

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Долгих Т.И.¹, Левашова О.А.¹, Долгих В.Т.², Сысоева А.С.¹

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ, 440060, Пенза, Россия;

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», 107031, Москва, Россия

Цель настоящего обзора - систематизация данных о патогенезе заболеваний кишечника и лабораторных биомаркеров для клинического применения. Поиск литературы за период 2012-2024 годов был проведен по ключевым словам «воспаление, воспалительные заболевания кишечника, микробиота, фекальный кальпротектин, фекальный трансферрин, фекальный гемоглобин, зонулин» с использованием баз данных eLIBRARY, Scopus, Web of Science Core Collection и поисковой системы Google Scholar. Было выявлено более 3000 ссылок, проанализировано 186 статей, из которых для написания настоящего обзора отобрано 48 источников, позволивших рассмотреть вопросы патогенеза воспаления кишечника с учетом накопленных научных данных и лабораторного потенциала. Важной составляющей диагностического процесса служит выявление предикторов воспалительных заболеваний кишечника. К ведущим патогенетическим факторам можно отнести изменение состава и функции микробиоты кишечника, ослабленный местный (секреторный) иммунитет, индукцию воспаления, повреждение и нарушение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Использование биомаркеров (кальпротектина, фекального трансферрина, фекального гемоглобина и зонулина) для скрининга, дифференциальной диагностики, оценки степени и тяжести повреждения кишечника позволит сократить частоту инвазивных процедур и снизить риск развития осложненных и тяжелых форм.

Ключевые слова: воспаление; патогенез; заболевания кишечника; микробиота; лабораторная диагностика; кальпротектин; фекальный трансферрин; фекальный гемоглобин; зонулин; обзор

Для цитирования: Долгих Т.И., Левашова О.А., Долгих В.Т., Сысоева А.С. Заболевания кишечника: вопросы патогенеза и лабораторной диагностики (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (11): 571-578.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-11-571-578>

Для корреспонденции: Левашова Ольга Анатольевна, канд. биол. наук, доцент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ; e-mail: olga.lewashova@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 15.05.2024
Принята к печати 05.09.2024
Опубликовано 25.10.2024

Dolgikh T.I.¹, Levashova O.A.¹, Dolgikh V.T.², Sysoeva A.S.¹

INTESTINAL DISEASES: ISSUES OF PATHOGENESIS AND LABORATORY DIAGNOSIS (REVIEW OF LITERATURE)

¹Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 440060, Penza, Russia;

²Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, 107031, Moscow, Russia

The aim of this review was to systematise data on the pathogenesis of gut diseases and laboratory biomarkers for clinical application. A literature search for the period 2012-2024 was conducted using the keywords ‘inflammation, inflammatory bowel disease, microbiota, faecal calprotectin, faecal transferrin, faecal haemoglobin, zonulin’ using eLIBRARY, Scopus, Web of Science Core Collection databases and Google Scholar search engine. More than 3000 references were identified, 186 articles were analysed, of which 48 sources were selected for writing this review, which allowed to consider the pathogenesis of intestinal inflammation taking into account the accumulated scientific data and laboratory capacity. Identification of predictors of inflammatory bowel disease is an important part of the diagnostic process. The leading pathogenetic factors include changes in the composition and function of the intestinal microbiota, weakened local (secretory) immunity, induction of inflammation, damage and permeability disorder of the gastrointestinal (GI) mucosa. The use of biomarkers (calprotectin, faecal transferrin, faecal haemoglobin and zonulin) for screening, differential diagnosis, assessment of the degree and severity of intestinal damage will reduce the frequency of invasive procedures and reduce the risk of complications and severe forms.

Key words: inflammation; pathogenesis; intestinal diseases; microbiota; laboratory diagnostics; calprotectin; faecal transferrin; faecal haemoglobin; zonulin; review

For citation: Dolgikh T.I., Levashova O.A., Dolgikh V.T., Sysoeva A.S. Intestinal diseases: issues of pathogenesis and laboratory diagnosis (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (11): 571-578 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-11-571-578>

For correspondence: *Levashova Olga Anatolyevna*, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Microbiology and Laboratory Medicine, Penza Institute of Advanced Training of Doctors - branch of the Russian Medical Academy Continuing Professional Education; e-mail: olga.lewashowa@yandex.ru

Information about authors:

Dolgih T.I., <https://orcid.org/0000-0001-6005-966C>;

Levashova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-8440-6598>;

Dolgih W.T., <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>;

Sysoyeva A.S., <https://orcid.org/0009-0008-6981-464X>.

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 15.05.2024

Accepted 05.09.2024

Published 25.10.2024

Введение. Современная концепция дифференциальной диагностики заболеваний кишечника претерпела изменения в силу возросшего влияния биологического фактора [1], что особенно проявилось в период эпидемии COVID-19, и постковидный период [2]. Литературные данные последних лет свидетельствуют о широком распространении воспалительных заболеваний кишечника, включая внекишечные проявления как у взрослых, так и у детей [3-5]. В последние годы уточнена роль генетических и биологических факторов в патогенезе воспалительных процессов в кишечнике, появились новые лекарственные препараты, позволяющие воздействовать на многие звенья воспалительного процесса.

