, желатиназо-ассоциированный липокалин, NGAL, липокалин-2

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 110 (10):22–27

Summary

Aim. To evaluate the fecal level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in different behavior of inflammatory bowel disease (IBD).

Materials and Methods. We prospectively included 41 people into the study — 30 patients with active IBD and 11 healthy volunteers. The concentration of NGAL in faeces was determined by enzyme immunoassay method.

Results. Fecal NGAL level was increased in both UC and CD: in CD — $5924,27 \pm 2067,6$ ng/ml ($p < 0,05$), in UC — $5826,09 \pm 891,8$ ng/ml ($p < 0,05$) NGAL levels were higher than in the control group ($658,8 \pm 237,7$ ng/ml). Maximal changes were seen in colonic involvement. NGAL levels increased with the increasing extension of lesion in UC ($p < 0,05$), while in CD concentration was higher in colitis than in ileitis and ileocolitis ($p > 0,05$).

NGAL level increased with severity of CD ($p < 0,05$), in patients with UC difference was not significant. In UC NGAL level was increased with increasing extension of lesions ($p < 0,05$), in CD this pattern was not marked. Correlation NGAL level with some clinical and laboratory indicators in CD was established.

Sensitivity of test in evaluation of exacerbation of IBD was 80%, specificity — 90,9%, area under the ROC curve (AUC) — 0,9, positive predictive value — 96%, negative predictive value — 62,5%; positive likelihood ratio — 8,8 and negative likelihood ratio — 0,22.

Conclusions. The fecal concentration of NGAL significantly increased during IBD. With increasing severity and activity of disease level of NGAL was increased in CD ($p < 0,05$). Lipocalin-2 values was higher with the increasing extension of lesions in UC ($p < 0,05$).

There has been established the high diagnostic value of the detection of fecal NGAL as a marker of the active phase of IBD.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, gelatinase-associated lipocalin, NGAL, lipocalin-2

Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология 2014; 110 (10):22–27

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), которые включают в себя язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), остаются одной из наиболее серьезных и нерешенных проблем современной гастроэнтерологии [1].

Для постановки диагноза и дальнейшего мониторинга проводимой терапии необходимо проведение эндоскопического исследования — колоноскопии с биопсией, что позволяет оценить наличие воспаления в кишечнике. Основными целями в лечении ВЗК в настоящее время являются достижение не только клинической, но и эндоскопической и, по-возможности, гистологической ремиссии [2].

В связи с инвазивностью процедуры эндоскопии, сложностью в подготовке и проведении, высокой стоимости исследования, существует потребность в применении лабораторных суррогатных маркеров воспаления кишечника, облегчающих принятие решения терапевту, как в дифференциальной диагностике, так и в постановке диагноза, определения лечебной тактики. Поэтому в настоящее время идет активный поиск ранних биохимических маркеров воспаления при ВЗК [3].

Имеется несколько публикаций, посвященных определению концентрации NGAL в сыворотке

крови у больных с ВЗК [4–6]. У липокалина много других названий: липокалин-2, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), сидерокалин и онкогенный белок 24p33. NGAL, впервые описанный L. Kjeldsen с соавторами в 1993 г. [7], представляет собой гликопротеин, который синтезируется при воспалении в нейтрофилах и в эпителиальных клетках. К. А. Oikonomou и соавторы показали, что у больных с ЯК и БК повышены уровни сывороточного NGAL по сравнению с группой контроля. Данные изменения при обострении ВЗК характеризуются чувствительностью 100% и специфичностью 68% и более эффективны, чем СОЭ и СРБ в оценке активности заболевания. Уровень NGAL в моче не существенно различался у пациентов ВЗК и группой контроля [4].

При анализе литературы нами была обнаружена только одна публикация, посвященная определению концентрации NGAL в ректальном диализате у больных с ВЗК, где было показано его повышение при обострении и ЯК и БК [8].

Целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи фекальной концентрации NGAL с активностью, клиническими проявлениями ВЗК.

Материал и методы исследования

В исследование проспективно было включено 41 человек — 30 пациентов с ВЗК на стадии обострения (9 пациентов с БК, 21 пациент с ЯК) и 11 здоровых добровольцев без клинических и лабораторных признаков

воспалительных процессов в организме и заболеваний кишечника, составивших группу сравнения.

