

Биомаркеры в диагностике ВЗК: вчера, сегодня, завтра

Г. Р. Бикбавова, М. А. Ливзан, Д. Г. Новиков

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Диагностика, определение степени активности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и прогнозирование ответа на терапию основывается на комплексном подходе, включающем клинические, лабораторные, эндоскопические и гистологические методы исследования. Возможность использования лабораторных биомаркеров язвенного колита (ЯК) в практической деятельности, характеризуется большим потенциалом для решения таких задач, как ранняя диагностика заболевания, мониторинг течения и прогнозирование ответа на терапию. Комитет по выбору терапевтических мишеней при ВЗК (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease, STRIDE) рекомендует использовать таргетные стратегии лечения ЯК с позиций индивидуальных потребностей пациента. Восстановление кишечной проницаемости будет играть важную роль в лечении ВЗК. Известно, что нарушение проницаемости кишечника ассоциировано с изменением содержания зонулина в сыворотке крови и в кале. В настоящее время большинство методов исследования проницаемости слизисто-эпителиального барьера применяется только в научных целях. В обзоре освещается современный взгляд на возможность использования в практической деятельности существующих биомаркеров в диагностике ЯК. Представлены результаты пилотного исследования, в котором у больных с диагностированным ЯК определялся уровень зонулина в кале.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, биомаркеры, зонулин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Публикация подготовлена в ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России за счет финансирования по гранту Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Biomarkers in diagnosis of IBD: yesterday, today, tomorrow

G. R. Bikbavova, M. A. Livzan, D. G. Novikov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

SUMMARY

Diagnosis, determination of the degree of activity of inflammatory bowel diseases (IBD) and prediction of the response to therapy is based on a comprehensive approach, including clinical, laboratory, endoscopic and histological methods of research. The possibility of using laboratory biomarkers of ulcerative colitis (UC) in practice is characterized by a great potential for solving such problems as early diagnosis of the disease, monitoring the course and predicting the response to therapy. The Committee on Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) recommends the use of targeted strategies for the treatment of UC from the perspective of the individual needs of the patient. Restoring intestinal permeability will play an important role in the treatment of IBD. It is known that a violation of intestinal permeability is associated with changes in the content of zonulin in the blood serum and in the feces. Currently, most methods of studying the permeability of the mucosal-epithelial barrier are used only for scientific purposes. The review highlights the current view on the possibility of using existing biomarkers in the diagnosis of UC in practice. The results of a pilot study in which the level of zonulin in the feces was determined in patients with diagnosed UC are presented.

KEY WORDS: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, biomarkers, zonulin.

CONFLICT OF INTEREST. The publication was prepared at the Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia with funding from a grant from the President of the Russian Federation for state support of leading scientific schools (NSH-2558.2020.7) (agreement No. 075-15-2020-036 of March 17, 2020) 'Development of technology for health preservation of a comorbid gastroenterological patient based on adherence control'.

Введение

Диагностика язвенного колита (ЯК) начинается с анализа жалоб больного, анамнестических сведений, физического обследования, лабораторных тестов [1]. Эндоскопическая оценка состояния слизистой оболочки толстой кишки с гистологическим исследованием биоптатов играет ключевую роль в установлении диагноза. Гетерогенность клинических проявлений, неспецифичность симптомов, а также многообразие внекишечных проявлений ЯК нередко приводят к позднему установлению диагноза и влекут за собой несвоевременное оказание необходимого объема лечебной помощи [2]. Помимо этого, клинические проявления у 10–15 % больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) не соответствуют критериям диагноза ЯК или болезни Крона (БК). Эти случаи квалифицируются как недифференцированный колит [3, 4]. Лабораторные исследования в диагностике ВЗК выполняют

