

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНО ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.В. Болотова¹, К.А. Юмукян², А.В. Дудникова^{3,*}, И.В. Гилевич²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, д.4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

³ Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Зиповская, д. 4/3, г. Краснодар, 350010, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Особенности эпидемиологии язвенного колита в Российской Федерации являются поздняя диагностика и преобладание тяжелых осложненных форм с высокой летальностью.

Цель исследования — сравнение диагностических возможностей лабораторных методов оценки тяжести язвенного колита.

Методы. 178 больных язвенным колитом разделены на 4 группы в зависимости от наличия и тяжести атаки, группа контроля — 40 здоровых добровольцев. Помимо стандартных исследований всем пациентам определяли цитокиновый профиль: IL-1 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IL-17, концентрацию фекальных маркеров воспаления: лактоферрина (ФЛФ), кальпротектина (ФКП), неоптерина (ФНП), проводили оценку реструктуризации ядра нейтрофильных гранулоцитов по степени оптической анизотропии (ОА), оценивали индекс клинической активности (CAI), баллы по шкале Мейо. Для сравнения лабораторных показателей по их диагностической ценности был проведен однофакторный дисперсионный анализ, в котором в качестве фактора выступало значение балла по шкале Мейо, отражающее тяжесть атаки язвенного колита. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с язвенным колитом выявлена статистически значимая корреляция баллов по шкале Мейо с IL-6 ($r = 0,598$, $p = 0,001$), IL-17 ($r = 0,587$, $p = 0,005$), TNF- α ($r = 0,701$, $p = 0,001$), ФКП ($r = 0,881$, $p = 0,001$), ФЛФ ($r = 0,799$, $p = 0,001$), ФНП ($r = 0,791$, $p = 0,001$), ОА ($r = -0,877$, $p = 0,001$). Изменчивость исследуемых фекальных биомаркеров воспаления варьировала от 73,4 % (для ФНП) до 95,3 % от общей дисперсии (для ФКП). Изменчивость сывороточных маркеров варьировала от 75,2 % (для IL-6) до 88,1 % для (IL-17) от общей дисперсии. Наибольшая диагностическая значимость из исследуемых маркеров определена для ФКП (95,3 % от общей дисперсии), наименьшая — ФНП (73,4 % от общей дисперсии). Значения точки отсечения для сывороточных марке-

ров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо), согласно данным дисперсионного анализа, составили: IL-6 = 10,3 пг/мл, IL-17 = 18,5 пг/мл, TNF- α = 10,9 пг/мл; значения точки отсечения для фекальных маркеров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо): ФКП = 112,0 мкг/г; ФЛФ = 80,9 мкг/г; ФНП = 92,8 мкг/г. Степень оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов оказалась сопоставима по диагностической значимости с ФКП, составив 94,5 % от общей дисперсии.

Заключение. Выявлены высокие диагностические возможности фекальных маркеров воспаления (фекального кальпротектина, фекального неоптерина, фекального лактоферрина), цитокинов (IL-6, IL-17, TNF- α) и степени оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов в диагностике рецидива и определении тяжести атаки.

Ключевые слова: диагностика язвенного колита, степень оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов, цитокины, неинвазивные маркеры

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В., Гилевич И.В. Сравнительная информативность лабораторных методов оценки тяжести язвенного колита: наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(3): 14–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-14-29>

Поступила 09.03.2022

Принята после доработки 02.05.2022

Опубликована 28.06.2022

DIAGNOSTIC POWER OF LABORATORY METHODS FOR ASSESSING ULCERATIVE COLITIS SEVERITY: A PROSPECTIVE COMPARATIVE STUDY

Elena V. Bolotova¹, Knara A. Yumukyan², Anna V. Dudnikova^{3*}, Irina V. Gilevich²

¹ *Kuban State Medical University*

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² *Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute*

Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia

³ *Kuban State Medical University Clinic*

Zipovskaya str., 4/3, Krasnodar, 350010, Russia

ABSTRACT

Background. The epidemiology of ulcerative colitis in the Russian Federation is typified by late diagnosis and the predominance of severe complications entailing high mortality.

Objectives. A comparison of the diagnostic value of laboratory methods for assessing ulcerative colitis severity.

Methods. A total of 178 ulcerative colitis patients were divided into 4 cohorts by the presence and severity of attack; a control cohort included 40 healthy volunteers. Besides standard tests, a cytokine profile was determined in all patients: IL-1 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IL-17; faecal inflammation marker concentrations — lactoferrin (LF), calprotectin (CalP), neopterin (NP); optical anisotropy (OA) of neutrophilic granulocyte nuclei; clinical activity index (CAI); Mayo scores. A single-factor analysis of variance was performed to compare the diagnostic value of laboratory tests, with a Mayo score taken as the factor reflecting ulcerative colitis attack severity. Differences were assumed statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The patients suffering from ulcerative colitis exhibited statistically significant Mayo score correlations with IL-6 ($r = 0.598$, $p = 0.001$), IL-17 ($r = 0.587$, $p = 0.005$), TNF- α ($r = 0.701$, $p = 0.001$), CalP ($r = 0.881$, $p = 0.001$), LF ($r = 0.799$, $p = 0.001$), NP ($r = 0.791$, $p = 0.001$) and OA ($r = -0.877$, $p = 0.001$). Faecal inflammatory biomarkers varied in the range from 73.4 (NP) to 95.3% (CalP) of total variance. Serum markers varied from 75.2 (IL-6) to 88.1% (IL-17) of total variance. As of all markers, the highest diagnostic value was observed for CalP (95.3% of total variance), while the lowest — for NP (73.4% of total variance). In the analysis of variance, the cut-off values for serum markers in predicting endoscopically active disease (>1 Mayo score) comprised: IL-6 = 10.3 pg/mL; IL-17 = 18.5 pg/mL; TNF- α = 10.9 pg/mL. The analogous values for faecal markers were: CalP = 112.0 μ g/g; LF = 80.9 μ g/g; NP = 92.8 μ g/g. Neutrophilic granulocytes optical anisotropy comprised 94.5% of total variance, which compares with CalP by diagnostic power.

Conclusion. A high diagnostic power has been demonstrated for faecal inflammatory markers (calprotectin, neopterin, lactoferrin), cytokines (IL-6, IL-17, TNF- α) and neutrophilic granulocytes optical anisotropy in detecting the attack relapse and severity.

