

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-114-121

Неинвазивные методы диагностики язвенного колита

Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г., Подсохин А.Н., Подсохин С.Н.

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (644099, Российская Федерация, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12)

Non-invasive methods for the diagnosis of ulcerative colitis

G. R. Bikbavova, V. A. Akhmedov, D. G. Novikov, A. N. Podsokhin, S. N. Podsokhin

"Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (st. Lenina, 12, Omsk, 644099, Russia)

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г., Подсохин А.Н., Подсохин С.Н. Неинвазивные методы диагностики язвенного колита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 114–121. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-114-121

For citation: Bikbavova G. R., Akhmedov V. A., Novikov D. G., Podsokhin A. N., Podsokhin S. N. Non-invasive methods for the diagnosis of ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 114–121. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-114-121

✉ **Corresponding author:**

Ахмедов Вадим Адильевич
Vadim A. Akhmedov
V_akhmedov@mail.ru

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования

Новиков Дмитрий Георгиевич, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики дополнительного профессионального образования

Подсохин Алексей Николаевич, ординатор кафедры госпитальной терапии, эндокринологии

Подсохин Сергей Николаевич, ординатор кафедры госпитальной терапии, эндокринологии

Bikbavova Galiya Ravilievna, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology; *ORCID: 0000-0001-9252-9152*

Vadim A. Akhmedov, MD, professor, head of the department of medical rehabilitation of additional professional education; *ORCID: 0000-0002-7603-8481*

Novikov Dmitry Georgievich, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Continuing Professional Education

Podsokhin Aleksey Nikolaevich, resident of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology

Podsokhin Sergey Nikolaevich, resident of the Department of Hospital Therapy, Endocrinology

Резюме

В последние годы с совершенствованием лабораторной диагностики появились принципиально новые сывороточные, фекальные маркеры, позволяющие повысить точность диагностики язвенного колита, оценить степень активности заболевания, эффективности проводимого лечения, а также проводить скрининг колоректального рака. В статье изложены современные данные о генетических, фекальных, сывороточных маркерах, которые в будущем могут войти в современные высоковалидные диагностические панели диагностики язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, диагностические маркеры, диагностика, воспалительные заболевания кишечника

Summary

In recent years, with the improvement of laboratory diagnostics, fundamentally new serum and fecal markers have appeared that allow increasing the accuracy of the diagnosis of ulcerative colitis, assessing the degree of disease activity, the effectiveness of treatment, and screening for colorectal cancer. The article presents current data on genetic, fecal, and serum markers that may be included in modern valuable diagnostic panels for the diagnosis of ulcerative colitis in the future.

Keywords: ulcerative colitis, diagnostic markers, diagnostics, inflammatory bowel diseases

Язвенный колит (ЯК) является одной из основных проблем современной гастроэнтерологии в связи с отсутствием исчерпывающего ответа на некоторые вопросы патогенеза и этиологии и выраженной тенденцией к повышению заболеваемости и распространённости ЯК в основном у городского трудоспособного населения. Именно поэтому вопросы ранней диагностики заболевания на сегодняшний день стоят достаточно остро особенно при бессимптомном течении, которое в дальнейшем приводит к значительным осложнениям. Наиболее информативным

методом диагностики ЯК до сих пор является эндоскопия с биопсией, которая в ряде случаев может вызывать осложнения в виде повреждения толстой кишки или обострение процесса. Таким образом, существует потребность в неинвазивных методах диагностики ЯК, в роли которых выступают биомаркёры. Совершенствование понимания патогенетической роли биомаркёров в воспалительном процессе при ЯК, может привести к появлению новых альтернативных средств ранней диагностики ЯК, определения его активности и прогноза.

Маркеры, связанные с генетической предрасположенностью

Недавние исследования, которые были сосредоточены на более чем 163 генных локусах, связанных с ВЗК, выявило, что у двух пациентов с очень ранним началом ЯК наблюдаются редкие неблагоприятные вариации NOD2, а также потенциально патогенные вариации генов BACH2 и IL-10 [1].