Постановку диагноза, классификацию больных с ЯК и БК проводили в соответствии с клиническими

рекомендациями по диагностике и лечению взрослых пациентов с ЯК [9] и БК [10]. Средний возраст больных ЯК на момент исследования составил $40,7 \pm 11,3$ лет, БК — $40,9 \pm 4,2$ лет, в группе сравнения — $31,1 \pm 3,6$ лет. Тяжесть обострения оценивали по индексу активности ЯК (Мейо) [11]: легкая степень отмечена у 3 пациентов, средняя — 12, тяжелая — 6; и индексу активности БК (индекс Беста) [12]: легкая степень — 1, средняя — 4, тяжелая — 4.

Всем пациентам проводили колоноскопию с биопсией, в крови определяли СОЭ и СРБ.

Концентрацию NGAL в фекалиях исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА). Использовали ИФА набор Human Lipocalin-2/NGAL ELISA (производства BioVendor, Чехия). Образцы фекалий диспергировали в забуференном 0,85% растворе NaCl с 0,05% Твин 80 в соотношении 1:10. Экстракцию проводили в течение 30 минут при температуре $0-4^{\circ}\text{C}$, центрифугировали при 12000g. Супернатанты переносили в пластиковые пробирки и хранили до использования при -20°C . Перед внесением образцы разводили экстрагирующим буфером в 1000 раз. Для уменьшения протеолитического расщепления NGAL, этап сорбции на планшет проводили при $2-4^{\circ}\text{C}$ в течение 1,5 часов. Остальные этапы проводили согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводился при помощи прикладных программ Statistica 10, Microsoft Excel. Характер распределения оценивали методом частотных таблиц с использованием критерия Шарко-Уилса. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего значения; для признаков с распределением отличным от нормального результаты представлены в виде $Me (Q_1; Q_3)$, где Me — медиана, Q_1 и Q_3 — первый и третий квартиль соответственно. Для парного сравнения использовали независимый t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни; корреляционный анализ проводили с использованием ранговой корреляции Спирмена, полученные различия

Результаты исследования

Анализ содержания NGAL показал его 9-кратное превышение в фекалиях больных ВЗК по сравнению с контрольной группой: при БК показатель составил $5924,27 \pm 2067,6$ нг/мл ($p < 0,05$), у пациентов ЯК — $5826,09 \pm 891,8$ нг/мл ($p < 0,05$), тогда как у здоровых — $658,8 \pm 237,7$ нг/мл.

При различной локализации ВЗК нами были выявлены различия концентрации фекального NGAL.

Так, у пациентов ЯК с увеличением протяженности поражения увеличивался уровень NGAL: при проктите — $2578 \pm 2056,6$ нг/мл, при левостороннем колите — $5314,5 \pm 1282,1$ нг/мл и тотальном — $7164,5 \pm 1237,3$ нг/мл ($p < 0,05$) (Рис. 1).

У пациентов БК была обнаружена аналогичная тенденция: при терминальном илеите — $1075,6 \pm 892,1$ нг/мл и илеоколите — $6102,2 \pm 2592,2$ нг/мл показатели были ниже, чем при поражении только толстой кишки — $11473,3 \pm 5970,5$ нг/мл ($p > 0,05$) (Рис. 2).

Таким образом, концентрация фекального NGAL была выше у пациентов с максимальным

считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения диагностической ценности. Проводился ROC-анализ для определения точки отсечения, чувствительности, специфичности и расчета площади под кривой (AUC), которая может изменяться в диапазоне от 0,5 (полное отсутствие информативности диагностического показателя) до 1,0 (максимальная информативность).