вспомогательную роль, их используют с целью проведения дифференциального диагноза с функциональной и инфекционной патологией, а также оценки активности заболевания, своевременного выявления анемии, эндотоксемии и синдрома мальабсорбции. Такие рутинные тесты, как уровень СОЭ, гемоглобина, лейкоцитов, изменения в лейкоцитарной формуле, а также С-реактивный белок (СРБ), несмотря на свою неспецифичность, отражают выраженность воспаления и позволяют контролировать состояние пациента, прогнозировать ответ на терапию [5, 6]. Однако СРБ является неспецифическим воспалительным маркером и часто может повышаться в других ситуациях, например при наличии бактериальной инфекции. Кроме того, некоторые пациенты с активным заболеванием могут иметь нормальный уровень СРБ [7]. К известным индексам эффективности терапии относится оксфордский индекс: если на 3-й день гормональной терапии частота

стула превышает 8 раз в сутки или составляет от 3 до 8 раз в сутки и при этом величина С-реактивного белка (СРБ) более 45 мг/л, вероятность колэктомии достигает 85 % [8].

Диагностические и прогностические биомаркеры ЯК

Нейтрофилы, активируемые антигенными стимулами (инфекция, травма, токсины), продуцируют протеолитические ферменты (лейкоцитарная эластаза) и белки, обладающие антибактериальной активностью (кальпротектин, лактоферрин).

Кальпротектин – это белок цитозоля, связывающий кальций и цинк, который продуцируется полиморфноядерными нейтрофилами. Установлена значимая роль кальпротектина как маркера нейтрофильного воспаления при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кальпротектин выделяется в большом количестве с калом при повреждении слизистой оболочки кишечника, является маркером активности лейкоцитов и воспаления в ЖКТ. На сегодняшний день фекальный кальпротектин считается лучшим лабораторным биомаркером воспаления в кишечнике, поскольку является наиболее точным недорогим неинвазивным тестом, позволяющим отобрать пациентов для проведения дополнительного радиологического и (или) эндоскопического исследования. Содержание данного маркера коррелирует с гистологической и эндоскопической оценкой активности ВЗК [9, 10]. Комитет по выбору терапевтических мишеней при ВЗК (STRIDE) рекомендовал использовать фекальный кальпротектин (ФК) и СРБ для мониторинга ответа, однако до недавнего времени не было единого мнения о том, как использовать эти маркеры для корректировки терапии [11].

Heida *et al.* в метаанализе показали, что дважды повышенный ФК предсказывают рецидив заболевания в течение следующих 2–3 месяцев [12].

Лактоферрин – гликопротеин, который синтезируется нейтрофилами, мононуклеарными фагоцитами и эпителиальными клетками. Важной особенностью лактоферрина является устойчивость к действию протеолитических ферментов, что позволяет ему проходить через ЖКТ в неизменном виде. Его функция состоит в ингибировании роста бактерий через повреждение клеточной мембраны бактерии, уменьшении биодоступности железа. При развитии воспалительной реакции в желудочно-кишечном тракте нейтрофилы и фагоцитирующие клетки мигрируют в очаг воспаления и выделяют гранулы, содержащие лактоферрин. Таким образом, уровень фекального лактоферрина увеличивается при инфильтрации кишечника нейтрофилами, он стабилен в кале в течение 5 дней, его определение осуществляется иммунохимическими методами [13]. Как и в случае с фекальным кальпротектином, лактоферрин используется в дифференциальном диагнозе между воспалительными и функциональными заболеваниями кишечника, поскольку обладает высокой чувствительностью и специфичностью [14].

При воздействии повреждающих факторов клетки слизистой оболочки тонкой кишки экспрессируют **белок, связывающий жирные кислоты** (intestinal fatty acid binding protein, I-FABP). Это специфический для кишечника белок, связывающий длинноцепочечные жирные кислоты, желчные

кислоты и ретиноиды. I-FABP продуцируется только зрелыми энтероцитами тонкой кишки, поэтому его можно считать специфическим маркером поражения и некроза энтероцитов. I-FABP составляет 1–2 % общего содержания белков в цитозоле энтероцитов [15]. На сегодняшний день предлагается использовать его определение в диагностике БК [16], целиакии [17], острой ишемии тонкой кишки [18] и в качестве биомаркера повреждения интестинального барьера у больных с различными заболеваниями кожи, например, псориазом, атопическим дерматитом в рамках концепции «ось „кишка – кожа“» [19].