Мутации рецепторов IL-10 были обнаружены при ВЗК. Три гомозиготных мутаций в IL10RA и IL10RB были выявлены у 4 из 9 пациентов с ранним колитом. Мутации приводили к отключению передачи сигналов, опосредованных с IL-10, что привело к возникновению заболевания уже через 3 месяца. Трансплантация стволовых клеток привела к ремиссии заболевания. Также в эксперименте было показано, что у мышей носителей IL-102/2 самопроизвольно развивается колит, что

свидетельствует о мощном иммуносупрессивном действии IL10 [2].

Сообщается, что несколько общих вариантов в гене рецептора IL-23 (IL23R) явно связаны как с восприимчивостью к ЯК, так и к болезни Крона (БК) [3]. Вместе с тем, в Восточной Азии варианты IL23R не обнаруживают какой-либо связи с БК [4]. IL23R является геном восприимчивости к БК, но разные варианты IL23R, вероятно, будут иметь различные эффекты, модифицирующие заболевание в разных популяциях. Данный ген также оказывает влияние на стратегии лечения. Исследование, проведенное в Германии, показало, что гомозиготные носители вариантов IL23R, повышающих риск развития ВЗК, более склонны реагировать на анти-ФНОα препараты, чем гомозиготные носители вариантов IL23R, снижающих риск возникновения ВЗК [5].

Серологические биомаркеры

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) представляют собой антитела к гранулам нейтрофильной цитоплазмы, о которых впервые было сообщено у пациентов с ЯК в 1990 году [6]. Атипичная перинуклеарная ANCA (pANCA) чувствительная к ДНК-азе значительно увеличивается при ЯК [7]. Данный факт был подтвержден в популяционном исследовании, где положительный

показатель pANCA составлял 55% при ЯК, 48% при ревматоидном артрите и 32% у здоровых людей [8]. Dotan I. и коллеги изучили 152 пациента с ЯК, 54 пациента с БК и 60 неклассифицированных случаев ВЗК, сообщив, что специфичность и чувствительность pANCA составляют 96,3% и 43,3% соответственно по сравнению со здоровой контрольной группой [9].

Антитела против *Saccharomyces cerevisiae*

Проведенное исследование с проспективным набором неклассифицированных случаев ВЗК продемонстрировало, что 64% пациентов с ЯК имели антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) – / pANCA +

[10]. ASCA представляют собой антитела к маннаны в клеточной стенке *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) и являются гомологичными к клеточной стенке энтеробактерий [11].

С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) считается одним из важнейших белков при остром воспалении, состоит из 5 компонентов [12]. При остром воспалении, которое индуцируется интерлейкином-6 (IL-6), фактором некроза опухолей α (ФНО – α) и IL-1 β отмечается значительное повышение уровня СРБ [12]. Вместе с тем СРБ нельзя использовать изолированно в ка-

честве биомаркёра при ЯК, поскольку он не обладает достаточной специфичностью, чтобы заменить эндоскопические или рентгенологические данные и может являться неинвазивным вспомогательным показателем, который можно использовать при ЯК, чтобы проводить дальнейшее инструментальное обследование пациентов для верификации диагноза.

Соотношение нейтрофилов / лимфоцитов и соотношение лимфоцитов / моноцитов

Одним из простых и доступных методов диагностики степени активности и тяжести ЯК может выступать показатели отношения нейтрофилов к лимфоцитам (НЛО) и отношения лимфоцитов к моноцитам (ЛМО). Согласно результатам исследования, было отмечено значительное повышение как абсолютного количества нейтрофилов, так и НЛО у пациентов с активным ЯК по сравнению с неактивным ЯК и контрольной группой, в то время как абсолютное количество лимфоцитов было значительно ниже. Более того, в многомерном логистическом регрессионном анализе было обнаружено, что НЛО вместе с СРБ

являлись независимыми маркерами, способными дифференцировать активный ЯК от неактивного ЯК. Также в данной работе было выявлено значительное снижение абсолютного количества моноцитов и ЛМО у пациентов с активным ЯК по сравнению с неактивным ЯК и контрольной группой. Предельное значение ЛМО для определения активности ЯК было $\leq 2,88$ с чувствительностью и специфичностью 90% и 90%. Кроме того, после коррективки на другие воспалительные маркеры (СОЭ и СРБ) было обнаружено, что ЛМО также является независимым маркером для распознавания активности заболевания [14].

