

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Е.И. Михайлова, Н.В. Филипенко

Гомельский государственный медицинский университет

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относят язвенный колит и болезнь Крона, характеризуются хроническим идиопатическим воспалени-

ем желудочно-кишечного тракта. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний кишечника с функциональными расстройствами этого орга-

на, такими, например, как синдром раздраженного кишечника, имеет определенные сложности, основанные на схожести их клинических проявлений. Простые, надежные и недорогие фекальные биомаркеры позволяют избежать пациента от дискомфорта, связанного с проведением эндоскопического обследования, делают диагностику воспалительных заболеваний кишечника более быстрой и дешевой. В настоящее время ни один из имеющихся доступных коммерческих тестов не может самостоятельно использоваться в практической медицине для диагностики и мониторинга воспалительных заболеваний кишечника. Тем не менее они являются прекрасным дополнением к эндоскопическому обследованию. Наиболее эффективные маркеры воспалительных заболеваний кишечника, по мнению большинства исследователей, – фекальные калпротектин и лактоферрин.

В настоящее время «золотым» стандартом в диагностике воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), считается эндоскопическое исследование толстой кишки с множественной биопсией. Однако этот метод обследования является не только трудоемким, в известной степени инвазивным, но и весьма дорогостоящим. По этой причине в последние годы в диагностике и мониторинге течения ВЗК большое внимание уделяется поиску простых, надежных и недорогих тестов, которые позволили бы избавить пациента от дискомфорта, связанного с проведением эндоскопического обследования, сделали бы диагностику ЯК и БК более быстрой и дешевой. В связи с этим особый интерес представляют фекальные биомаркеры, имеющие непосредственную связь с воспалением самого кишечника и не зависящие от воспалительных процессов иной локализации [1]. Рассмотрим некоторые из них.

Экскреция лейкоцитов, меченных индием-111. Считается в настоящее время «золотым» стандартом среди фекальных воспалительных маркеров. Чувствительность маркера в диагностике ВЗК достаточно высока и достигает 97 % [2]. Однако стоимость исследования, радиоактивное облучение пациента и необходимость в длительном (4-дневном) заборе кала ограничивают применение маркера в практической медицине. Сегодня основной областью использования лейкоцитов, меченных индием-111, считаются научные исследования.

Фекальный α_1 -антитрипсин. Является ингибитором протеазы и продуцируется печенью, макрофагами и эпителием кишечника. В диагностике ВЗК многие исследователи определяют маркеру весьма существенные перспективы. Уровень α_1 -антитрипсина в фекалиях пациентов хорошо коррелирует с активностью воспалительного процесса при БК, а 72-часовое тестирование клиренса α_1 -антитрипсина в кале эффективно выявляет уровень белковых потерь при мальабсорбции. Однако определение маркера не всегда доступно и часто экономически неэффективно [3].

Макроглобулин-а. Представляет собой еще одну сывороточную антитротениназу, фекальная экскреция которой значительно возрастает при активном кишечном воспалении. Тем не менее маркер еще недостаточно исследован, а корреляцию его уровня с индексом активности воспаления удалось доказать только по отношению к БК [4].

Лактоферрин. Является цитоплазматическим белком нейтрофилов и обладает антибактериальной и иммуномодулирующей активностью. Лейкоцитарная инфильтрация воспаленной интестинальной слизистой оболочки приводит к повышению уровня фекального лактоферрина, который легко можно измерить с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Маркер достаточно устойчив к протеолизу, стабилен и не деградирует в течение 4 дней. Исследования, посвященные лактоферрину, немногочисленны, однако их результаты указывают на способность маркера эффективно дифференцировать воспалительные заболевания и синдром раздраженного кишечника. В частности, J. Dai с соавторами определили содержание лактоферрина в 177 свежих образцах кала, полученных от 42 пациентов с активным ЯК, 17 с неактивным ЯК, 13 с активной БК, 5 с неактивной БК, 41 с инфекционным энтероколитом, 25 с СРК и 34 здоровых добровольцев, и установили, что уровень протеина был существенно выше при активных ЯК и БК, чем при неактивных ВЗК, СРК и инфекционных заболеваниях кишечника. Чувствительность и специфичность маркера для ЯК составляла 92 и 88 %, для БК – 92 и 80 % соответственно [5].