Одним из маркеров клеточного иммунного ответа, обладающих высокой чувствительностью, является **неоптерин**. Исследование концентрации неоптерина возможно в крови, моче, кале. Определение уровня неоптерина в сыворотке крови используется для оценки клинической активности ВЗК [20]. 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) [21].

В дифференциальной диагностике ВЗК большое значение имеют биомаркеры, указывающие на их аутоиммунную основу. Известно, что у больных ВЗК выявляются повышенные титры антител к **перинуклеарным нейтрофильным антигенам** (pANCA) и **манановому полисахариду клеточной стенки *Saccharomyces cerevisiae*** (ASCA) [22]. В отечественном исследовании [23] продемонстрировано, что у больных гормонозависимой и (или) гормонорезистентной формой ЯК значимо чаще выявлялся диагностический титр ANCA. Обнаружена ассоциация положительного титра ANCA с часто рецидивирующим течением ЯК. В другом исследовании выявлена прямая корреляция между диагностическим титром ANCA с потребностью в азатиоприне [24] и более высоким риском колэктомии [25] у больных ЯК. В исследовании Van Assche G. продемонстрировано, что pANCA-позитивный статус больных демонстрирует вероятность в потребности назначения инфликсимаба в раннем периоде заболевания [26]. ASCA обнаруживаются у 39–69 % пациентов с БК и у 5–15 % с ЯК [27].

Одним из методов неинвазивной диагностики кровотечений ЖКТ является определение **гемоглобина и трансферрина в кале**. Иммунохроматографический метод определения скрытой кровопотери (гемоглобин и трансферрин в кале) по сравнению с бензидиновой пробой и тестом с гваяковой смолой исключает возможность ложноположительных результатов исследования и позволяет ориентировочно определить локализацию источника кровопотери в ЖКТ. Одновременное тестирование трех биомаркеров (кальпротектина, трансферрина, гемоглобина) повышает чувствительность неинвазивной диагностики при органической патологии кишечника до 94 %, а при обострении ВЗК до 100 % [28].

Зонулин – биомаркер кишечной проницаемости

До недавнего времени считалось, что слой пристеночной слизи и эпителиоцитов – это непроницаемый компартмент, который обеспечивает герметичный барьер от внутрипросветного содержимого. Но эта теория была опровергнута

с момента открытия плотных соединений (tight junctions, TJs), которые закрывают парацеллюлярное (околоклеточное) пространство и регулируют поток ионов воды и малых молекул [29]. TJs состоят из двух типов белков – трансмембранные белки, к которым относятся окклюдин и клаудины, а также трицеллюлин, молекулы адгезии соединений (JAMs) и периферические мембранные белки апикальной части клеток zonula occludens (ZO-1, ZO-2 и ZO-3). Некоторые белки TJs обладают свойствами повышенной барьерной пропускной способности, другие образуют селективные по размеру и (или) заряду каналы и поры [30]. Дисфункция TJs приводит к нарушению целостности кишечного барьера [31]. Строение плотных контактов и внутриклеточные сигнальные события подробно изучены, но об их патофизиологической регуляции известно мало. Оценка барьерной функции кишечника возможна при использовании гистологических исследований и сканирующей электронной микроскопии [32]. Большинство используемых методов связаны с инвазивной процедурой колоноскопии. Использование неинвазивных маркеров, которые позволяют оценить состояние кишечного барьера, целостность эпителия, станет полезным инструментом в прогнозировании течения ЯК и оценке эффективности терапии.