Фекальные маркеры

Фекальный кальпротектин

Фекальный кальпротектин – это белок, который продуцируется в нейтрофильных гранулоцитах и макрофагах и состоит из S100A8 и S100A9 впервые был обнаружен и описан в 1980 году [15]. Он довольно стабилен и хорошо распределяется в кале. В проведенном исследовании отражено важное значение фекального кальпротектина при ВЗК в диагностике, оценке активности заболевания, оценке эффекта и мониторинге рецидивов [16]. Schoerfer A. M. с коллегами обнаружили в кале кальпротектин и ВЗК-связанные антитела и отметили, что точность фекального кальпротектина в диагностике ВЗК составляет 89% по сравнению с СРК (чувствительность и специфичность составляли 83% и 100% соответственно) [17].

Метаанализ, включающий 30 проспективных исследований, подтверждает, что чувствительность и специфичность фекального кальпротектина могут достигать до 95% и 91% соответственно;

точность у детей оказалась выше, чем у взрослых. Более того, фекальный кальпротектин показал более лучшие показатели точности диагностики, чем СРБ, СОЭ, ASCA, pANCA и OmpC [18]. В другом исследовании было отмечено, что уровень фекального кальпротектина был выше при левостороннем и дистальном ЯК по сравнению с панколитом [19]. На фоне терапии пациентов с ЯК кальпротектин значительно снижается после лечения инфликсимабом в течение 12 недель, и это коррелирует с эндоскопическим индексом тяжести ($r = 0,561$, $P = 0,03$) [20]. В исследовании Røseth AG с коллегами было отмечено, что уровень кальпротектина в кале коррелирует с эндоскопическим заживлением слизистой оболочки [21]. Метаанализ, сфокусированный на фекальном кальпротектине как маркере рецидива ВЗК, показывает, что чувствительность и специфичность при прогнозировании рецидива составляют 78% и 73%, соответственно [22].

Фекальный лактоферрин

Лактоферрин является железо-связывающим белком, который покрывает большую часть поверхности слизистой оболочки и взаимодействует с эндокринными органами или веществами, включая выделение из околоушных желёз, слёзы, выделения из влагалища, суставную синовиальную жидкость [23]. Он является компонентом нейтрофильных гранулоцитов и активируется при остром воспалении. Фекальный лактоферрин значительно увеличивается при инфильтрации нейтрофилами

кишечного тракта и стабилен в кале в течение 5 дней [24].

Sugi K. С коллегами впервые обнаружили, что лактоферрин может отражать воспаление кишечника [25]. На сегодняшний день чувствительность и специфичность лактоферрина составляют 86% и 100% по сравнению с группой контроля и синдромом раздраженного кишечника, кроме того существует значительная разница в показателях между активным и неактивным ВЗК [26].

Фекальный Неоптерин

Согласно результатам исследования концентрации фекального кальпротектина и фекального неоптерина коррелировали с эндоскопическими показателями при ЯК ($r = 0,75$ и $r = 0,72$ соответственно; $P < 0,0001$ для обоих) и оба фекальных маркера показали сходную точность предсказания

эндоскопической активности у больных с БК и более высокой точностью у пациентов с ЯК (88% и 90%, соответственно) [27]. В другом исследовании с участием 52 пациентов с ЯК, было продемонстрировано, что фекальный неоптерин увеличивается только в кале, а не в сыворотке крови и моче [28].

S100A12

S100A12 является представителем семейства кальций связывающих белков S100, который активируется внеклеточно аналогично S100A8 и S100A9 активно

принимает участие в провоспалительных процессах [29]. В кале S100A12 значительно повышается у детей с тяжелым ЯК, при этом не было отмечено корреля-

ции с реакцией на лечение [30]. Чувствительность и специфичность фекального S100A12 могут достигать до 86% и 96% соответственно, что оказалось выше, чем у фекального кальпротектина [31]. Фекальный

S100A12 также повышается при бактериальном энтерите, но не при вирусном гастроэнтерите и лучше коррелирует с воспалением кишечника, чем фекальный кальпротектин или другие биомаркеры [32]

Другие маркеры

МикроРНК

С тех пор как микроРНК были впервые описаны в 1990-х годах у человека выявлено уже более 1600 микроРНК [33]. Изменения в экспрессии микроРНК были связаны с рядом заболеваний, включая ВЗК [34]. В проведенном исследовании было показано, что микроРНК были дифференцированно экспрессированы в слизистой оболочке толстой кишки при ЯК, а микроРНК периферической крови позволяют отличать активные подтипы ВЗК друг от друга и от группы контроля [35].