S.V. Kane с соавторами оценили уровень фекального лактоферрина у 104 пациентов с БК, 80 больных ЯК, 31 пациента СРК и 56 здоровых добровольцев и установили, что ВЗК характеризовались повышенным уровнем маркера, который был способен выявлять ЯК и БК с чувствительностью на уровне 90 % и исключать СРК со специфичностью на уровне 100 % [6].

A.M. Schoepfer и соавт. исследовали 64 пациента с ВЗК (36 БК и 28 ЯК), 30 с СРК и 42 здоровых добровольцев и доказали, что наиболее эффективными маркерами в скрининговой диагностике ВЗК, по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале, С-реактивным белком, лейкоцитами крови и антительной панели, состоящей из антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и перинуклеарных нейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA), были фекальные калпротектин и лактоферрин. Их комбинирование с ASCA и pANCA приводило лишь к незначительному повышению диагностической значимости обоих маркеров [7].

A.M. Schoepfer с соавторами определили разными коммерческими наборами содержание калпротектина («PhiCal-Test»; ИФА), лактоферрина («IBD-SCAN»; ИФА и «LEUKO-TEST»; метод латекс-агглютинации) и скрытой крови в кале («Hexagon OBT»; иммунохроматографический анализ) в фекальных образцах 36 больных ВЗК (24 БК и 12 ЯК), 20 пациентов с СРК



и 18 пациентов с другими формами колитов (8 инфекционных колитов, 5 ишемических колитов и 5 лекарственно-индуцированных колитов). Оказалось, что диагностическая точность маркеров в дифференциальной диагностике ВЗК и СРК составляла для «IBD-SCAN» 91 %, «PhiCal-Test» – 89 %, «LEUKO-TEST» – 92 %, «Hexagon OBTI» – 91 %, СРБ – 89 % и лейкоцитов крови – 92 %. Все фекальные маркеры дифференцировали ВЗК и другие формы колитов с точностью в интервале от 43 до 50 %. Наиболее эффективными маркерами были «IBD-SCAN» и «PhiCal-Test», несколько хуже – «LEUKO-TEST», «Hexagon OBTI», СРБ и лейкоциты периферической крови. Комплаинс пациентов к исследованию находился на достаточно высоком уровне и составлял 95 % [8].

По результатам нашего исследования, в котором участвовало 52 пациента с ЯК, 46 с СРК и 25 здоровых добровольцев, фекальный лактоферрин показал очень хорошую диагностическую значимость (ППК:0,895 ± 0,0315) в диагностике ЯК с чувствительностью и специфичностью на уровне 80,77 % (95 % ДИ:67,50–90,40) и 90,14 % (95 % ДИ:80,70–95,90) соответственно. Точка разделения для фекального лактоферрина отвечала 15,25 мкг/г.

Калпротектин. Является кальций-связывающим белком, который ингибирует металлопротеиназы, обладает антибактериальной и противогрибковой активностью и индуцирует апоптоз в злокачественных и доброкачественных культурах клеток. Калпротектин составляет около 60 % цитоплазматических белков нейтрофилов и обнаруживается во всех биологических жидкостях (мокрота, асцитическая жидкость, кал и др.) пропорционально степени воспалительной реакции. В ряде исследований доказано, что фекальный калпротектин – маркер интестинального воспаления, позволяющий неинвазивно дифференцировать СРК и ВЗК, мониторировать течение/терапию ЯК и БК. Он является потенциальным скрининговым маркером для колоректальной неоплазии. Например, H. Silberger с соавторами изучили содержание различных цитоплазматических белков лейкоцитов – калпротектина, лактоферрина, лизоцима, миелопероксидазы и PMN-эластазы в фекальных образцах из 3 последовательных дефекаций (например, за 3 дня) от 39 пациентов с ВЗК (21 БК и 18 ЯК), 40 больных СРК и 40 здоровых лиц и установили, что уровни всех фекальных маркеров при СРК находились в диапазоне здоровых пациентов, а концентрация калпротектина и PMN-эластазы при хронических ВЗК значительно превышала таковую при СРК и коррелировала с тяжестью воспаления [9].