Открытие токсина zonula occludens (zonula occludens toxin, Zot) – энтеротоксина, экспрессируемого токсигенными штаммами *Vibrio cholerae*, который быстро и обратимо открывает плотные межклеточные контакты, расширило понимание сложных механизмов, регулирующих проницаемость кишечника. Комбинация аффинноочищенных anti-Zot-антител позволила идентифицировать гомолог Zot кишечника человека [33]. Это произошло в 2000 году в медицинской школе Мэрилэндского университета, когда группа ученых под руководством д-ра Алессии Фазано исследовала механизмы возникновения диареи у больных холерой. Они обнаружили, что рекомбинантный зонулин приводит к «разборке» плотных межклеточных контактов и демонстрирует повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки при тестировании *ex vivo*. Повышенная проницаемость сохранялась в течение 24 часов после воздействия зонулина и возвращалась к исходному уровню через 48 часов [34]. Зонулин – это белок массой 47 кДа, относится к семейству белков гаптоглобина и является предшественником гаптоглобина-2. Количественно определять его значения возможно как в крови, так и в фекалиях серологическим методом. Исследование зонулина, как правило, ассоциируется с выяснением, есть ли синдром «дырявой кишки» и повышенная проницаемость эпителия у обследуемого человека. Изначально Алессия Фазано с коллегами выявили повышение уровня сывороточного зонулина при глютенной энтеропатии, нецелиакичной чувствительности к глютену, сахарном диабете 1 типа [35] по сравнению со здоровой группой контроля. Далее стали появляться сведения об изменении значений зонулина при аутоиммунной патологии [36, 37] и функциональных заболеваниях ЖКТ [38]. Однако в исследовании М. Аjamian с соавт. [39] продемонстрировано, что зонулин в сыворотке не является надежным маркером повышенной кишечной проницаемости у обследуемых лиц, поскольку эти методики не обнаружи-

вают фактического белка в виде прегаптоглобина-2. Ряд исследований демонстрируют, что повышенная кишечная проницаемость играет ключевую роль в патогенезе ВЗК [40, 41]. У клинически бессимптомных пациентов с БК повышенная кишечная проницаемость предшествовала клиническому рецидиву на 1 год, что позволяет предположить, что дефект проницаемости является предиктором новой атаки БК [42]. Гипотеза о том, что аномальная барьерная функция кишечника генетически детерминирована, дополнительно подтверждается наблюдением, что у здоровых родственников первой степени родства больных БК имеется повышенная проницаемость кишечника [41].

В одном из исследований [44] у больных ЯК как в активную фазу заболевания, так и в его ремиссию отмечались повышенная экспрессия клаудина-2, снижение экспрессии окклюдина и ZO-1 по сравнению со здоровой группой контроля. Экспрессия ZO-1 была значимо выше у больных ЯК в стадии ремиссии по сравнению с больными в активной фазе заболевания. При этом экспрессия ZO-1 и окклюдина имела отрицательную корреляцию с С-реактивным белком и СОЭ.

В исследовании, проведенном в Китае в 2010–2011 годах [45], продемонстрировано значимое повышение уровня окклюдина ($7,20 \pm 1,55$ и $1,60 \pm 0,55$) и зонулина ($6,60 \pm 1,26$ и $1,40 \pm 0,55$) у больных ЯК в конце полугодового курса лечения месалазином. Таким образом, выдвигается гипотеза о потере барьерной функции кишечника у больных ЯК, и зонулин является центральным фактором в этом процессе, разрушает и (или) снижает экспрессию TJs, повышает проницаемость кишечника, индуцирует Т-клеточное воспаление слизистой оболочки и контролирует трансмиграцию иммунных клеток, регулирует барьерную функцию кишечника.

Нами проведено пилотное исследование для оценки содержания фекального зонулина у больных ЯК, которые были обследованы и находились под наблюдением в гастроэнтерологическом отделении БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» с января по апрель 2020 года и в амбулаторной клинике «Академический центр лабораторной диагностики» Омского государственного медицинского университета (ОмГМУ) с мая по декабрь 2020 года. Пациенты были приглашены присоединиться к проспективному исследованию и дали добровольное информированное согласие, после чего были включены в исследование. Критерии включения: возраст старше 18 лет с диагностированным ЯК. Диагноз устанавливался на основании клинических проявлений, характерных эндоскопических и гистологических изменений толстой кишки согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению ЯК [46]. Критерии исключения: беременность, тяжелая сопутствующая патология. Во время проведения планового визита был собран анамнез, включающий данные о возрасте, поле, вредных привычках, продолжительности и активности заболевания, предшествующей и настоящей терапии, и проведен осмотр (в том числе измерение роста, массы тела). Взвешивание и измерение роста проводились медицинским

персоналом БУЗОО «ОКБ» и АЦЛД ОмГМУ на сертифицированном ростомере и весах. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса (кг) / вес (м^2). Протокол исследования соответствовал Хельсинской декларации.