Keywords: ulcerative colitis diagnosis, neutrophilic granulocyte optical anisotropy, cytokines, non-invasive markers

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V., Gilevich I.V.. Diagnostic power of laboratory methods for assessing ulcerative colitis severity: A prospective comparative study *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(3): 14–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-3-14-29>

Received 09.03.2022

Adopted after revision 02.05.2022

Published 28.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Язвенный колит (ЯК) является хроническим рецидивирующим иммунологически опосредованным заболеванием, характеризующимся непрерывным воспалением слизистой оболочки толстой кишки [1]. Эпидемиологические данные о распространенности ЯК получить трудно, поскольку часто остаются неучтенными легкие случаи, особенно в начальном периоде заболевания [2]. Патогенез ЯК до конца не изучен, что, в свою очередь, активизирует появление новых исследований, посвященных не только поиску этиологических факторов, но и разработке новых терапевтических и диагностических методов, что особенно важно, учитывая хроническое и непредсказуемое течение ЯК. Социальная значимость ЯК, главным образом, определяется тем, что наибольшее число случаев ЯК приходится на молодой трудоспособный возраст, 20–40 лет, что влечет за собой высокие экономические затраты региональных и федеральных бюджетов, связанные с нетрудоспособностью и инвалидизацией [3]. Клинические проявления и течение ЯК неоднородны и могут меняться с течением времени в виде различной степени выраженности атаки/ремиссии [1]. В этой связи основной проблемой в настоящее время является оценка активности атаки у пациентов с ЯК, что опреде-

ляет потребность в неинвазивных лабораторных биомаркерах [2]. Ряд клинических, эндоскопических, гистологических и лабораторных показателей, используемых для оценки активности атаки, имеют свои преимущества и недостатки [1–3]. Так, клинические показатели обеспечивают только косвенное измерение активности заболевания и не отражают морфологические изменения. В свою очередь, эндоскопические и гистологические исследования являются точными, но инвазивными и дорогостоящими [1–3]. Использование исследования фекальных тестов в повседневной клинической практике ограничено отсутствием единых референсных интервалов [3]. Поиск надежных малоинвазивных лабораторных маркеров, которые можно было бы использовать для оценки активности заболевания в условиях рутинной клинической практики, является актуальным.

Цель исследования — сравнение диагностических возможностей лабораторных методов оценки тяжести язвенного колита.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное двухвыборочное сравнительное исследование в параллельных группах.

Условия проведения исследования

Отбор и обследование проведено на базе гастроэнтерологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»). Продолжительность исследования — с января 2018 по февраль 2020 г.

Критерии соответствия

Изучаемые популяции:

1-я популяция — больные язвенным колитом

Критерии включения: наличие документированного диагноза ЯК; возраст старше 18 лет; наличие информированного добровольного согласия.

Критерии невключения: положительный тест на антитела к вирусам гепатита В, С; первичный и вторичный иммунодефицит; аутоиммунные заболевания; хронические заболевания в стадии декомпенсации; злокачественные новообразования; колэктомия; острые инфекционные заболевания; психические заболевания.

2-я популяция — здоровые добровольцы

Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие информированного добровольного согласия.

Критерии невключения: все критерии, примененные к популяции 1, а также наличие язвенного колита.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, физикальный осмотр с измерением антропометрических и клинических параметров. Участники исследования сдавали образцы крови в утренние часы натощак. Исследовали стандартный биохимический профиль, общеклинический анализ крови и мочи, цитокиновый профиль: TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17; концентрацию фекальных биомаркеров воспаления: фекаль-

ного лактоферрина (ФЛФ), фекального кальпротектина (ФКП), фекального неоптерина (ФНП). Исследование особенностей реструктуризации хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводилось по уровню оптической анизотропии хроматина с использованием модифицированного метода М. Г. Шубича, И. В. Нестеровой и соавт.¹ Для этого мазки капиллярной крови подсушивали на воздухе, фиксировали и окрашивали согласно методике и исследовали под поляризационным микроскопом МП-8 при скрещенном анализаторе и поляризаторе². Для учета интенсивности анизотропного эффекта в ядрах НГ использовали модификацию полуколичественного метода G. Astaldi и L. Verga (1957), модифицированную для исследования ядра^{3,4}. Для оценки эндоскопической активности ЯК проводилась фиброколоноскопия, достаточным считался осмотр до проксимальных отделов сигмовидной кишки. При определении степени эндоскопической активности ЯК применялась шкала Schroeder [1].

Подбор участников в группы

Выборка формировалась произвольным способом на основании обследования, включавшего сбор анамнеза, определение инструментальных и лабораторных показателей в соответствии с заданными критериями.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основной конечной точкой исследования являлось определение статистически значимого повышения уровней биомаркеров (сывороточных и фекальных воспалительных биомаркеров, степени анизотропии ядер нейтрофильных гранулоцитов), соответствующее рецидиву/степени тяжести атаки по шкале Мейо.

Дополнительные показатели исследования

Оценка дополнительных показателей не предусмотрена в данном исследовании в связи с тем, что верификация диагноза ЯК у пациентов была проведена до начала их включения в исследование.

Методы измерения целевых показателей

У каждого пациента производили расчет критериев Truelove-Witts, индекса Мейо, DAI,

¹ Перова М.Д., Шубич М.Г. Открытие нейтрофильных внеклеточных ловушек — новый этап в изучении морфогенеза и функций нейтрофилов. *Морфология*. 2011; 139 (3): 89–96.

² Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. *Иммунология*. 2015; 4: 257–263.

³ Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Евглевский А.А. *Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики*. Краснодар, 2017. 51с.

⁴ Astaldi G., Verga L. The glycogen content of the cells of lymphatic leukaemia. *Acta. Haematol.* 1957; 17 (3): 129–135. DOI: 10.1159/000205237

Schroeder для больных с язвенным колитом. Лечение и обследование проводили в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Для коррекции результатов исследования путем стратификации до начала исследования был использован показатель тяжести заболевания ЯК. Анализировались параметры пациентов с ЯК с ремиссией, легкой, средней степени и тяжелой атакой по шкале Мейо.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). С целью выбора метода статистического анализа проводилось определение нормальности распределения. Проверку значимости различий между средними в разных группах проводили с помощью дисперсионного анализа. Оценку статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполняли при помощи критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ для уточнения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Показатели представлены в виде m (SD), где m — среднее значение, SD — стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентиля при непараметрическом. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Принципы формирования выборки исследования представлены на рисунке 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

В зависимости от наличия или отсутствия обострения ЯК и тяжести атаки пациенты были распределены на 4 группы, сопоставимые по возрасту и полу: в первую группу вошли 39 пациентов в фазе ремиссии, во вторую группу — 48 больных ЯК с атакой легкой степени, в третью — 46 пациентов с атакой средней степени, в четвертую

группу — 45 пациентов с тяжелой атакой ЯК. В контрольную группу были включены 40 здоровых добровольцев.