Однако фундаментальные аспекты воспалительных заболеваний кишечника, касающиеся снижения риска хирургических вмешательств и восстановления качества жизни пациентов до популяционного уровня, ещё далеки от своего разрешения [1]. Установление этиологии специфических колитов, связанных с заражением вирусами, бактериями и паразитами, которые вызывают воспаление стенки кишечника и диарею, и проведение дифференциальной диагностики с иммуновоспалительными заболеваниями (язвенный колит, болезнь Крона, недифференцированный колит), лучевым колитом и другими ятрогенными поражениями кишечника в ранние сроки являются принципиальными для проведения адекватных лечебно-диагностических мероприятий [1, 2, 4, 6, 7]. Анализ особенностей течения заболеваний в отдаленном постковидном периоде показал значительное снижение качества жизни пациентов при рецидиве симптоматики [2, 6].

Об увеличении числа больных с воспалительными заболеваниями кишечника с 79,5 до 84,3 на 100 тыс. населения свидетельствуют опубликованные ещё в 2020 году результаты мультицентрового метаанализа данных 195 стран (1990–2017 гг.) [8]. В российской популяции пациентов средний возраст дебюта заболевания составляет 35,3 года для язвенного колита и 31,2 года – для болезни Крона [9]. Установлена распространенность язвенного колита 16,6 случаев на 100 тыс. населения с регистрируемым ежегодным приростом 11,3%, а болезни Крона – 5,6 случаев на 100 тыс. населения с приростом 13,7% [10]. Пик воспалительных заболеваний кишечника детского возраста приходится на подростковый период: у 20% детей - в возрасте до 10 лет, а у 5% – в возрасте до 5 лет [3, 5, 9, 10].

Установлено, что верификация воспалительных заболеваний кишечника сложна и занимает достаточно

длительный период времени (в среднем 2,6 лет – для болезни Крона и 1,1 года - для язвенного колита), в течение которого патологический процесс продолжает нарастать из-за затянувшейся дифференциальной диагностики и неадекватной терапии. Только у 36,9% пациентов с болезнью Крона диагноз устанавливался в течение первого года (у пациентов с язвенным колитом - в 72% случаев) [9, 10, 12-14]. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопросы патогенеза воспаления кишечника с современных позиций с учетом накопленных научных данных и лабораторного потенциала.

Методология поиска источников литературы.

Целью настоящего обзора стала систематизация данных о патогенезе заболеваний кишечника и лабораторных биомаркеров для клинического применения. Поиск литературы за период 2012-2024 годы был проведен, по ключевым словам, «воспаление, воспалительные заболевания кишечника, микробиота, фекальный кальпротектин, фекальный трансферрин, фекальный гемоглобин, зонулин» с использованием баз данных eLIBRARY, Scopus, Web of Science Core Collection и поисковой системы Google Scholar. Было выявлено более 3000 ссылок, проанализировано 186 статей, из которых для написания настоящего обзора отобрано 48 источников, позволивших рассмотреть вопросы патогенеза воспаления кишечника с учетом накопленных научных данных и лабораторного потенциала.

Стратегия диагностики заболеваний кишечника.

Современная стратегия диагностики и лечения пациентов с заболеваниями кишечника основана на трансформации представлений о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника [11, 12]. Она направлена на уточнение биомаркеров, используемых для раннего выявления и дифференциальной диагностики функциональных и органических нарушений кишечника воспалительного, аутоиммунного характера, новообразований [2, 5, 7], учитывая, что дебют воспалительных заболеваний кишечника может возникнуть в любом возрасте [3, 5, 10, 13, 14]. Литературные данные свидетельствуют о важном вкладе SARS-CoV-2 в развитие воспаления [2, 15-18]. У больных с COVID-19 частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта составляла 17,6% (в серии наблюдений, включавшей 60 исследований и 4243 пациента) [15], и отдаленные последствия наблюдаются в настоящее время [2].

Основными факторами риска при воспалительных заболеваниях кишечника являются тотальное поражение кишки, высокая интенсивность воспаления,

стриктурирующий фенотип болезни Крона и наличие первичного склерозирующего холангита [5, 7, 13, 14]. Примерно у 25% пациентов с язвенным колитом и у 45% – с болезнью Крона развиваются внекишечные проявления, отмечается поражение нескольких систем организма [3-5], а одним из главных осложнений этих заболеваний является развитие новообразований толстой кишки [7, 12-14].

Большая часть внекишечных проявлений отмечается при болезни Крона по сравнению с язвенным колитом (за исключением первичного склерозирующего холангита, предпочтительно встречающегося при язвенном колите) [4, 7]. Наиболее часто поражаются у детей и взрослых суставы, кожа и слизистые оболочки глаза и гепатобилиарная система [3, 4, 18].