Группу обследованных составили 19 больных ЯК (7 мужчин, 12 женщин) в возрасте от 22 до 62 лет. Медиана возраста на момент проведения исследования составила 35,5 года (32–44 года – 1-й и 3-й квартили соответственно). Образцы стула для определения зонулина были собраны у всех пациентов в одноразовые стерильные контейнеры и хранились при температуре -70°C до момента исследования. При взятии образцов биоматериала руководствовались актуальными требованиями, предъявляемыми к обеспечению преаналитического этапа лабораторных исследований (ГОСТ Р 53079.4–2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила ведения преаналитического этапа»). Исследование проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМУ. Сотрудники лаборатории, проводившие анализ, не были информированы о диагнозе больных и деталях клинической картины заболевания. Содержание зонулина в кале оценивали методом иммуноферментного анализа. Пробоподготовка образцов кала из собранной коллекции для исследования выполнялась с помощью системы Stool preparation system SAS (Immundiagnostik, Германия). Для исследования была использована тест-система IDK Zonulin ELISA (Immundiagnostik, Германия). Исследование выполнено в соответствии с рекомендациями производителя, его результат был зарегистрирован на планшетном фотометре iMark (Bio-Rad, США).

Статистические методы исследования: для описания количественных показателей в исследуемых группах использовались значения медианы, 1-й и 3-й квартили – Me (Q1; Q3). Сравнение количественных показателей в исследуемой группе проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Предельный уровень ошибки для определения значимости различий определялся как $p < 0,050$. Коэффициент корреляции Спирмена использовался для оценки связи между исследуемыми величинами.

В ходе исследования выявлено, что уровень фекального зонулина значимо выше у мужчин, больных ЯК. Медианное значение составило 113,3 против 53,9 нг/мл у женщин ($p = 0,008$) (рис. 1).

Выявлено, что уровень фекального зонулина значимо выше у больных ЯК с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 ($p = 0,040$) (рис. 2).

У больных ЯК с отягощенным наследственным анамнезом по аутоиммунной патологии (сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит и др.) у родственников первой степени родства значения фекального зонулина значимо выше, чем в группе больных ЯК без отягощенного наследственного анамнеза ($p < 0,050$).

Мы не выявили значимой корреляции между значением фекального зонулина и степенью активности ЯК ($p = 0,450$).

Результаты пилотного исследования являются предварительными и, несомненно, требуют дальнейшего накопления материала, а также поиска новых критериев диагностики, прогноза и оценки эффективности проводимого лечения больных ЯК.

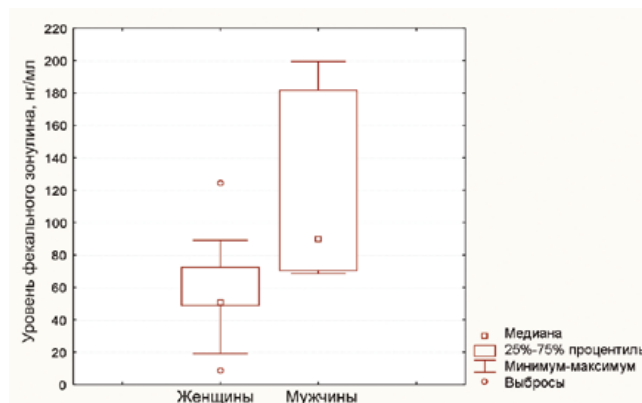


Рисунок 1. Уровень фекального зонулина у мужчин и женщин, больных язвенным колитом.