Основные клинично-инструментальные данные и результаты лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Основные результаты исследования

Согласно полученным данным, гендерный и возрастной состав групп был сопоставим. Достоверно более высокие средние значения индекса САИ, баллов по шкале Мейо и длительности заболевания, как и ожидалось, выявлены в группе с тяжелой атакой ЯК ($p > 0,05$). Наиболее молодой средний возраст дебюта ЯК выявлен в группе больных с тяжелой атакой, наиболее старший возраст — в группе пациентов с ремиссией ЯК ($p = 0,001$).

Семейный анамнез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) составил 16,5% (36 человек) из исследуемой когорты. Пациенты с семейным анамнезом ВЗК достоверно чаще встречались в группах с атакой средней и тяжелой степени ($p < 0,05$). Доля активных курильщиков в изучаемой когорте составила 18,3% (40 человек), что статистически значимо ниже, чем доля бывших курильщиков, составившая 44,0% (96 человек) ($\chi^2 = 5,67$, $p = 0,001$) и доля некурящих — 37,6% (82 человека), ($\chi^2 = 4,59$, $p = 0,001$). Наиболее низкая частота курения выявлена в контрольной группе, где составила 2,0% (8), что сопоставимо с группой пациентов с тяжелым течением ЯК ($p = 0,08$), в остальных группах преобладали активные курильщики. Частота пациентов с анамнезом курения (бывших курильщиков) в группах с ЯК оказалась сопоставима, наиболее низкий процент бывших курильщиков зарегистрирован в группе контроля ($p < 0,05$).

Наиболее частой локализацией поражения толстой кишки в когорте пациентов с ЯК был проктит — 42,1% (75), наиболее часто он встречался в группе пациентов с легким течением и ремиссией, выявлены достоверные различия между 1-й группой и 4-й (56,4 vs 28,8%, $\chi^2 = 4,59$, $p = 0,04$). На втором месте стоял левосторонний колит, который встречался у 33,7% (60) пациентов с ЯК. Частота его в основных группах была сопоставима ($p > 0,05$). Частота тотального поражения кишечника (панколит) оказалась наименьшей и составила 23,6% (42) пациентов с ЯК, наиболее часто панколит встречался в группе пациентов с тяжелым течением ЯК. Получены достоверные различия между группами с легкой атакой и ремиссией ЯК и группами с тяжелой атакой и средней тяжестью ($p < 0,05$).



Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.
Fig. 1. Study design flowchart.

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал достоверно более высокие средние уровни острофазовых маркеров — СРБ и СОЭ в группах больных ЯК с тяжелой и среднетяжелой атакой. Выявлены достоверные различия между группами пациентов с легкой атакой и ремиссией и группами с тяжелой и среднетяжелой атакой ЯК ($p < 0,5$).

Помимо стандартных показателей острофазового ответа нами дополнительно были изучены перспективные сывороточные и фекальные биомаркеры (табл. 2).

Наибольшие средние значения концентрации фекальных воспалительных биомаркеров — кальпротектина, лактоферрина и неоптерина выявлены в группах пациентов с тяжелой и средней тяжести атаками. Получены достоверные различия между средними значениями фекального неоптерина в группе пациентов с ремиссией и контрольной группой ($p = 0,002$), а также между значениями в группе пациентов с легкой атакой и средней тяжести (2-я и 3-я группа), в группах пациентов с тяжелой атакой и средней тяжести

($p = 0,01$). Для фекального лактоферрина получены достоверные различия между группой пациентов в ремиссии и пациентами с легкой атакой ($p = 0,02$), между пациентами с легкой атакой и средней тяжести ($p = 0,002$), а также между пациентами с легкой и тяжелой атакой ($p = 0,0001$). Маркерами, имеющими достоверные различия между всеми группами, оказались фекальный кальпротектин и степень ОА.

Сравнительный анализ концентрации интерлейкинов в зависимости от тяжести атаки ЯК продемонстрировал их достоверно более высокие значения в группах пациентов с тяжелой и среднетяжелой атакой ЯК ($p < 0,05$). Статистически значимые различия между пациентами в ремиссии (1 группа) и пациентами тяжелого-среднетяжелого течения (3-я и 4-я группы), а также между контрольной и основными группами были получены для IL-17, IL-6 ($p < 0,05$). При ремиссии ЯК легкой степени и в контрольной группе концентрация данных показателей была статистически значимо ниже ($p < 0,05$). Достоверных различий в уровне IL-2 и IL-4, IL-10, IL-1 получено не было ($p > 0,05$). Средний уровень TNF- α

Таблица 1. Клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов с язвенным колитом и группы контроля, включенных в исследование

Table 1. Clinical, laboratory and instrumental metrics in ulcerative colitis and control cohorts.

Показатели	Основные группы, n = 178				Конт- рольная группа n = 40	Статисти- ческая значимость различий	
	Тяжесть атаки ЯК/группы	1-я группа (ремиссия)	2-я группа (легкая степень атаки)	3-я группа (средняя степень атаки)			4-я группа (тяжелая степень атаки)
		n = 39	n = 48	n = 46			n = 45
Пол м/ж, абс.		19/20	22/26	26/20	22/23	20/20	p = 0,07
Шкала Мейо, баллы M ± SD		-	3,4 ± 0,9	6,5 ± 1,1	10,7 ± 1,3	-	p _{1,3} = 0,001 p _{1,2} = 0,03
Индекс клинической активности, баллы, M ± SD		-	2,9 ± 0,9	7,9 ± 1,8	12,8 ± 2,2	-	p _{1,3} = 0,0001 p _{1,2} = 0,001
Возраст на момент исследования, лет, M ± SD		39,6 ± 4,8	38,3 ± 6,4	36,7 ± 6,6	32,4 ± 5,1	32,3 ± 3,9	p = 0,06
Возраст на момент постановки диагноза, лет, M ± SD		37,6 ± 6,7	28,1 ± 4,1	22,6 ± 5,9	17,6 ± 7,3	-	p _{1,4} = 0,001
Средняя продолжительность заболевания, лет		1,6 (0,7–4,9)	5,5 (3,5–9,7)	7,9 (5,6–10,9)	11,6 (7,5–14,9)	-	p _{1,4} = 0,001 p _{2,4} = 0,001 p _{3,4} = 0,01
Семейный анамнез ВЗК, абс. (%)		5 (12,8)	5 (10,4)	11 (23,9)	12 (26,7)	3 (7,5)	p _{1,4} = 0,01 p _{2,3} = 0,01 p _{к,3} = 0,01 p _{4,к} = 0,001
Анамнез курения, абс. (%):							
- активный курильщик		11 (28,2)	8 (16,6)	7 (15,2)	6 (13,3)	8 (2,0)	p _{1,4} = 0,01 p _{к,3} = 0,01 p _{к,2} = 0,01 p _{к,4} = 0,01 p _{к,1} = 0,01
- бывший курильщик		23 (58,9)	19 (39,5)	20 (43,5)	21 (46,7)	13 (32,5)	p > 0,05
- некурящий		5 (12,8)	21 (43,8)	19 (41,3)	18 (40,0)	19 (47,5)	p _{1,2} = 0,01 p _{1,3} = 0,01 p _{1,4} = 0,01 p _{к,1} = 0,01
Локализация поражения, абс. (%):							
- левосторонний колит		11 (28,2)	18 (37,5)	17 (36,9)	14 (31,1)	-	p > 0,05
- проктит		22 (56,4)	25 (52,1)	15 (32,6)	13 (28,8)	-	p _{1,4} = 0,003
- панколит		5 (12,8)	5 (10,4)	14 (30,4)	18 (40,0)	-	p _{1,4} = 0,002 p _{1,3} = 0,001 p _{2,3} = 0,001 p _{2,4} = 0,001
СРБ, мг/л Ме (25–75)		2,9 (0,0–5,4)	5,2 (2,1–8,5)	10,1 (6,5–16,6)	22,5 (17,3–30,2)	2,1 (0,0–4,1)	p _{1,3} = 0,001 p _{1,контр} = 0,001
СОЭ, мм/час Ме (25–75)		6,2 (4,4–7,8)	12,7 (8,6–15,9)	22,4 (18,6–28,9)	39,6 (28,7–41,1)	5,8 (4,1–7,8)	p _{1,3} = 0,001 p _{2,контр} = 0,01 p _{1,4} = 0,0001
Фибриноген, г/л		3,9 (2,9–4,4)	5,2 (3,9–5,5)	5,1 (4,5–6,6)	6,9 (4,9–7,1)	3,6 (2,1–4,1)	p > 0,05
Гемоглобин, г/л		127,2 (105,6–156,6)	128,9 (110,5–156,7)		123,5 (79,8–145,3)	135,3 (117,4–161,2)	p _{3,контр} = 0,001