Что касается мониторинга заболевания, было показано, что уровни микроРНК варьируются между активными и неактивными БК и ЯК, как в образцах тканей толстой кишки, так и в образцах сыворотки [36]. Показано, что показатели микроРНК значительно различаются до и после терапии пациентов ВЗК глюкокортикоидами [37]. Другая группа исследователей изучала образцы сыворотки пациентов, получавших индукционную терапию инфликсимабом и отметила, что уровни микроРНК let-7d и let-7e были значительно повышены в группе с достигнутой ремиссией [38].

Моптерин

Моптерин является компонентом пиперазин- [2,3-d] -пиримидина, который является продуктом метаболизма циклического гуанозинмонофосфата, высвобождается Т- лимфоцитами и макрофагами, стимулированными γ -интерфероном [39].

В ряде исследований было показано, что моптерин увеличивается в моче и сыворотке при ЯК и БК [40, 41]. Результаты другого исследования показали, что фактор некроза опухоли α (ФНО- α) коррелировал с серологическим моптеринем ($r = 0,73$, $P < 0,0001$) [42].

Растворимый ST2

ST2 является представителем суперсемейства IL-1R и состоит из 2 частей (ST2L и sST2) и кодируется 2-й хромосомой [43]. В исследовании, в котором приняли участие 110 пациентов с ВЗК (84 ЯК и 26 БК) и группа контроля, было показано, что сероло-

гический sST2 выше при активном ЯК по сравнению с неактивным; чувствительность, специфичность и точность составили 83,3%, 83,3% и 83,3% соответственно. Более того, это значительно коррелировало с показателями эндоскопической активности [44].

Вещество Р

Согласно результатам исследования, проведенного в 2012 году сывороточный уровень субстанции Р резко возрастал у 61 пациента с ЯК и 66 с БК по сравнению с группой контроля ($P < 0,01$), что коррелировало с ак-

тивностью заболевания при ЯК ($p = 0,014$) и сразу снижалось при эндоскопической и клинической ремиссии ($p = 0,025$), что позволяет прогнозировать возможные перспективы данного теста в диагностике ВЗК [45].

Количественный фекальный иммунохимический тест

Количественный фекальный иммунохимический тест (ФИТ) позволяет быстро обнаружить фекальную кровь. Проведенное исследование с участием 152 пациентов с ЯК показывает, что

чувствительность и специфичность ФИТ может достигать 92% и 71%, более того результаты этого теста также коррелировали с баллами активности воспалительного процесса по Мейо [46].

Хитиназа 3-лайк-1

Хитиназа 3- лайк –1 (CHI3L1 / YKL-40) представляет собой белок, выделяемый эндотелиоцитами и макрофагами в кишечнике. Чувствительность

и специфичность фекального CHI3L1 могут достигать до 84,7% и 88,9% при активном ВЗК у детей [47].

sMAdCAM-1

sMAdCAM-1 представляет собой циркулирующую растворимую форму MAdCAM-1, а в свою очередь MAdCAM-1 является молекулой адгезии клеток слизистой оболочки, являясь Ig на клеточной поверхности [48]. MAdCAM-1 способствует адгезии Т- и В-клеток, макрофагов и, возможно, эозинофилов, базофилов и дифференцированных тучных клеток к эндотелию сосудов, экспрессируются преимущественно в тонкой кишке, брыжеечных

лимфатических узлах, толстой кишке и селезенке. Его экспрессия резко увеличивается при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), что было показано в эксперименте на животных и в образцах тканей человека от пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом [48]. sMAdCAM-1 может служить идеальным неинвазивным биомаркером для определения активности заболевания, а также мониторинга активности ВЗК и результатов терапии [48].

фарнезоидные X-рецепторы (FXR)

FXR – ядерный рецептор, чьим эндогенным лигандом являются желчные кислоты. Активация FXR благотворно влияет на гомеостаз липидов, желчных кислот и глюкозы, а также ингибирует воспаление и сохраняет кишечный барьер при воспалительных заболеваниях кишечника [49].

В экспериментальном исследовании было показано, что активация FXR предотвращает химически

индуцированное воспаление кишечника, улучшая симптомы колита посредством ингибирования продукции провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке толстой кишки мыши [50].