В исследовании M. Steinbakk с соавторами было изучено 65 пациентов с ВЗК (14 БК и 51 ЯК) и 20 больных СРК и доказано, что уровень фекального калпротектина свидетельствовал о наличии органической патологии и коррелировал со степенью колоректального воспаления [10].

A.M. Schoerper с соавторами исследовали 134 пациентов с ЯК и установили, что диагностическая точ-

ность в выявлении эндоскопически активного ЯК (оценка по шкале ≥ 4) для фекального калпротектина составляла 89 %, клинического индекса активности заболевания – 73 %, повышенного СРБ – 62 % и лейкоцитоза – 60 %. Уровень фекального калпротектина хорошо коррелировал с активностью воспалительного процесса [11].

P. Eder с соавторами изучили 31 пациента с БК и установили наличие у них более высокого уровня фекального калпротектина по сравнению с больными СРК. Концентрация маркера на уровне 16,01 мкг/л разграничивала БК от СРК с чувствительностью 67,7 % и специфичностью 66,7 % [12].

J.P. Gisbert с соавторами с целью выявить роль фекального калпротектина в прогнозировании рецидива ВЗК в течение 12 месяцев наблюдали 163 пациентов с этой патологией (89 БК и 74 ЯК), которые находились в клинической ремиссии в течение 6 предыдущих месяцев. Оказалось, что за этот промежуток времени рецидивы ЯК возникли у 26 пациентов (16 %). Концентрации калпротектина у пациентов, перенесших рецидив, оказались значительно выше, чем у пациентов без рецидива (239 ± 150 против 136 ± 158 мкг/г, $p < 0,001$). Риск рецидивов возрастал у пациентов, имевших положительный тест на лактоферрин (25 против 10 %, $p < 0,05$) или высокие (> 150 мкг/г) концентрации калпротектина (30 против 7,8 %, $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность фекального калпротектина (> 150 мкг/г) в прогнозе рецидива ЯК составляли 69 и 69 % соответственно. Подобные значения для лактоферрина находились на уровне 62 и 65 % соответственно [13].

В то же время R. D'Inca с соавторами исследовали 162 пациентов с неактивной формой ВЗК (97 ЯК и 65 БК) и установили, что уровень фекального калпротектина коррелировал только с вероятностью рецидива заболевания только у пациентов с ЯК ($p = 0,000$) и толстокишечной формой БК ($p = 0,02$) [14].

По результатам нашего исследования, в котором приняли участие 68 пациентов с ЯК, 93 с СРК, 19 с дивертикулами толстой кишки и 25 здоровых добровольцев, фекальный калпротектин в выявлении активной формы ЯК по диагностической значимости (ППК:0,99, СО:0,01) превосходил клинические проявления симптомов «тревоги», иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов. Чувствительность и специфичность маркера при точке отсечения 75,18 мкг/г составляла 96,49 % (95 % ДИ:87,9/99,5) и 95,52 % (95 % ДИ:90,50/98,30) соответственно. Уровень маркера > 91 мкг/г предсказывал развитие рецидива заболевания с чувствительностью 88,24 % (95 % ДИ:63,50/98,20) и специфичностью 80,65 %.

Фекальный калпротектин обладает целым рядом достоинств. Например, маркер устойчив к бактериальной деградации в кишечнике и сохраняет стабильность в течение 1 недели при комнатной температуре. Уровень калпротектина можно легко измерить

количественно с помощью ИФА. Примечательно, что в случайных образцах массой < 5 г и 24-часовых гомогенизированных образцах стула обнаруживаются эквивалентные концентрации калпротектина, что свидетельствует о равномерном распределении протеина в кале [15].