Примечание: p₁₋₃ — достоверность различий между 1-й и 3-й группами, p_{1,контр} — между 1-й и контрольной, p_{3,4} — между 3-й и 4-й, p_{1,2} — между 1-й и 2-й группами, p_{2,контр} — между 2-й и контрольной, p_{2,3} — между 2-й и 3-й группами.

Note: p₁₋₃ — statistical significance between the 1st and 3rd groups, p_{1, control} — between the 1st and control groups, p_{3,4} — between the 3rd and 4th groups, p_{1,2} — between the 1st and 2th groups, p_{2, control} — between the 2nd and control groups, p_{2,3} — between the 2nd and 3rd groups.

Таблица 2. Значения фекальных маркеров воспаления и сывороточных маркеров у пациентов с язвенным колитом и группы контроля

Table 2. Faecal inflammatory and serum marker values in ulcerative colitis and control cohorts

Группы	Основные группы, n = 178				Группа контроля	Значение p
	1-я группа (ремиссия)	2-я группа (легкая степень атаки)	3-я группа (средняя степень атаки)	4-я группа (тяжелая степень атаки)		
Показатели	n = 39	n = 48	n = 46	n = 45	n = 40	
Фекальный неоптерин, нг/г	46,5 (38,2–99,6)	56,9 (50,5–78,9)	105,3 (56,1–248,6)	215,7 (75,6–302,6)	22,7 (7,4–61,3)	$p_{1,3} = 0,002$ $p_{1, \text{контр.}} = 0,02$ $p_{2,3} = 0,002$ $p_{3,4} = 0,01$
Фекальный кальпротектин, мкг/г	66,9 (25,8–109,9)	208,5 (107,2–313,2)	631,2 (219,2–1237,1)	1431,4 (834,6–2013,5)	31,5 (20,3–82,5)	$p_{1,3} = 0,001$ $p_{1, \text{к.}} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,001$ $p_{1,2} = 0,001$ $p_{3,4} = 0,001$
Фекальный лактоферрин, мг/г Me (25–75)	53,2 (18,4–91,6)	124,6 (11,2–197,3)	533,1 (79–919,2)	903,2 (263,1–1890,5)	62,5 (13,5–86,7)	$p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,001$ $p_{1,2} = 0,002$ $p_{\text{к,2}} = 0,001$ $p_{1,4} = 0,0001$
TNF- α , пг/мл	3,9 (0,5–7,7)	15,2 (5,3–19,7)	25,4 (6,6–41,3)	31,7 (19,1–58,4)	4,0 (0,0–7,6)	$p_{1,3} = 0,001$ $p_{1,4} = 0,001$ $p_{2, \text{к.}} = 0,002$
IL-1, пг/мл	2,5 (2,1–2,7)	3,4 (3,1–3,7)	3,9 (3,5–4,7)	4,9 (3,1–7,7)	2,3 (1,1–1,7)	$p > 0,05$
IL-2, пг/мл	5,1 (2,3–6,1)	6,3 (3,9–7,9)	7,5 (0,0–12,3)	6,5 (0,0–12,3)	5,2 (0,0–7,8)	$p > 0,05$
IL-4, пг/мл	0,7 (0,0–0,9)	1,2 (0,0–2,1)	1,1 (0,0–1,9)	0,8 (0,1–1,0)	0,5 (0,0–1,0)	$p > 0,05$
IL-6, пг/мл	11,3 (8,9–14,4)	14,8 (6,2–27,3)	21,3 (6,1–33,2)	29,3 (17,8–54,8)	9,0 (0,0–17,5)	$p_{1,4} = 0,001$ $p_{2,4} = 0,002$ $p_{1,3} = 0,01$ $p_{2, \text{контр.}} = 0,01$
IL-10, пг/мл	4,5 (3,3–5,8)	5,8 (0,0–25,8)	6,4 (0,0–9,6)	8,1 (0,0–11,3)	3,5 (0,0–13,9)	$p > 0,05$
IL-17, пг/мл	5,8 (3,3–7,9)	14,3 (5,8–21,8)	17,3 (5,9–27,7)	28,1 (8,1–62,6)	4,9 (0,0–13,2)	$p_{1,3} = 0,001$ $p_{1,4} = 0,01$ $p_{2, \text{контр.}} = 0,01$
Степень оптической анизотропии	2,00 \pm 0,06	1,92 \pm 0,09	1,67 \pm 0,03	0,79 \pm 0,05	3,21 \pm 0,08	$p_{1,4} = 0,001$ $p_{1, \text{контр.}} = 0,03$ $p_{2,4} = 0,03$ $p_{3,4} = 0,002$ $p_{1,2} = 0,06$
Показатель активации нейтрофильных гранулоцитов (ПАН)	1,18 \pm 0,09	1,87 \pm 0,006	2,03 \pm 0,008	3,97 \pm 0,005	1,25 \pm 0,11	$p_{1,3} = 0,03$ $p_{1, \text{контр.}} = 0,05$ $p_{2,3} = 0,02$ $p_{1,2} = 0,06$

при тяжелой атаке ЯК составил 31,7 (19,1–58,4) пг/мл, что было достоверно выше, чем в группе пациентов с ремиссией ($p = 0,001$), в группе пациентов с легкой атакой ($p = 0,001$) и контрольной группе ($p = 0,0001$), тогда как при сравнении с группой пациентов с атакой средней тяжести значения оказались сопоставимыми ($p = 0,07$).