Полученные данные дают обоснование для более детального изучения фарнезоидного X-рецептора как нового неинвазивного биомаркера для определения активности заболевания при ВЗК.

Маркеры, связанные с риском неопластического превращения

Язвенный колит считается предраковым поражением, который может прогрессировать до колоректального рака (КРР) по мере увеличения

продолжительности заболевания. Поиск маркеров связанных с риском малигнизации приобретает особую значимость.

М2-пируваткиназа

М2-пируваткиназа (М2РК) часто существует в недифференцированных или пролиферирующих тканях и может быть обнаружена в сыворотке и кале [51]. Данный маркер увеличивается при множественных травмах, хронической сердечной недостаточности и опухолях [52, 53, 54]. Некоторые ученые также находят связь между М2РК и ВЗК

[55]. Фермент стабилен при комнатной температуре и может быть обнаружен с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Значительное увеличение М2РК отмечается при ЯК, БК и КРР линейно коррелируя с кальпротектином, что может быть потенциальным маркером скрининга КРР у пациентов с ВЗК [55].

МикроРНК

Исследования показали, что микроРНК активируются или понижаются в слизистой оболочке различных отделов при предраковых изменениях или интраэпителиальных новообразованиях слизистой оболочки

при ВЗК [56]. В проведенном исследовании было убедительно показано, что miRNA-92a является прогностическим при КРР и аденоматозном полипозе с чувствительностью 71,6% и специфичностью 73,3% [57].

СН3Л1

СН3Л1 интенсивно экспрессируется в слизистой оболочке интраэпителиальных новообразований криптоэпителия при ЯК и увеличивается при раз-

витии КРР. Следовательно, данный маркер может быть полезным биомаркером для мониторинга злокачественного перерождения у пациентов с ЯК [58].

Цитокины

Цитокины представляют собой небольшие белки, вырабатываемые иммунными клетками, которые облегчают связь между клетками и выполняют важные функции в развитии и дифференцировке

клеток. Провоспалительные цитокины играют ключевую роль в иммунном ответе при ВЗК, а регуляция этих цитокинов, как правило, опосредуется иммунорегуляторным цитокином [59].

интерлейкин-12

Семейство цитокинов IL-12 включает IL-12, IL-23, IL-27 и его самый последний член IL-35. Каждый цитокин состоит из двух субъединиц, некоторые из которых сами образуют биоактивные цитокины, а другие – общие для членов семьи. Согласно резуль-

татам исследования, экспрессия IL-12 и IL-23 сильно повышена у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, что может также открывать перспективы их использования в качестве маркеров активности воспалительного процесса при ВЗК [60].

интерлейкин-27

IL-27 является гетеродимерным цитокином типа I в семействе цитокинов IL-12. Повышенная экспрессия IL-27 в воспаленных сегментах слизистой

оболочки кишечника была продемонстрирована как при болезни Крона, так и при язвенном колите [61].

интерлейкин-24

IL-24 является членом семейства цитокинов IL-10. IL-24 действует на эпителиальные клетки толстой кишки, вызывая активацию JAK1 / STAT3 и экспрессию муцинов, поддерживая его подавляющее действие на воспаление слизистой оболочки при ВЗК [62]. Экспрессия гена IL-24 также значительно

увеличивается в группе пациентов с активным ЯК по сравнению с группой находящейся в ремиссии [63]. Важно отметить, что количество экспрессирующих IL-24 клеток в воспаленной ткани толстой кишки у пациентов с ЯК было выше, чем в невоспаленной ткани [63].

Заключение

Таким образом, в последние годы отмечается появление новых высокоинформативных биомаркеров, позволяющих оценить риск формирования ВЗК, активность воспалительного процесса, риск

малигнизации, оценить эффективность реакции на лечение и проводить разработку эффективных высоковалидных диагностических панелей для пациентов с ВЗК.