Тем не менее при несомненных достоинствах тест на фекальный калпротектин имеет и некоторые недостатки. Например, НПВП-индуцированная энтеропатия даже в отсутствие ВЗК может приводить к повышению уровня маркера [16]. Увеличением концентрации фекального калпротектина сопровождаются любые, даже менструальные, кровотечения > 100 мл. Несмотря на то, что калпротектин равномерно распределяется в кале, на его уровень, кроме патологического процесса (инфекционного и/или опухолевого), могут воздействовать и другие факторы, например возраст пациентов [17].

Опухолевая M₂-пируваткиназа (димерная форма M₂-PK). Относится к метаболитическим онкомаркерам и отражает изменения обмена веществ в опухолевых клетках. Фермент поступает в кровь и фекалии, что позволяет использовать его в качестве опухолевого маркера. Повышение уровня опухолевой M₂-PK в кале обнаружено при карциномах пищевода, желудка, толстой и прямой кишки. Вследствие увеличения числа и активности лейкоцитов фермент, будучи метаболитическим параметром пролиферации, выявляется при воспалительной патологии (например, остром и хроническом панкреатите). Совсем недавно установлено, что опухолевая M₂-PK обладает хорошим потенциалом в дифференциальной диагностике воспалительной и функциональной патологии кишечника, однако по показателям чувствительности и специфичности уступает фекальному калпротектину. Так, J. Jeffery с соавторами исследовали 105 амбулаторных больных с органическим поражением кишечника и 94 пациентов с функциональными кишечными расстройствами и показали, что в скрининговой диагностике ВЗК чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное отношение правдоподобия находились для фекального калпротектина на уровне 93 %, 92 %, 11,6 и 0,07, для фекальной опухолевой M₂-PK – 67 %, 88 %, 5,6 и 0,18 и для комбинированной пробы – 64 %, 98 %, 32 и 0,03 соответственно [18].

Оксид азота. Оксид азота (NO) синтезируется в организме ферментом NO-синтазой из аргинина. Экспрессия индуцибельной синтазы NO происходит в ответ на появление провоспалительных цитокинов, лейкоцитов и эпителиальных клеток, что сопровождается образованием и накоплением значительных количеств газа. Уровень ректального NO коррелирует с активностью воспалительного процесса у пациентов с ВЗК и заметно снижается в ответ на проводимое противовоспалительное лечение. В ряде исследований показано, что этот минимально инвазивный и быстрый тест может использоваться для дифференциальной диагностики активных ВЗК и СРК.

Например, С.А. Reinders и соавт. изучили 32 пациентов с ВЗК и 23 здоровых добровольцев и установили, что у пациентов с ЯК и БК по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалось повышение уровня не только фекального калпротектина, но и ректального NO ($p < 0,001$). Более того, уровень ректального NO у пациентов с ВЗК имел слабую корреляцию с активностью воспаления и частотой жидкого стула (коэффициент корреляции Спирмена – 0,37 и 0,51 соответственно; $p < 0,05$). Интересно, что между уровнями самих маркеров достоверной статистической взаимосвязи не установлено [19].

T. Ljung и соавт. исследовали уровень ректального NO у 46 пациентов с ВЗК (22 ЯК и 24 БК). Оказалось, что у пациентов с активным ЯК и БК уровень маркера слабо коррелировал с активностью воспалительного процесса и заметно превышал этот показатель в контрольной группе. Интересно, что у пациентов, не восприимчивых к лечению стероидами, уровень маркера лишь незначительно превосходил показатели, свойственные пациентам с имеющимся терапевтическим эффектом. Следовательно, по мнению авторов, определение ректального NO можно использовать в качестве биомаркера в прогнозе эффективности лечения ВЗК, так как невысокий уровень маркера прогнозирует слабый клинический ответ на лечение стероидами [20].