Для сравнения лабораторных показателей по их диагностической ценности был проведен однофакторный дисперсионный анализ, в котором в качестве фактора выступало значение балла по шкале Мейо, отражающее тяжесть атаки ЯК.

Изменчивость исследуемых фекальных биомаркеров воспаления варьировала от 73,4%

(для ФНП) до 95,3% от общей дисперсии (для ФКП). Изменчивость сывороточных маркеров варьировала от 75,2% (для IL-6) до 88,1% для (IL-17) от общей дисперсии. Наибольшая диагностическая значимость из исследуемых маркеров определена для ФКП (95,3% от общей дисперсии), наименьшая — ФНП (73,4% от общей дисперсии).

Значения точки отсечения для сывороточных маркеров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо), согласно данным дисперсионного анализа, составили IL-6 = 10,3 пг/мл, IL-17 = 18,5 пг/мл, TNF- α = 10,9 пг/мл; значения точки отсечения для фекальных маркеров при прогнозировании эндоскопически активного заболевания (>1 балла по шкале Мейо): ФКП = 112,0 мкг/г; ФЛФ = 80,9 мкг/г; ФНП = 92,8 мкг/г.

Выявлено высокое достоверное влияние тяжести атаки на уровни изученных нами лабораторных показателей. Степень оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов оказалась сопоставима по диагностической значимости с ФКП, составив 94,5% от общей дисперсии.

Диагностическая ценность исследуемых лабораторных показателей графически отражена на рисунке 1.

Дополнительные результаты исследования

Данная работа не предусматривает дополнительных результатов исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование свидетельствует о том, что определение оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов может использоваться для диагностики рецидива и оценки тяжести атаки язвенного колита.

Ограничения исследования

Небольшой объем выборки исследования не позволяет уверенно экстраполировать полученные результаты на генеральную совокупность.

Интерпретация результатов исследования

Полученные нами данные о наиболее высокой диагностической значимости ФКП сопоставимы с рядом проведенных исследований. Так, в работах А. Sakuraba и соавт. у больных ЯК показатель ФКП коррелировал с эндоскопической активностью заболевания с точностью, достигающей 89%, по сравнению с индексом клинической активности, повышением уровня СРБ и лейкоцитозом крови (общая точность 73, 62 и 60% соответственно) [4]. Помимо этого, ФКП в ряде проведенных работ показал прогностическую ценность в оценке лечения и течения заболевания (рецидив и послеоперационный рецидив), ремиссии (чувствительность 92,3%, специфичность 82,4%, AUC = 0,924) и обострения ЯК (чувствительность 76%, специфичность 85%) [5, 6]. У пациентов с ЯК, получавших ин-

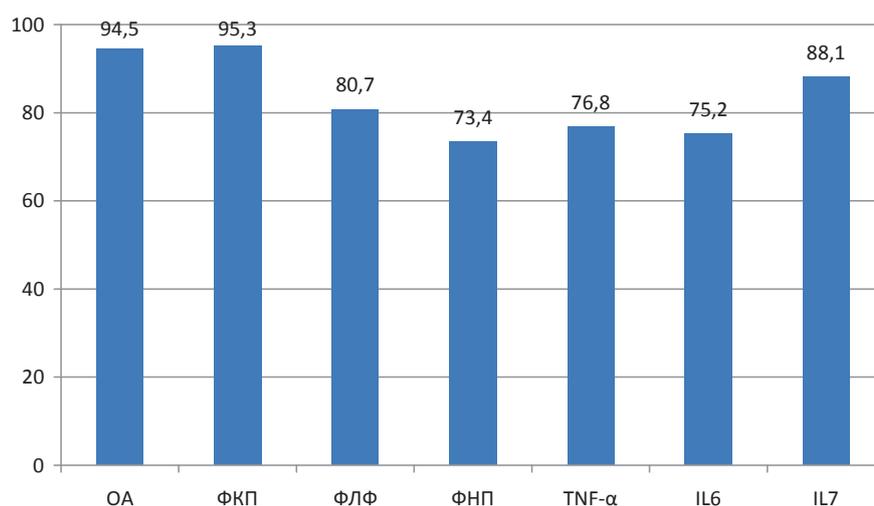


Рис. 2. Результаты дисперсионного анализа изменчивости лабораторных показателей в зависимости от тяжести атаки ЯК. Примечание: ФЛФ — лактоферрин; ФКП — кальпротектин; ФНП — неоптерин; OA — степень оптической анизотропии ядер нейтрофильных гранулоцитов; CAI — индекс клинической активности; TNF- α — фактор некроза опухолей; IL — интерлейкин.

Fig. 2. Analysis of variance for laboratory values by UC attack severity. Note: ФЛФ — lactoferrin; ФКП — calprotectin; ФНП — neopterin; OA — optical anisotropy of neutrophilic granulocyte nuclei; CAI — clinical activity index; TNF- α — tumour necrosis factor; IL — interleukin.

фликсимаб, снижение уровня ФКП являлось прогностическим фактором ремиссии заболевания [7, 8]. В нашем исследовании дисперсионный анализ показал, что наилучшая точка отсечения для концентрации ФКП, прогнозирующая эндоскопически активное заболевание, составляет 112,0 мкг/г, что более чем в два раза выше, чем в исследовании G. D'Haens, где точка отсечения соответствовала 50 мкг/г, и значения аналогичного показателя (100 мкг/г), полученного PF van Rheenen и соавт. [9, 10].

Диагностическая значимость ФЛФ в нашем исследовании оказалась ниже, чем ФКП. На сегодняшний день в ряде исследований изучалось использование фекального лактоферрина в прогнозировании рецидива ВЗК, из которых только исследование из Японии смогло определить оптимальное значение отсечения (140 мкг/г для лактоферрина имело чувствительность 67 % и специфичность 68 %) [11]. Однако это исследование не обнаружило статистически значимой разницы в уровнях фекального лактоферрина между рецидивирующими и нерезидивными пациентами [12]. Исследование, проведенное в США, хотя и обнаружило значительную разницу в уровнях лактоферрина фекалий между рецидивирующими и не рецидивирующими пациентами, не сообщает об оптимальных значениях отсечения для прогнозирования рецидива [13]. В исследовании J.P. Gisbert и соавт. значение уровня лактоферрина 80,9 мкг/г соответствовало чувствительности 97 %, специфичности 80 %, с положительным прогностическим значением 95 % и отрицательным 60 % при прогнозировании эндоскопически активного заболевания [13]. В метаанализе A. Sacurabo сообщалось, что чувствительность ФЛФ составляет 80 % (95 % ДИ: 78–83 %), а специфичность — 82 % (95 % ДИ: 79–84 %) [4].