Литература | References

1. Christodoulou K, Wiskin AE, Gibson J. et al. Next generation exome sequencing of paediatric inflammatory bowel disease patients identifies rare and novel variants in candidate genes. *Gut*, 2013, Vol. 62, no. 7, pp. 977–984. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301833.
2. Soubières AA, Poullis A. Emerging biomarkers for the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, vol. 22, no. 8, pp. 2016–2022. doi: 10.1097/MIB.0000000000000836
3. Cheon JH. Genetics of inflammatory bowel diseases: a comparison between Western and Eastern perspectives. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, vol. 28, no. 2, Pp. 220–226. doi: 10.1111/jgh.12053.
4. Bin C., Zhirong Z., Xiaoqin W. et al. Contribution of rs11465788 in IL23R gene to Crohn's disease susceptibility and phenotype in Chinese population. *J Genet*, 2009, vol. 88, no. 2, pp191–196. DOI: 10.1007/s12041-009-0027-9
5. Jürgens M., Laubender R. P., Hartl F. et al. Disease activity, ANCA, and IL23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2010, vol. 105, no. 8 pp. 1811–1919. doi: 10.1038/ajg.2010.95.
6. Rump J. A., Schölmerich J., Gross V. et al. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiology*, 1990, vol. 181, no 4–5, pp. 406–413. DOI: 10.1016/S0171-2985(11)80509-7
7. Vidrich A., Lee J., James E. et al. Segregation of pANCA antigenic recognition by DNase treatment of neutrophils: ulcerative colitis, type 1 autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Immunol*, 1995, vol. 15, no. 6, pp. 293–299. DOI: 10.1007/BF01541319
8. Lodes M. J., Cong Y., Elson C. O. et al. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2004, vol. 113, no. 9, pp. 1296–1306. DOI: 10.1172/JCI20295
9. Dotan I., Fishman S., Dgani Y. et al. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006, vol.131, no. 2, pp:366–378. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.030
10. Ghosh S., Goldin E., Gordon F. H. et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2003, vol. 348, no. 1, pp. 24–32. DOI: 10.1056/NEJMoa020732
11. Sendid B., Colombel J. F., Jacquinot P. M. et al. Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1996, vol.3, no. 2, pp. 219–226.
12. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *The Journal of Experimental Medicine*, 1930, vol.52, no. 4, Pp. 561–571. DOI: 10.1084/jem.52.4.561
13. Abdelrazeq A. S., Wilson T. R., Leitch D. L. et al. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Diseases of the Colon and Rectum*, 2005, vol. 48, no. 11, pp. 2038–2046. DOI: 10.1007/s10350-005-0160-3
14. Okba A. M., Amin M. M., Abdelmoaty A. S. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity. *Autoimmun Highlights*, 2019, vol 10, no. 1, pp. 4. doi: 10.1186/s13317-019-0114-8.
15. Fagerhol M, K., Dale I., Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bulletin European de Physiopathologie Respiratoire*, 1980, vol 16, supplement, pp. 273–282. DOI: 10.1016/b978-0-08-027379-2.50028-4
16. Smith LA, Gaya DR. Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, vol.18, no. 46, pp. 6782–6789. doi: 10.3748/wjg.v18.i46.6782.
17. Schoepfer A.M, Trummel M., Seeholzer P. et al. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2008, vol. 14, no. 1, pp. 32–39. DOI: 10.1002/ibd.20275
18. von Roon A. C., Karamountzos L., Purkayastha S. et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *The American Journal of Gastroenterology*, 2007, vol. 102, no. 4, pp. 803–813. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01126.x
19. Ricanek P., Brackmann S., Perminow G. et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2011, vol. 46, no. 9, pp. 1081–1091. DOI: 10.3109/00365521.2011.584897
20. Sipponen T., Savilahti E., Kärkkäinen P. et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2008, vol.14, no.10, pp.1392–1398. doi: 10.1002/ibd.20490.
21. Røseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2004, vol.39, no.10, pp. 1017–1020. DOI: 10.1080/00365520410007971
22. Mao R., Xiao Y. L., Gao X. et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2012, vol.18, no. 10, pp.1894–1899. doi: 10.1002/ibd.22861.
23. Baveye S., Ellass E., Mazurier J. et al. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 1999, vol.37, no. 3, pp. 281–286. DOI: 10.1515/CCLM.1999.049
24. Joishy M, Davies I, Ahmed Ml. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2009, vol. 48, no. 1, pp. 48–54. doi: 10.1097/MPG.0b013e31816533d3.
25. Sugi K., Saitoh O., Hirata I. et al. Fecal lactoferrin as a marker for disease activity in inflammatory bowel