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) рассчитывали по формулам: чувствительность = $a / (a+c)$, специфичность = $d / (b+d)$, где a — истинно положительные результаты (обострение ВЗК по данным колоноскопии и повышение фекального NGAL), b — ложноположительные результаты (отсутствие ВЗК и повышение фекального NGAL), c — ложноотрицательные результаты (обострение ВЗК по данным колоноскопии и уровень фекального NGAL ниже порогового значения), d — истинно отрицательные результаты (отсутствие болезни и уровень фекального NGAL ниже порогового значения). Кроме того, рассчитывали прогностическую ценность теста (вероятность наличия/отсутствия заболевания при известном результате исследования). Прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР, +PV), т.е. вероятность обострения ВЗК при повышенном результате фекального NGAL, рассчитывали по формуле: $\text{ПЦПР} = a / (a+b)$. Прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР, — PV), т.е. вероятность отсутствия ВЗК при уровне фекального NGAL ниже порогового значения, рассчитывали по формуле: $\text{ПЦОР} = d / (c+d)$.

Также нами рассчитывались отношения правдоподобия положительного (ОП+, LR+) и отрицательного (ОП-, LR-) результатов фекального NGAL. Чем больше величина ОП+, тем больше достоверность наличия обострения, при повышенном результате фекального NGAL; чем больше величина ОП-, тем достовернее выявление отсутствия ВЗК при результате фекального NGAL ниже порогового значения. Расчеты показателей ОП+ и ОП- проводились по формулам: $\text{ОП} (+) = \text{Se} / (1 - \text{Sp})$; $\text{ОП} (-) = (1 - \text{Se}) / \text{Sp}$ [13].

вовлечением в процесс толстой кишки как при ЯК, так и БК.

При анализе уровня фекального NGAL при различной степени тяжести ВЗК нами было выявлено, что с увеличением степени тяжести происходило нарастание концентрации фекального липокалина-2.

У пациентов БК при легкой степени тяжести уровень NGAL составил 200 нг/мл, средней — $1851,4 \pm 1064,5$ нг/мл, тяжелой — $11142 \pm 3128,5$ нг/мл ($p < 0,05$).

При ЯК также отмечались аналогичные изменения показателя: у пациентов с легкой степенью тяжести уровень фекального NGAL составил $3792,5 \pm 1588,2$ нг/мл, средней — $4481,4 \pm 1166,4$ нг/мл, тяжелой — $7022,6 \pm 1306,5$ нг/мл (Рис. 3). Данные различия носили характер тенденции.

При анализе показателя фекального NGAL с некоторыми клиническими и лабораторными показателями ВЗК нами была выявлена их

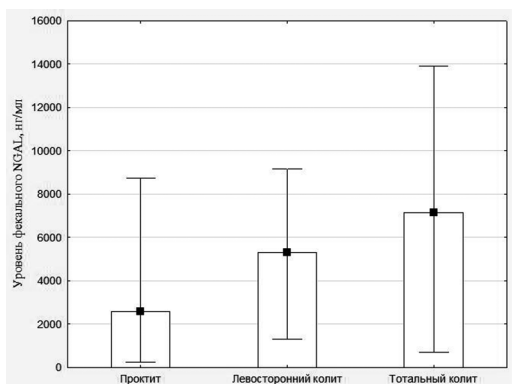


Рисунок 1. Уровень фекального NGAL в зависимости от локализации ЯК.

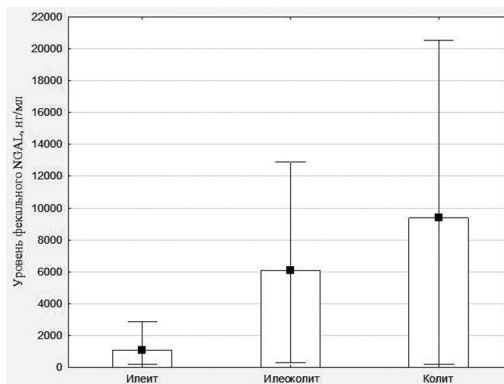


Рисунок 2. Уровень фекального NGAL в зависимости от уровня поражения при БК.

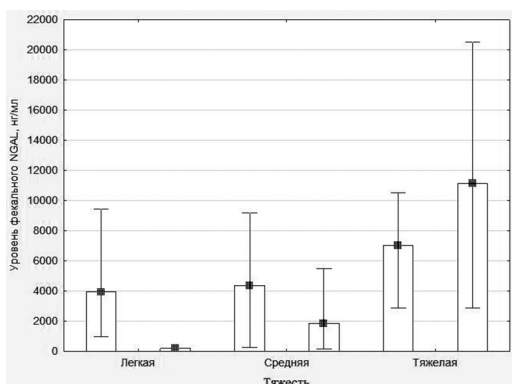


Рисунок 3. Уровень NGAL фекалий в зависимости от степени тяжести БК и ЯК (левый столбик — ЯК, правый — БК).