В исследовании N. Husain и соавт. предельное значение концентрации неоптерина в кале было несколько выше, чем в нашей работе, составив 92,8 нг/г (чувствительность 87,5 % для прогнозирования активного ЯК при специфичности 81,8 %) [14]. Отмечена незначительная тенденция к увеличению концентрации неоптерина в кале у пациентов с клинически активным панколитом по сравнению с пациентами с левосторонним колитом [15]. Синтез неоптерина происходит почти исключительно в активированных макрофагах, главным образом под влиянием интерферона, в связи с этим ФНП может повышаться при любой активации врожденного иммунитета с вовлечением кишечника [16]. Об этом свидетельствуют работы, посвященные изучению данного фекального маркера при COVID-19,

обусловленного высвобождением множества цитокинов и хемокинов энтероцитами [17].

Среди сывороточных маркеров только IL-6, IL-17, ФНО- α достоверно коррелировали с величиной баллов по шкале Мейо. Корреляция между этими показателями и САИ также была достоверной, хотя и более слабой. IL-6 является мощным плейотропным цитокином, который, как известно, регулирует Т-клеточную дифференцировку, активацию и устойчивость к апоптозу. В частности, IL-6 способствует накоплению мононуклеарных клеток в местах повреждения, главным образом, за счет продукции MCP-1, ангиопролиферации и антиапоптотической функции [18, 19]. Повышенные концентрации IL-6 в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с активным ЯК, однако корреляция между концентрацией цитокинов и тяжестью заболевания остается спорной [20].

Передача сигналов IL-6 в Т-клетках имеет решающее значение для дифференцировки Th17, которые характеризуются экспрессией рецептора, связанного с секрецией IL-17, — цитокина, обнаруженного повышенным при ЯК [21]. Он является основным эффектором клеток Th17, но также продуцируется другими типами клеток, включая CD8+Т-клетки, нейтрофилы и, возможно, тучные клетки [22]. Генетические исследования указывают на роль клеток IL-17 и Th17 в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний [23, 24]. На сегодняшний день получены данные, подтверждающие участие Th17 в патогенезе ВЗК [18–21]. Высокая экспрессия IL-17 мРНК обнаружена в слизистой оболочке кишечника у пациентов с ВЗК [22]. Точное место IL-17 в патогенезе ЯК остается неясным, поскольку его защитная роль в воспалении кишечника предполагалась на основе Т-клеточнозависимых и Т-клеточно-независимых моделей колита. Вместе с тем, несмотря на неясную роль IL-17 в патогенезе ЯК, его концентрации в сыворотке крови тесно коррелируют с тяжестью заболевания [21]. Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют более высокую диагностическую значимость применения фекальных биомаркеров по сравнению с сывороточными показателями воспаления, а также преимущества фекального кальпротектина по чувствительности и специфичности среди всех изученных нами лабораторных показателей.

Важным результатом нашего исследования явилась выявленная высокая диагностическая значимость степени оптической анизотропии нейтрофильных гранулоцитов, сопоставимая с ФКП (согласно данным дисперсионного анализа (94,5 и 95,3 % для ОА и ФКП соответственно).

Наше исследование продемонстрировало заметное снижение величины анизотропного эффекта в ядрах этих клеток с увеличением тяжести атаки ЯК. Вероятно, это связано с тем, что величина анизотропии отражает структурно-молекулярную упорядоченность хроматина, который является основным носителем генетической информации в клетке [22]. Снижение уровня анизотропии может интерпретироваться как показатель, свидетельствующий о явлениях деспирализации хроматина и диссоциации комплекса ДНК-гистон в ядрах нейтрофильных гранулоцитов [21]. Подобные явления указывают на реструктуризацию хроматина и повышение матричной активности ДНК, а значит, и на увеличение биосинтетической активности этих клеток.

Показатель ПАН, являющийся величиной, обратной уровню анизотропного эффекта, наглядно демонстрирует это явление [20]. Повышенное значение ПАН у больных ЯК, имеющих легкое течение атаки по сравнению с контрольными группами, начиная с 1-й группы, отражает активационную готовность хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов и указывает на наличие патологического процесса. [23].

Снижение уровня анизотропии может интерпретироваться как показатель, свидетельствующий о явлениях деспирализации хроматина и диссоциации комплекса ДНК-гистон в ядрах нейтрофильных гранулоцитов [24]. Подобные явления указывают на реструктуризацию хроматина и повышение матричной активности ДНК, а значит, и на увеличение биосинтетической активности этих клеток, показатель ПАН, являющийся величиной, обратной уровню анизотропного эффекта, наглядно демонстрирует это явление [23, 24]. Повышенное значение ПАН у больных ЯК, имеющих легкое течение атаки по сравнению с контрольными группами, начиная с 1-й группы, отражает активационную готовность хроматина ядер нейтрофильных гранулоцитов и указывает на наличие патологического процесса. Полученные в нашем исследовании достоверные корреляции между выраженностью атаки ЯК и концентрацией цитокинов TNF- α , IL-6, IL-17 согласуются с данными других исследований. TNF α принадлежит основная роль в каскаде провоспалительных цитокинов: повышение экспрессии клеточных и сосудистых молекул адгезии-1, участвующих в миграции лимфоцитов в зону воспаления, активация синтеза простагландинов, лейкотриенов, оксида азота, матричных металлопротеиназ (ММП), пролиферация фибробластов. IL-6 обладает провоспалительной активностью, которой предшествует активация генов-мишеней, участвующих в дифференцировке, выживаемости, апоптозе и пролиферации [4–6,

23]. Эти процессы приводят к интенсивному синтезу цитокинов, а также матричных металлопротеиназ, тем самым способствуя хроническому воспалению и разрушению тканей, что является одной из клинических особенностей ЯК и ВЗК в целом [4–6]. Роль IL-17 была изучена недавно, в ряде исследований, показано, что экспрессия IL17A и IL17F была значительно увеличена в воспаленной слизистой оболочке при ВЗК [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные об особенностях реструктуризации НГ и взаимосвязи степени анизотропии с концентрацией цитокинов объясняются общностью этих явлений на клеточно-молекулярном уровне. Имеющиеся в настоящее время данные о роли биомаркеров нейтрофильного происхождения в диагностике ЯК чрезвычайно обширны и представляют потенциальный научно-практический интерес. Основными проблемами их применения в настоящее время является разнообразие точек отсечения, методик и сроков сбора образцов кала, высокая стоимость выполнения диагностических тестов, что потенциально может быть решено использованием методики определения реструктуризации ядер нейтрофильных гранулоцитов.