Миелопероксидаза. Относится к семейству гемосодержащих пероксидаз человека, присутствует в азурофильных гранулах нейтрофилов, моноцитов и некоторых видах тканевых макрофагов и секретируется при фагоцитозе внутрь фагосомы. Миелопероксидаза (MPO) катализирует окисление с образованием токсичных для микроорганизмов перекисных продуктов. Эффективность бактерицидного действия усиливается под действием PMN-эластазы. По мнению большинства исследователей, уровень MPO в кале отражает активность ЯК и БК. Например, С.С. Peterson с соавторами обнаружили статистическую взаимосвязь между уровнем фекальной миелопероксидазы и гистологическими индексами активности заболевания при ЯК [21].

M. Wagner с соавторами показали, что нормальные значения фекальных калпротектина и миелопероксидазы прогнозировали полный ответ на лечение у 100 % пролеченных пациентов с ВЗК. В то же время повышенное содержание MPO предсказало неполный ответ на лечение у 23 % пациентов [22].

H. Silberer с соавторами сравнили уровни содержания в кале 5 различных белков лейкоцита – калпротектина, лактоферрина, лизоцима, MPO и PMN-эластазы у пациентов с ВЗК, СРК и у здоровых лиц. Оказалось, что площади под ROC-кривыми для PMN-эластазы и калпротектина не отличались друг от друга ($p = 0,327$), но превышали эти показатели для всех других исследованных протеинов ($p < 0,001$). Уровни эластазы и калпротектина в отличие от миелопероксидазы коррелировали с эндоскопической степенью тяжести воспалительного процесса [9].



Белок эозинофила X (eosinofil protein X – EPX), или нейротоксин эозинофильного происхождения (eosinofil derived neurotoxin – EDN). Высвобождается из эозинофильных гранул в местах скопления эозинофилов: в коже, легких, слизистых оболочках урогенитальной системы и ЖКТ, т. е. в местах встречи организма с патогеном. Аккумуляция EPX в кишечнике связана с повреждением тканей, что позволяет использовать маркер в диагностике воспалительных заболеваний, карциномы кишечника и кишечных паразитозах. В основе использования EPX при заболеваниях кишечника лежат также данные об увеличении присутствия эозинофилов в слизистой оболочке кишечника при активных ВЗК. Уровни протеина главным образом изучаются в качестве объективного параметра текущего клинического или субклинического хронического воспаления в кишечнике. У больных ЯК и БК уровень EPX позволяет судить об активности и прогнозе заболевания. Так, M. Wagner с соавторами показали, что нормальные значения EPX прогнозировали полный ответ на лечение в 90 % случаев. В то же время неполный ответ был предсказан только у 22 % пациентов. Следовательно, по мнению авторов, фекальные калпротектин и миелопероксидаза превосходят EPX в прогнозировании результатов лечения ВЗК [22].

Таким образом, ВЗК имеют хроническое, а зачастую и часто рецидивирующее течение. Поэтому для диагностики и наблюдения за ними необходимы быстрые, легкодоступные и недорогие неинвазивные тесты, которые были бы чувствительными, специфичными и простыми в применении. Немаловажное значение имеет и дифференциальная диагностика функциональной и органической патологии кишечника, так как эти заболевания нередко имеют схожую клиническую симптоматику. Несмотря на то, что в неинвазивной диагностике ВЗК исследовались различные лабораторные тесты, до сих пор не доказано, какой из них может выступить в качестве идеального маркера. Наиболее перспективными маркерами являются фекальные калпротектин и лактоферрин. Они просты, доступны и стабильны. Однако исследования, посвященные обоим маркерам, немногочисленны, а результаты иногда противоречивы. По этой причине необходимо дальнейшее изучение места маркеров, в том числе и при комбинированном применении, в неинвазивной диагностике и мониторинге за ВЗК.

Выводы:

1. Ни один из имеющихся доступных коммерческих биомаркеров не может самостоятельно использоваться для диагностики и мониторинга за ВЗК в практической медицине. Однако эти тесты являются прекрасным дополнением к эндоскопическому обследованию пациентов с ЯК и БК.

2. «Золотым» стандартом среди фекальных маркеров воспаления считаются лейкоциты, меченные индием-111. Они обладают в диагностике ВЗК чувстви-

тельностью на уровне 97 %. Однако из-за их высокой стоимости, облучения и необходимости в длительном заборе кала (в течение 4 дней) маркер не рекомендуется для рутинного использования в практической медицине.