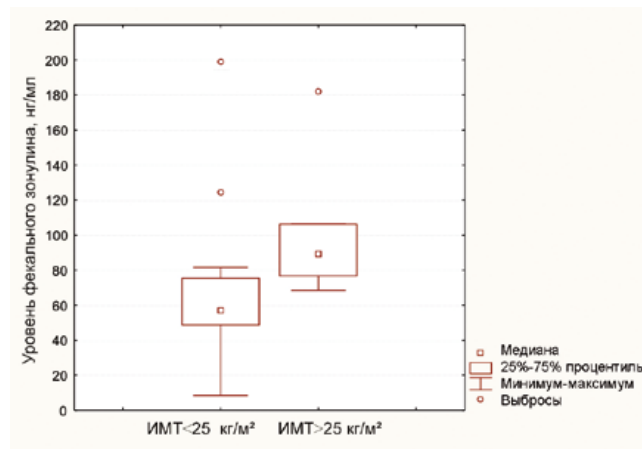


Рисунок 2. Уровень фекального зонулина у больных язвенным колитом, имеющих различный индекс массы тела.

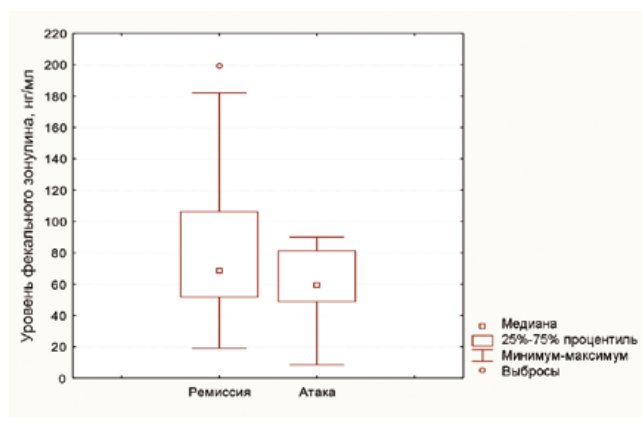


Рисунок 3. Уровень фекального зонулина у больных язвенным колитом, имеющих различную степень активности заболевания.

Заключение

В последние годы появляются новые информативные лабораторные биомаркеры ЯК, которые способствуют проведению дифференциального диагноза с функциональной патологией, дают представление об активности воспаления, позволяют оценить проницаемость кишечника. Большое количество биомаркеров ЯК остаются только на страницах научных статей, и лишь их небольшое количество находят реальное клиническое применение. Интерес к состоянию кишечной проницаемости в патогенезе ЯК возрастает. Исследования в этом направлении с последующей разработкой

эффективных высоковалидных диагностических панелей биомаркеров ВЗК позволит своевременно диагностировать, эффективно лечить, контролировать состояние пациента. Оценка состояния кишечного эпителиального барьера станет важным диагностическим критерием для контроля над течением заболевания и эффективностью лечения.