Выражение признательности

Выражаем благодарность к. м. н. доценту кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации А.А. Евглевскому за помощь в постановке методики определения анизотропии ядер нейтрофильных гранулоцитов.

Acknowledgments

The authors express their appreciation to A.A. Evglevsky, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University, for assistance in developing a methodology for determining the anisotropy of the nuclei of neutrophilic granulocytes.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол заседания № 67 от 05.10.2018 г. До включения в исследование у всех пациентов

получено письменное информированное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 67 of 05.10.2018. All patients provided a written informed consent prior to enrolment in the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено по инициативе авторов в рамках диссертационного исследования при инструментальном обеспечении гастроэнтеро-

логического отделения и лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

FINANCING SOURCE

The study was initiated by the authors as part of a dissertation research on the facilities provided by the Department of Gastroenterology and Laboratory of Novel Therapeutic Technologies of the Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute, Ministry of Health of Krasnodar Krai.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В., Князев О.В., Барановский А.Ю., Николаева Н.Н., Ткачев А.В. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28 (3): 54–62. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390 (10114): 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)32448-0
3. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., Зайратьянц О.В., Селиванова Л.С. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Архив патологии*. 2017; 79 (3): 3–9. DOI: 10.17116/patol20177933-9
4. Sakuraba A., Nemoto N., Hibi N., Ozaki R., Tokunaga S., Kikuchi O., Minowa S., Mitsui T., Miura M., Saito D., Hayashida M., Miyoshi J., Matsuura M., Yoneyama M., Ohnishi H., Hisamatsu T. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2021; 21 (1): 197. DOI: 10.1186/s12876-021-01788-4
5. Frin A.C., Filippi J., Boschetti G., Flourie B., Drai J., Ferrari P., Hebuterne X., Nancey S. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig. Liver Dis*. 2017; 49 (1): 11–16. DOI: 10.1016/j.dld.2016.09.001
6. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A., Mayr L., Schwärzler J., Reider S., Enrich B., Fritsche G., Wildner S., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Scholl-Bürgi S., Müller T., Moschen A., Adolph T.E., Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2021; 12 (1): e00293. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000293
7. Jangi S., Holmer A.K., Dulai P.S., Boland B.S., Collins A.E., Pham L., Sandborn W.J., Singh S. Risk of Relapse in Patients With Ulcerative Colitis With Persistent Endoscopic Healing: A Durable Treatment Endpoint. *J. Crohns. Colitis*. 2021; 15 (4): 567–574. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa184
8. Langhorst J., Boone J., Lauche R., Rueffer A., Dobos G. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. *J. Crohns. Colitis*. 2016; 10 (7): 786–794. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw044
9. D’Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Norman M., Moortgat L., Geens P., Iwens D., Aerden I., Van Assche G., Van Olmen G., Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2012; 18 (12): 2218–2224. DOI: 10.1002/ibd.22917
10. van Rheenen P.F., Van de Vijver E., Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3369. DOI: 10.1136/bmj.c3369
11. Yamamoto T., Shiraki M., Bamba T., Umegae S., Matsumoto K. Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. *Int. J. Colorectal. Dis*. 2014; 29 (4): 485–491. DOI: 10.1007/s00384-013-1817-3
12. Walker T.R., Land M.L., Kartashov A., Saslowsky T.M., Lyerly D.M., Boone J.H., Rufo P.A. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2007; 44 (4): 414–422. DOI: 10.1097/MPG.0b013e-3180308d8e

13. Gisbert J.P., McNicholl A.G., Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2009; 15 (11): 1746–1754. DOI: 10.1002/ibd.20920
14. Husain N., Tokoro K., Popov J.M., Naides S.J., Kwasny M.J., Buchman A.L. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (3): 246–251. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182582cdb
15. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A., Mayr L., Schwärzler J., Reider S., Enrich B., Fritsche G., Wildner S., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Scholl-Bürgi S., Müller T., Moschen A., Adolph T.E., Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2021; 12 (1): e00293. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000293
16. Козлова И.В., Кудишина М.М., Пахомова А.Л. Биомаркеры воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018; 157 (9): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9
17. Abraham C., Dulai P.S., Vermeire S., Sandborn W.J. Lessons Learned From Trials Targeting Cytokine Pathways in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017; 152 (2): 374–388.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.018
18. Baran P., Hansen S., Waetzig G.H., Akbarzadeh M., Lamertz L., Huber H.J., Ahmadian M.R., Moll J.M., Scheller J. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6 soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6:sIL-6R:sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. *J Biol Chem.* 2018 May 4; 293 (18): 6762–6775. DOI: 10.1074/jbc.RA117.001163
19. Sollberger G., Tilley D.O., Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization. *Dev. Cell.* 2018; 44 (5): 542–553. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.01.019
20. Malech H.L., DeLeo F.R., Quinn M.T. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods. Mol. Biol.* 2020; 2087: 3–10. DOI: 10.1007/978-1-0716-0154-9_1
21. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1813 (5): 878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
22. Hohenberger M., Cardwell L.A., Oussedik E., Feldman S.R. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J. Dermatolog. Treat.* 2018; 29 (1): 13–18. DOI: 10.1080/09546634.2017.1329511
23. Zhang D., Chen G., Manwani D., Mortha A., Xu C., Faith J.J., Burk R.D., Kunisaki Y., Jang J.E., Scheiermann C., Merad M., Frenette P.S. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature.* 2015; 525 (7570): 528–532. DOI: 10.1038/nature15367
24. Zhao L., Whiteaker J.R., Pope M.E., Kuhn E., Jackson A., Anderson N.L., Pearson T.W., Carr S.A., Paulovich A.G. Quantification of proteins using peptide immunoaffinity enrichment coupled with mass spectrometry. *J. Vis. Exp.* 2011; (53): 2812. DOI: 10.3791/2812