- disease: comparison with other neutrophil-derived proteins. *The American Journal of Gastroenterology*, 1996, vol. 91, no.5, pp. 927–934.
26. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo P. A. *et al.* Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *The American Journal of Gastroenterology*, 2003, vol. 98, no. 6, pp. 1309–1314. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07458.x
 27. Nancey S., Boschetti G., Moussata D. *et al.* Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013, vol. 19, no. 5, pp. 1043–1052. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182807577.
 28. Husain N., Tokoro K., Popov J. M. *et al.* Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2013, vol. 47, no. 3, pp. 246–251. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182582cdb.
 29. van de Logt F, Day AS. S100A12: a noninvasive marker of inflammation in inflammatory bowel disease. *Journal of Digestive Diseases*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 62–67. doi: 10.1111/1751-2980.12012.
 30. Turner D., Leach S. T., Mack D. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut*. 2010, vol. 59, no. 9, pp. 1207–1212. doi: 10.1136/gut.2010.211755.
 31. Kaiser T., Langhorst J., Wittkowski H. *et al.* Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut*, 2007, vol. 56, no. 12, pp. 1706–1713. DOI: 10.1136/gut.2006.113431
 32. Foell D., Kucharzik T., Kraft M. *et al.* Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. *Gut*, 2003, vol. 52, no. 6, pp. 847–853. DOI: 10.1136/gut.52.6.847
 33. O'Connell R. M., Rao D. S., Chaudhuri A. A. *et al.* Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol.*, 2010, vol. 10, no.
 34. Dalal S.R, Kwon J. H. The role of MicroRNA in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*, 2010, vol. 6, no. 11, pp. 714–722.
 35. Wu F., Zhang S., Dassopoulos T. *et al.* Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, vol.16, no. 10, pp. 1729–1738. doi: 10.1002/ibd.21267.
 36. Iborra M., Bernuzzi F., Correale C. *et al.* Identification of serum and tissue micro-RNA expression profiles in different stages of inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*, 2013, vol.173, no.2, pp. 250–258. doi: 10.1111/cei.12104.
 37. De Iudicibus S., Lucafò M., Martelossi S. *et al.* MicroRNAs as tools to predict glucocorticoid response in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 2013, vol. 19, no. 44 pp. 7947–7954. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7947.
 38. Fujioka S., Nakamichi I., Esaki M. *et al.* Serum microRNA levels in patients with Crohn's disease during induction therapy by infliximab. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, vol. 29, No. 6, pp. 1207–1214. doi: 10.1111/jgh.12523.
 39. Judmaier G., Meyersbach P., Weiss G. *et al.* The role of neopterin in assessing disease activity in Crohn's disease: classification and regression trees. *The American Journal of Gastroenterology*, 1993, vol. 88, no. 5, pp 706–711.
 40. Prior C., Bollbach R, Fuchs D. *et al.* Urinary neopterin, a marker of clinical activity in patients with Crohn's disease. *Clinica Chimica Acta*, 1986, vol.155, no. 1. Pp. 11–21. DOI: 10.1016/0009-8981(86)90094-x
 41. Nancey S, Perret-Liaudet A, Moussata D. *et al.* Urinary neopterin is a valuable tool in monitoring Crohn's disease activity. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008, vol. 14, no.11, pp. 1548–1554. doi: 10.1002/ibd.20510.
 42. Niederwieser D., Fuchs D., Hausen A. Neopterin as a new biochemical marker in the clinical assessment of ulcerative colitis. *Immunobiology*, 1985, vol.170, no. 4, pp. 320–326. DOI: 10.1016/S0171-2985(85)80080-2
 43. Li H, Tago K, Io K. *et al.* The cloning and nucleotide sequence of human ST2L cDNA. *Genomics*, 2000, vol.67, no. 3, pp. 284–290. DOI: 10.1006/geno.2000.6269
 44. Diaz-Jimenez D., Nunez L. E., Beltran C. J. Soluble ST2: a new and promising activity marker in ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2011, vol. 17, no. 17, pp. 2181–2190. doi: 10.3748/wjg.v17.i17.2181.
 45. Tavano F., di Mola F. F., Latiano A. *et al.* Neuroimmune interactions in patients with inflammatory bowel diseases: disease activity and clinical behavior based on Substance P serum levels. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2012, vol. 6, no. 5, pp. 563–570. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.004.
 46. Nakarai A., Kato J., Hiraoka S. Evaluation of mucosal healing of ulcerative colitis by a quantitative fecal immunochemical test. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, vol.108, no. 1, pp. 83–89. doi: 10.1038/ajg.2012.315
 47. Aomatsu T., Imaeda H., Matsumoto K. *et al.* Faecal chitinase 3-like-1: a novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, vol. 34, no. 8, pp. 941–948. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04805.x
 48. Battat R., Dulai P. S., Vande Castele N. *et al.* Biomarkers Are Associated With Clinical and Endoscopic Outcomes With Vedolizumab Treatment in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, vol. 25, no. 2, pp. 410–420. doi: 10.1093/ibd/izy307.
 49. Ticho A. L., Malhotra P., Dudeja P. K. *et al.* Intestinal Absorption of Bile Acids in Health and Disease. *Compr Physiol*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 21–56. doi: 10.1002/cphy.c190007.
 50. Stojancevic M., Stankov K., Mikov M. The impact of farnesoid X receptor activation on intestinal permeability in inflammatory bowel disease. *Can. J. Gastroenterol.* 2012, vol. 26, no. 9, pp. 631–637. DOI: 10.1155/2012/538452
 51. Czub E., Herzig K. H., Szaflarska-Popławska A. *et al.* Fecal pyruvate kinase: a potential new marker for intestinal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2007, vol. 42, no. 10, pp. 1147–1150. DOI: 10.1080/00365520701320513
 52. Walkowiak J., Banasiewicz T., Krokowicz P. *et al.* Fecal pyruvate kinase (M2-PK): a new predictor for inflammation and severity of pouchitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2005, vol.40, no. 12, pp. 1493–1494. DOI: 10.1080/00365520500319112
 53. McDowell G., Gupta S., Dellerba M. *et al.* Plasma concentrations of tumour dimeric pyruvate kinase are increased in patients with chronic failure. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2004, vol.41, no. 6, pp. 491–493. DOI: 10.1258/0004563042466712
 54. Oehler R., Weingartmann G., Manhart N., *et al.* Polytrauma induces increased expression of pyruvate kinase in neutrophils. *Blood*, 2000, vol.95, no. 3, pp. 1086–1092.
 55. Chung-Faye G., Hayee B., Maestranzi S. *et al.* Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007, vol. 13, no. 11, pp. 1374–1378. DOI: 10.1002/ibd.20214