Список литературы / References

1. Ливзан М.А., Макейкина М.А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения. Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010; 2: С. 60–65.
Livzan M.A., Makeyina M.A. Inflammatory bowel disease: modern aspects of diagnosis and treatment. Gastroenterology. Supplement to Consilium Medicum magazine. 2010; 2: pp. 60–65.
2. Ливзан М.А. Болевой синдром в гастроэнтерологии – алгоритм терапии. Медицинский совет. 2010; 3–4: 68.
Livzan M.A. Pain syndrome in gastroenterology – therapy algorithm. Medical Advice. 2010; 3–4: 68.
3. Vatn M.N., Sandvik A.K. Inflammatory bowel disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2015; 50 (6): 748–762.
4. Bager P. Anemia in inflammatory bowel diseases is much more than levels of hemoglobin. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2015; 24 (2): 145–146.
5. Norouzina M., Chaleshi V., Alizadeh A.H.M., Zali M.R. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. 2017; 10 (3): 155–167.
6. Andoh A., Tsujikawa T., Hata K. Elevated circulating platelet-derived microparticles in patients with active inflammatory bowel disease. The American Journal of Gastroenterology. 2005; 100 (9): 2042–2048.
7. Florin T.H., Paterson E.W., Fowler E.V. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. Scand J Gastroenterol. 2006; 41 (3): 306–311.
8. Travis S.P.L., Farrant J.M., Ricketts C. et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut. 1996; 38: 905–910.
9. Долгих Т.И. Фекальный кальпротектин – неинвазивный биомаркер воспалительного процесса кишечника. Поликлиника. Спецвыпуск Лаборатория. 2013; 2: 44–46.
Dolgikh T.I. Fecal calprotectin is a non-invasive biomarker of inflammatory bowel disease. Polyclinic. Special Issue Laboratory. 2013; 2: 44–46.
10. Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2015; 87 (2): 30–33.
Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., Lyalyukova E.A. Concentration of fecal calprotectin in the differential diagnosis of intestinal diseases. Therapeutic archive. 2015; 87 (2): 30–33.
11. Colombel J.F., Panaccione R., Bossuyt P. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet. 2018; 390 (10114): 2779–2789.
12. Heida A., Park K.T., van Rheenen P.F. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. Inflamm Bowel Dis. 2017; 23 (6): 894–902.
13. 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; (8): 114–121.
14. Mosli M.H., Zou G., Garg S.K. et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. The American Journal of Gastroenterology. 2015; 110 (6): 802–819.
15. Fakhray M., Negruj R., Mooranian A., Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. Journal of Inflammation Research. 2014; 7: 113–120.
16. Sarkaya M., Ergül B., Doğan Z., Filik L. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Promising Test for Crohn's Disease: A Preliminary Study. Clinical Laboratory. 2015; 61 (1–2): 87–91.
17. Adriaanse M.P.M., Mubarak A., Riedl R.G. et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children: a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. Scientific Reports. 2017; 7 (1): 8671.
18. Oakley S.P., Portek I., Szomor Z. et al. Arthroscopy potential "gold standard" for the diagnosis of the chondropathy of early osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2005; 13 (5): 368–378.
19. Sikora M., Albert S., Chrabaszcz M. et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein, a Biomarker of Intestinal Barrier, is Associated with Severity of Psoriasis. J. Clin. Med. 2019; 8 (7): 1021.
20. Fengming Y., Jianbing W. Biomarkers of inflammatory bowel disease. Disease Markers. 2014; 2014: 710915.

Сведения об авторах

Бикбавова Галия Равильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, эндокринологии. E-mail: galya1976@mail.ru.
<https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии. E-mail: mlivzan@yandex.ru.
<https://orcid.org/0000-0001-6581-7017>

Новиков Дмитрий Георгиевич, к.м.н., доцент, зав. ЦНИА, директор научно-образовательного центра. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Омск

Автор для переписки: Бикбавова Галия Равильевна. E-mail: galya1976@mail.ru

Для цитирования: Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Новиков Д.Г. Биомаркеры в диагностике ВЗК: вчера, сегодня, завтра. Медицинский алфавит. 2021; (6): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-14-18>