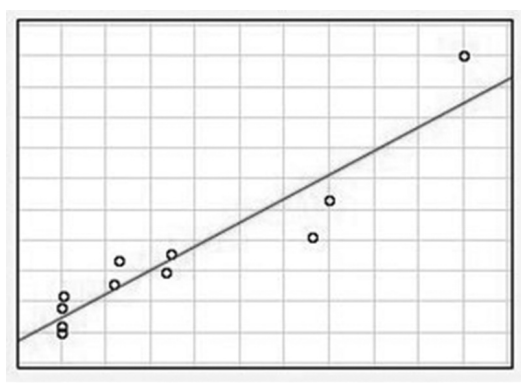


Рисунок 4. Корреляция между фекальным NGAL и уровнем СРБ при БК ($r=0,77$; $p<0,05$).

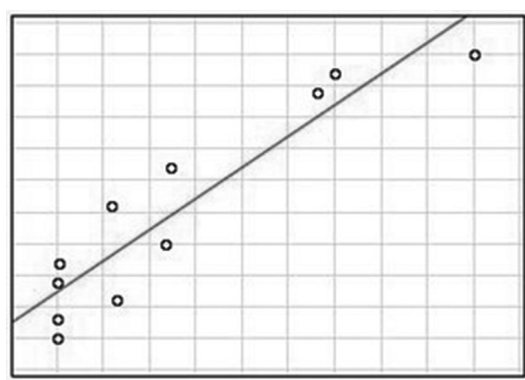


Рисунок 5. Корреляция между фекальным NGAL и выраженностью лихорадки при БК ($r=0,75$; $p<0,05$).

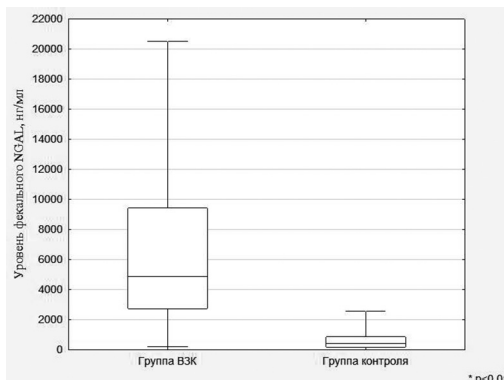


Рисунок 6. Уровень фекального NGAL в изучаемых группах.

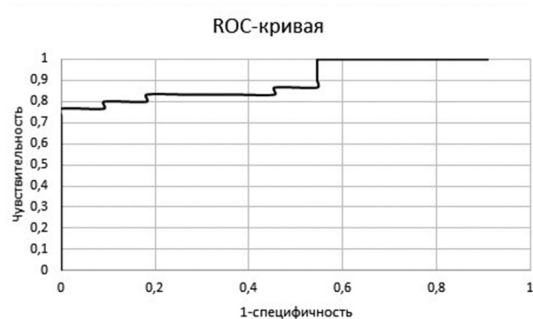


Рисунок 7. ROC-кривая концентрации фекального NGAL.

корреляционная связь при БК. Так, с увеличением СРБ было отмечено повышение NGAL ($r=0,77$; $p<0,05$) (Рис. 4), с увеличением лихорадки возрастал уровень NGAL ($r=0,75$; $p<0,05$) (Рис. 5). При ЯК также наблюдалась данная тенденция ($p>0,05$).

Нами была проанализирована диагностическая ценность определения фекального NGAL в качестве маркера активной фазы ВЗК. На рисунке 6 охарактеризованы полученные значения данного показателя в группах больных ВЗК и контроля — 4892,5

нг/мл (2730 нг/мл; 9424 нг/мл) и 433 нг/мл (169 нг/мл; 850 нг/мл) соответственно ($p<0,01$).

Методом ROC-анализа (Рис.7) определено пороговое значение фекального липокалина-2 в качестве маркера определения активной фазы воспаления при ВЗК — 1029 нг/мл, для которого эмпирически были определены чувствительность 80%, специфичность 90,9% и площадь под кривой (AUC) — 0,9, на основании которого построена четырехпольная таблица (Таблица 1) для определения остальных

Таблица 1
Четырехпольная таблица результатов исследования.