4. Фекальный α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин, по мнению большинства исследователей, являются эффективными маркерами ВЗК. Однако недоступность и нерентабельность тестов ограничивают их практическое применение.

5. Фекальный лактоферрин является перспективным неинвазивным диагностическим тестом воспалительной патологии кишечника. Но его недостаточная изученность требует дальнейших исследований для уточнения роли маркера в диагностике, мониторинге и контроле за ВЗК.

Фекальный калпротектин – простой, недорогой, чувствительный и специфичный тест для оценки ВЗК. Маркер может явиться прекрасным дополнением к эндоскопическому обследованию кишечника в диагностике, мониторинге, прогнозе рецидивов и оценке ответа на лечение у пациентов с ЯК и БК.

6. Опухолевая M_2 -ПК обладает хорошим потенциалом в дифференциальной диагностике воспалительной и функциональной патологии кишечника, но уступает фекальному калпротектину по показателям чувствительности, специфичности и прогностической ценности.

7. Ректальный оксид азота является минимально инвазивным тестом, но по стоимости превосходит многие другие фекальные маркеры.

8. Потенциалом в качестве суррогатных маркеров ВЗК, подобно калпротектину, обладают фекальные миелопероксидаза и белок эозинофилов X.

9. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли фекальных маркеров в оценке ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paullis A. et al. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 675–681.
2. Saverymattu S.H. et al. Quantitative fecal indium 111-labeled leukocyte excretion in the assessment of disease in Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 1983. – Vol. 85. – P. 1333–1339.
3. Karbach U., Ewe K., Bodenstern H. Alpha 1-antitrypsin, a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with Crohn's disease // *Gut*. – 1983. – Vol. 24. – P. 718–723.
4. Becker K., Niederau C., Frieling T. Fecal excretion of alpha 2 macroglobulin: a novel marker for disease activity in patients with inflammatory bowel disease // *Z. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 597–605.
5. Dai J. et al. Relationship between fecal lactoferrin and inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 1440–1444.
6. Kane S.V. et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – № 98. – P. 1309–1314.



7. Schoepfer A. M. et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – № 14. – P. 32–39.
8. Schoepfer A. M. et al. Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis // *Dis. Colon Rectum.* – 2007. – № 50. – P. 1697–1706.
9. Silberer H. et al. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome // *Clin. Lab.* – 2005. – № 51. – P. 117–126.
10. Erbayrak M. et al. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases // *Clinics.* – 2009. – № 64. – P. 421–425.
11. Schoepfer A. M. et al. Ulcerative colitis: correlation of the rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, c-reactive protein, and blood leukocytes // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, Iss. 12. – P. 1851–1858.
12. Eder P. et al. Clinical utility of the assessment of fecal calprotectin in Leśniowski-Crohn's disease // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2008. – № 118. – P. 622–626.
13. Gisbert J.P. et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, Iss. 8. – P. 1190–1198.
14. D'Incà R. et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – № 103. – P. 2007–2014.
15. Roseth A.G. et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – № 27. – P. 793–798.
16. Shiotani A., Kamada T., Haruma K. K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future // *J. Gastroenterol.* – 2008. – № 43. – P. 581–588.
17. Husebye E., Ton H., Johne B. et al. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – № 96. – P. 2683–2687.
18. Jeffery J., Lewis S.J., Ayling R.M. Fecal dimeric M2-pyruvate kinase (tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, Iss. 11. – P. 1630–e 1634.
19. Reinders C.A. et al. Rectal nitric oxide and fecal calprotectin in inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – № 42. – P. 1151–1157.
20. Ljung T. et al. Rectal nitric oxide as biomarker in the treatment of inflammatory bowel disease: responders versus nonresponders // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 3386–3392.
21. Peterson C.G. et al. Fecal levels of leukocyte markers reflect disease activity in patients with ulcerative colitis // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2007. – № 67. – P. 810–820.
22. Wagner M. et al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 5584–5589.

Поступила 18.05.2011