REFERENCES

1. Khalif L.I., Shapina M.V., Golovenko A.O., Belousova Yu.A., Chashkova Y.Yu., Lakhin A.V., Knyazev O.V., Baranovsky A.Yu., Nikolayeva N.N., Tkachev A.V. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based one-stage observational study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28 (3): 54–62 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
2. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E., Tang W., Benchimol E.I., Panaccione R., Ghosh S., Wu J.C.Y., Chan F.K.L., Sung J.J.Y., Kaplan G.G. World-wide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017; 390 (10114): 2769–2778. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17)32448-0
3. Tertychny A.S., Akhrieva Kh.M., Maev I.V., Zairat'yants O.V., Selivanova L.S. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhiv Patologii.* 2017; 79 (3): 3–9 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/patol20177933-9
4. Sakuraba A., Nemoto N., Hibi N., Ozaki R., Tokunaga S., Kikuchi O., Minowa S., Mitsui T., Miura M., Saito D., Hayashida M., Miyoshi J., Matsuura M., Yoneyama M., Ohnishi H., Hisamatsu T. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21 (1): 197. DOI: 10.1186/s12876-021-01788-4
5. Frin A.C., Filippi J., Boschetti G., Flourie B., Drai J., Ferrari P., Hebuterne X., Nancey S. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig. Liver Dis.* 2017; 49 (1): 11–16. DOI: 10.1016/j.dld.2016.09.001
6. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A., Mayr L., Schwärzler J., Reider S., Enrich B., Fritsche G., Wildner S., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Scholl-Bürgi S., Müller T., Moschen A., Adolph T.E., Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2021; 12 (1): e00293. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000293
7. Jangi S., Holmer A.K., Dulai P.S., Boland B.S., Collins A.E., Pham L., Sandborn W.J., Singh S. Risk of Relapse in Patients With Ulcerative Colitis With Persistent Endoscopic Healing: A Durable Treatment Endpoint. *J. Crohns. Colitis.* 2021; 15 (4): 567–574. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa184

8. Langhorst J., Boone J., Lauche R., Rueffer A., Dobbos G. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. *J. Crohns. Colitis*. 2016; 10 (7): 786–794 . DOI: 10 .1093/cco-jcc/ijw044
9. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Norman M., Moortgat L., Geens P., Iwens D., Aerden I., Van Assche G., Van Olmen G., Rutgeerts P. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2012; 18 (12): 2218–2224 . DOI: 10 .1002/ibd.22917
10. van Rheeën P.F., Van de Vijver E., Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3369 . DOI: 10 .1136/bmj.c3369
11. Yamamoto T., Shiraki M., Bamba T., Umegae S., Matsumoto K. Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2014; 29 (4): 485–491 . DOI: 10 .1007/s00384-013-1817-3
12. Walker T.R., Land M.L., Kartashov A., Saslowsky T.M., Lysterly D.M., Boone J.H., Rufo P.A. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 44 (4): 414–422 . DOI: 10 .1097/MPG.0b013e3180308d8e
13. Gisbert J.P., McNicholl A.G., Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2009; 15 (11): 1746–1754 . DOI: 10 .1002/ibd.20920
14. Husain N., Tokoro K., Popov J.M., Naides S.J., Kwasny M.J., Buchman A.L. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (3): 246–251 . DOI: 10 .1097/MCG.0b013e3182582cdb
15. Grabherr F., Effenberger M., Pedrini A., Mayr L., Schwärzler J., Reider S., Enrich B., Fritsche G., Wildner S., Bellmann-Weiler R., Weiss G., Scholl-Bürgi S., Müller T., Moschen A., Adolph T.E., Tilg H. Increased Fecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19 . *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2021; 12 (1): e00293 . DOI: 10 .14309/ctg.0000000000000293
16. Kudishina M.M., Kozlova I.V., Pahomova A.L. biomarkers of the inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;157 (9): 4–9 (In Russ., English abstract). DOI: 10 .31146/1682-8658-ecg-157-9-4-9
17. Abraham C., Dulai P.S., Vermeire S., Sandborn W.J. Lessons Learned From Trials Targeting Cytokine Pathways in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152 (2): 374–388 .e4 . DOI: 10 .1053/j.gastro.2016 .10 .018
18. Baran P., Hansen S., Waetzig G.H., Akbarzadeh M., Lamertz L., Huber H.J., Ahmadian M.R., Moll J.M., Scheller J. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6-soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6·sIL-6R·sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. *J Biol Chem*. 2018 May 4; 293 (18): 6762–6775 . DOI: 10 .1074/jbc.RA117 .001163
19. Sollberger G., Tilley D.O., Zychlinsky A. Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization. *Dev. Cell*. 2018; 44 (5): 542–553. DOI: 10 .1016/j.devcel.2018 .01 .019
20. Malech H.L., DeLeo F.R., Quinn M.T. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods. Mol. Biol.* 2020; 2087: 3–10 . DOI: 10 .1007/978-1-0716-0154-9_1
21. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 . *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1813 (5): 878–888 . DOI: 10 .1016/j.bbamcr.2011 .01 .034
22. Hohenberger M., Cardwell L.A., Oussedik E., Feldman S.R. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J. Dermatolog. Treat.* 2018; 29 (1): 13–18 . DOI: 10 .1080/09546634 .2017 .1329511
23. Zhang D., Chen G., Manwani D., Mortha A., Xu C., Faith J.J., Burk R.D., Kunisaki Y., Jang J.E., Scheiermann C., Merad M., Frenette P.S. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature*. 2015; 525 (7570): 528–532 . DOI: 10 .1038/nature15367
24. Zhao L., Whiteaker J.R., Pope M.E., Kuhn E., Jackson A., Anderson N.L., Pearson T.W., Carr S.A., Paulovich A.G. Quantification of proteins using peptide immunoaffinity enrichment coupled with mass spectrometry. *J. Vis. Exp.* 2011; (53): 2812 . DOI: 10 .3791/2812

ВКЛАД АВТОРОВ

Болотова Е. В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с вне-

сением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Юмукян К. А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение статьи — предоставление пациентов для анализа.

Дудникова А. В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Гилевич И. В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Ресурсное обеспечение статьи — предоставление материалов, реактивов и оборудования для проведения анализов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS**Bolotova E.V.**

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Yumukyan K.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of research — provision of patients for analyses.

Dudnikova A.V.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Gilevich I.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Resource support of research — provision of materials, reagents and equipment for analyses.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Болотова Елена Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Юмукян Кнара Андраниковна — аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-9825-7610>

Дудникова Анна Валерьевна* — кандидат медицинских наук, врач-терапевт высшей квалификационной категории консультативно-диагностического отделения клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: avdudnikova@yandex.ru; тел. +7 (918) 673-32-23;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Гилевич Ирина Валериевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Elena V. Bolotova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Vocational and Postgraduate Training, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Knara A. Yumukyan — Postgraduate Student, Chair of Therapy No. 1, Faculty of Advanced Vocational and Postgraduate Training, Kuban State Medical University; Physician (gastroenterology), Department of Gastroenterology, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0001-9825-7610>

Anna V. Dudnikova* — Cand. Sci. (Med.), Physician (primary care, higher category), Diagnostic and Counselling Unit, Kuban State Medical University Clinic.

Contact information: e-mail: avdudnikova@yandex.ru; tel. +7 (918) 673-32-23;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Irina V. Gilevich — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Novel Therapeutic Technologies, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 Research Institute.

<https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author