21. 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; 19 (5): 1043–1052.
22. Совакин В.И., Бикбавова Г.Р., Емельянова Ю.А. Современный взгляд на патогенез и лабораторную диагностику язвенного колита (Обзор литературы). Архив внутренней медицины. 2017; 7 (4): 252–259.
Sovalkin V.I., Bikkavova G.R., Emelyanova Yu.A. Modern view of the pathogenesis and laboratory diagnosis of ulcerative colitis (Literature review). Archive of Internal Medicine. 2017; 7 (4): 252–259.
23. Харитонов А.Г., Кондрашина Э.А., Барановский А.Ю. и др. Клинико-иммунологически особенности различных вариантов течения язвенного колита. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 3: 22–26.
Kharitonov A.G., Kondrashina E.A., Baranovskiy A. Yu. and other Clinical and immunological features of various variants of the course of ulcerative colitis. Clinical laboratory diagnostics. 2013; 3: 22–26.
24. Solberg I.C., Lygren I., Cvanarova M. et al. Predictive value of serologic markers in a population-based Norwegian cohort with inflammatory bowel disease. Inflamm. bowel dis. 2009; 15 (3): 406–414.
25. Vergara T., Cofré P., Cifuentes S. et al. Presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) among patients with ulcerative colitis. Rev. med. chil. 2006; 134 (8): 960–964.
26. Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. Infliximab therapy for patients with inflammatory bowel disease: 10 years on. Eur. J. Pharmacol. 2009; 623 Suppl 1: 17–25.
27. Vermeire S., Van Assche G., Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflamm. Bowel. Dis. 2004; 10 (5): 661–665.
28. Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Нечаева Г.И., Осипенко М.Ф., Долгих Т.И. Фекальные лабораторные тесты в комплексной диагностике заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 115 (3): 34–38.
Livzan M.A., Lyalyukova E.A., Nechaeva G.I., Osipenko M.F., Dolgikh T.I. Fecal laboratory tests in the complex diagnosis of intestinal diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2015; 115 (3): 34–38.
29. Wada M., Tamura A., Takahashi N., Tsukita S. Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na⁺ flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. Gastroenterology. 2013; 144 (2): 369–380.
30. Krug S.M., Schulze J.D., Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. Semin Cell Dev Biol. 2014; 36: 166–176.
31. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. Biochim Biophys Acta. 2008; 1778 (3): 660–669.
32. Rasmussen D.N., Karstensen J.G., Riis LB. Confocal laser endomicroscopy in inflammatory bowel disease – A systematic review. J Crohn's Colitis. 2015; 9: 1152–1159.
33. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. Physiol Rev. 2011; 91 (1): 151–75.
34. Edelblum K.L., Turner J.R. The tight junction in inflammatory disease: Communication breakdown. Curr Opin Pharmacol. 2009; 9 (6): 715–720.
35. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. Ann NY Acad Sci. 2012; 1258 (1): 25–33.
36. Tajik N., Frech M., Schulz O. et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. Nature Communications. 2020; 11 (1): 1995.
37. Caviglia G.P., Dughera F., Ribaldone D.G. et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. Minerva Medica. 2019; 110 (2): 95–100.
38. Talley N.J., Holtmann G.J., Jones M. et al. Zonulin in serum as a biomarker fails to identify the IBS, functional dyspepsia and non-coeliac wheat sensitivity. Gut 2020; 69 (9): 1–3.
39. Ajamian M., Steer D., Rosella G., Gibson P.R. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. PLoSOne. 2019; 14 (1): e0210728.
40. Weber C.R., Turner J.R. Inflammatory bowel disease: is it really just another break in the wall? Gut. 2007; 56 (1): 6–8.
41. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2007; 448 (7152): 427–434.
42. Turner J.R. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. Am J Pathol. 2006; 169 (6): 1901–1909.
43. Tan Y., Guan Y., Sun Y., Zheng C. Correlation of Intestinal Mucosal Healing and Tight Junction Protein Expression in Ulcerative Colitis Patients. Am J Med Sci. 2019; 357 (3): 195–204.
44. Jiang Z., Zhang Z., Kong C. et al. Effect of mesalazine on expressions of intestinal tight junction proteins in ulcerative colitis. Chinese Journal of Gastroenterology. 2013; 18 (8): 462–464.
45. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. Koloproktologia. 2017; 1: 6–30.

Статья поступила / Received 05.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 19.03.2021
Принята в печать / Accepted 22.03.2021

About authors

Bikkavova Galiya R. E-mail: galya1976@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

Livzan Mariya A. E-mail: mlivzan@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6581-7017>

Novikov Dmitriy G. E-mail: novikov.dm.omsk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Corresponding author: Galiya R. Bikkavova. E-mail: galya1976@mail.ru

For citation: Bikkavova G.R., Livzan M.A., Novikov D.G. Biomarkers in diagnosis of IBD: yesterday, today, tomorrow. Medical alphabet. 2021; (6): 14–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-14-18>