56. Fasseu M., Tréton X., Guichard C. *et al.* Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. PLoS ONE, 2010, vol. 5, no. 10, e13160. doi: 10.1371/journal.pone.0013160.
57. Wu C. W., Ng S. S., Dong Y. J. *et al.* Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. Gut, 2012, vol. 61, No. 5, pp. 739–745. doi: 10.1136/gut.2011.239236.
58. Chen C. C., Pekow J., Llado V. *et al.* Chitinase 3-like-1 expression in colonic epithelial cells as a potentially novel marker for colitis-associated neoplasia. The American Journal of Pathology, 2011, vol. 179, no. 3, pp. 1494–1503. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.05.038.
59. Fonseca-Camarillo G., Yamamoto-Furusho J. K. Immunoregulatory pathways involved in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis, 2015, vol.21, no. 9, pp. 2188–2129. doi: 10.1097/MIB.0000000000000477.
60. Parronchi P., Romagnani P., Annunziato F. *et al.* Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. Am J Pathol, 1997, vol.150, no. 3, pp. 823–832.
61. León A. J., Gómez E., Garrote J. A. *et al.* High levels of proinflammatory cytokines, but not markers of tissue injury, in unaffected intestinal areas from patients with IBD. Mediators Inflamm, 2009, vol.2009 pp. 580450. doi: 10.1155/2009/580450.
62. Andoh A., Shioya M., Nishida A. *et al.* Expression of IL-24, an activator of the JAK1/STAT3/SOCS3 cascade, is enhanced in inflammatory bowel disease. J Immunol, 2009, vol.183, no. 1, pp. 687–695. doi: 10.4049/jimmunol.0804169.
63. Camarillo G. F., Furuzawa-Carballeda J., Martínez-Benítez B. *et al.* Role of the interleukin 24 in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis, 2011, vol.17, no. 10, pp. 2209–2210. doi: 10.1002/ibd.21635.