Уровень фекального NGAL	Наличие обострения ВЗК	Отсутствие ВЗК	Всего
> 1029 нг/мл	24 a	1 b	25
≤ 1029 нг/мл	6 c	10 d	16
Всего	30	11	41

Таблица 2
Показатели диагностической ценности маркера

	Se, %	Sp, %	+PV, %	-PV, %	LR+	LR-	AUC
Фекальный NGAL	80	90,9	96	62,5	8,8	0,22	0,9

Примечание:

* Se — чувствительность, Sp — специфичность, +PV — прогностическая ценность положительного результата, — PV — прогностическая ценность отрицательного результата, LR+ — отношение правдоподобия положительного результата, LR- — отношение правдоподобия отрицательного результата, AUC — площадь под кривой.

показателей диагностической ценности маркера (Таблица 2). Прогностическая ценность положительного результата (+PV) — 96%, отрицательного результата (-PV) — 62,5%, что свидетельствует о том, что вероятность обострения ВЗК при повышенном уровне фекального NGAL составляет 96%, а вероятность отсутствия ВЗК при уровне NGAL ≤ 1029 нг/мл — 62,5%. Отношение правдоподобия положительного результата (LR+) — 8,8

и отрицательного результата (LR-) — 0,22, что говорит о том, что повышенный уровень фекального NGAL будет в 8,8 раз более вероятен у пациента в обострении ВЗК, чем у пациента без него, а результат теста ≤ 1029 нг/мл в 0,22 раз более вероятен у здорового человека, чем при обострении ВЗК.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой разрешающей способности изучаемого показателя при выявлении ВЗК.

Обсуждение полученных результатов

На сегодняшний день существует потребность в применении неинвазивных суррогатных маркеров воспаления при ВЗК, и активно ведется работа по поиску новых биологических маркеров [3].

Немногочисленные данные литературы свидетельствуют о возможной вовлеченности NGAL в патогенез ВЗК [4–6, 8].

Нами было показано, что фекальная концентрация NGAL была значительно повышена в стадии обострения как при ЯК (5826,09±891,8 нг/мл), так и при БК (5924,27±2067,6 нг/мл) по сравнению с группой контроля (658,8±237,7 нг/мл). Аналогичные данные были получены R. M. Janas и соавторами, которые выявили повышение NGAL сыворотки у детей в стадии обострения ВЗК, в отличие от неактивной болезни и контрольной группы [5]. Таким образом, фекальный уровень NGAL также является маркером воспаления кишечника.

Максимальное значение NGAL в фекалиях было отмечено при толстокишечной локализации патологического процесса. При ЯК выявлено, что уровень изучаемого показателя при тотальном колите (7164,5±1237,3 нг/мл) был выше (p<0,05), чем при левостороннем колите (5314,5±1282,1 нг/мл) и проктите (2578±2056,6 нг/мл). Для ВЗК характерным является нейтрофильная инфильтрация и выход самих нейтрофилов в просвет кишечника, где из активированных клеток высвобождаются протеолитические ферменты и другие биологически активные компоненты. Эти данные в некоторой степени объясняют полученную нами закономерность. Похожие данные получены при изучении сывороточного NGAL [6]. Нами была обнаружена аналогичная тенденция и при БК. Так при колите Крона уровень NGAL в фекалиях (11473,3±5970,5 нг/мл) был значительно выше (p>0,05), чем при

терминальном илеите (1075,6±892,1 нг/мл) и илеоколите (6102,2±2592,2 нг/мл).

В нашем исследовании концентрация NGAL коррелировала с тяжестью заболевания. При тяжелом течении БК концентрация NGAL (11142±3128,5 нг/мл) была достоверно выше (p<0,05), чем при средней (1851,4±1064,5 нг/мл) и легкой степени (200 нг/мл). Аналогичная тенденция была выявлена у больных с ЯК: для тяжелой степени были характерны более высокие значения уровня фекального NGAL (7022,6±1306,5 нг/мл), чем для средней (4481,4±1166,4 нг/мл) и легкой степени (3792,5±1588,2 нг/мл).

Выявленная нами у больных с БК сильная корреляционная связь NGAL фекалий с основным лабораторным маркером активности воспаления — СРБ, позволяет судить с достоверностью и об активности процесса. Это подтверждается и наличием взаимосвязи между концентрацией NGAL и выраженностью температурной реакции пациентов. Данный факт имеет большое практическое значение, т.к. ранее было показано, что в сыворотке крови концентрация NGAL, не отражала активность болезни [4–6, 8].

Нами была предпринята попытка оценки диагностической ценности определения NGAL в фекалиях для применения NGAL как суррогатного маркера при дифференциальной диагностики активной фазы ВЗК. При оценке диагностической ценности какого-либо маркера принято определение площади под кривой (AUC), которое должно составить не менее 0,8. По нашим данным, уровень фекального NGAL более 1029 нг/мл свидетельствует о наличии активной фазы ВЗК, и при этом имеет чувствительность 80% и специфичность 90,9%, причем AUC составил 0,9. Это характеризует предлагаемый маркер как отличный классификатор

для выявления пациентов с ВЗК. Также выявлены высокие показатели – прогностическая ценность положительного результата (+PV) (96%) и отношение правдоподобия положительного результата (LR+) (8,8). На наш взгляд, повышение фекального NGAL возможно также и при других воспалительных процессах в кишечнике (к примеру, при

вирусном энтерите), что затруднит дифференциальную диагностику с ВЗК, однако решение этого вопроса выходит за рамки данной работы.

Таким образом, определение NGAL в фекалиях позволяет оценить наличие и степень воспаления в кишечнике и может быть использован как суррогатный маркер воспаления при ВЗК.

Литература

1. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / Под ред. Г. И. Воробьева, И. Л. Халиф — М.: Миклош, 2008. — 400 с.
2. *Yong G. K.* The Role of Colonoscopy in Inflammatory Bowel Disease / G. K. Yong, I. J. Byung // *Clin Endosc.* — 2013. — № 46. — P. 317–320.
3. *Bennike T.* Biomarkers in inflammatory bowel diseases: current status and proteomics identification strategies / T. Bennike, S. Birkelund, A. Stensballe et al. // *World J Gastroenterol.* — 2014. — № 20 (12). — P. 3231–3244.
4. *Oikonomou K. A.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology of inflammation, established markers, and disease activity. / K. A. Oikonomou, A. N. Kapsoritakis, C. Theodoridou // *J Gastroenterol.* — 2012. — № 47 (5). — P. 519–30.
5. *Janas R. M.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in blood in children with inflammatory bowel disease / R. M. Janas, A. Ochocińska, R. Snitko et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2014 Apr 10. doi: 10.1111/jgh.12597.
6. *Yeşil A.* Relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels and inflammatory bowel disease type and activity / A. Yeşil, C. Gönen, E. Senateş et al. // *Dig Dis Sci.* — 2013. — № 58 (9). — P. 2587–2593.
7. *Kjeldsen L.* Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase / L. Kjeldsen, A. H. Johnsen, H. Sengeløv et al. // *J Biol Chem.* — 1993. — № 268 (14). — P. 10425–10432.
8. *Nielsen O. H.* Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis / O. H. Nielsen, P. Gionchetti, M. Ainsworth et al. // *Am J Gastroenterol.* — 1999. — № 94 (10). — P. 2923–2928.
9. *Ивашкин В. Т.* Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов с язвенным колитом / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Д. И. Абдулганиева и др. // *Колопроктология.* — 2013. — № 3 (45). — С. 2–21.
10. *Ивашкин В. Т.* Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов с язвенным колитом / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Д. И. Абдулганиева и др. // *Колопроктология.* — 2013. — № 3 (45). — С. 22–38.
11. *James D. Lewis* Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis / James D. Lewis, Shaokun Chuai, Lisa Nessel et al. // *Inflamm Bowel Dis.* — 2008. — № 14 (12). — P. 1660–1666.
12. *Best W. R.* Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index (CDAI) / W. R. Best, J. M. Beckett, J. W. Singleton // *Gastroenterology.* — 1979. — № 77. — P. 843–846.
13. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.