Установлено, что внекишечные проявления могут предшествовать кишечным симптомам, возникать синхронно с ними или на протяжении болезни, нарастая по мере развития патологического процесса [19]. Поражения других органов при воспалительных заболеваниях кишечника не всегда патогенетически связано с течением или осложнением основного заболевания, может быть нежелательным явлением применяемой терапии, а также просто сопутствовать ему, являясь частью «ко- или полиморбидности» [4, 16, 17, 19].

В последние годы отмечается трансформация воспалительных заболеваний кишечника в сторону большей вариабельности симптоматики, несоответствия клинических симптомов с реальной тяжестью воспаления, роста доли пациентов с внекишечными проявлениями и резистентностью к препаратам индукционной и базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника [11, 12].

Воспаление слизистой оболочки кишечника как типовой патологический процесс. Воспаление (inflammatio, phlogosis) – типовой патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение ткани и направленный на ограничение, нейтрализацию и элиминацию флогогенного агента и восстановление поврежденных тканей. Он характеризуется развитием как патогенных, так и адаптивных реакций организма [16, 17]. Этиологические факторы воспаления подразделяются на экзогенные (механические, физические, химические, биологические) и эндогенные (продукты распада тканей, нарушенного обмена веществ, обычные продукты, накапливающиеся в больших концентрациях, эффекторные иммунные клетки, иммунные комплексы) [16].

Патогенез воспаления включает альтерацию с выделением медиаторов (местных химических веществ, образующихся, освобождаемых либо активируемых в очаге воспаления, действующих и разрушающихся в пределах очага воспаления), сосудистую реакцию с экссудацией, эмиграцией и пролиферацией [16-18, 20, 21].

Альтерация подразделяется на первичную (изменения вызываются непосредственным действием флогогенного фактора: некроз, некробиоз, дистрофия, апоптоз) и вторичную (возникает под влиянием патогенного действия продуктов первичной альтерации, спазма сосудов, ацидоза, повышения осмотического давления в тканях). К факторам вторичной альтерации относятся кислородные радикалы, оксид азота, мембраноатакующий комплекс (C5-C9) системы комплемента, гидроли-

тические ферменты лизосом, фактор некроза опухоли, катионные белки, эозинофильные цитотоксические белки, лактоферрин [16, 17, 20, 21], кальпротектин, фекальный трансферрин и фекальный гемоглобин [7, 15].

К ведущим патогенетическим факторам можно отнести изменение состава и функции микробиоты кишечника, ослабленный местный (секреторный) иммунитет, индукцию воспаления, повреждение и нарушение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [2, 7, 16, 17, 20, 21, 23]. Установлено, что индуцировать повреждение кишечника может прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2 на энтероциты, а дополнительные повреждения могут быть обусловлены гипоксией, вызванной пневмонией и неблагоприятными лекарственными воздействиями [15, 16, 17, 18, 20-22]. Изменение микробиоты в сочетании с нарушением функции слизисто-эпителиального барьера приводит к формированию воспалительных изменений в кишечной стенке [11, 20-23].

Воспаления проявляется изменениями тонуса стенок и просвета сосудов крово- и лимфообращения, проницаемости стенок сосудов. Исход воспаления зависит от причины, реактивности организма и структуры органа с тремя вариантами: а) гибель жизненно важных тканей с тяжелыми последствиями для организма; б) постепенное ограничение очага воспаления от здоровой ткани; в) постепенное замещение очага воспаления соединительной тканью [16]. Биологическое значение воспаления заключается в постепенном замещении очага воспаления соединительной тканью, ограничении очага повреждения от всего организма и ликвидации вредоносных начал, пролиферации лимфоцитов и плазматических клеток с выработкой антител и повышением местного и общего иммунитета [7, 16, 17].

По современным представлениям внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника считаются результатом антиген-специфического иммунного ответа кишечника на клетки вне кишки, либо независимого воспалительного события, которое инициируется в результате генетических факторов риска и/или факторов риска окружающей среды [4, 9, 10, 19]. Повышение проницаемости кишечного барьера для антигенов окружающей среды (прежде всего нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками в условиях измененного профиля микробиоты кишечника) приводит к хронизации воспаления в стенке кишки за счет дефектов врожденного и приобретенного иммунитета. Транслоцированные в условиях повышенной проницаемости кишечного барьера бактерии могут вызвать адаптивные иммунные реакции на общие для микроорганизмов и органов человека эпитопы, что приводит к развитию внекишечных проявлений [19, 21-23].

Кишечный барьер. Синдром повышенной проницаемости. Кишечный барьер — это гистион со сложной многоуровневой морфофункциональной, физико-химической и иммунобиологической структурой, обеспечивающий протективную функцию организма, регулирующий поступление веществ из внешней среды [20]. В 2020 году утверждено определение «синдром повышенной проницаемости слизистых оболочек» [20]. Целостность кишечного барьера имеет большое значение для ограничения контакта патогенных антиге-

нов с иммунными клетками собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки.

Кроме того, эпителиальные клетки кишки способны поглощать бактерии, изолировать и нейтрализовать токсины и обнаруживать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, секретировать факторы, способствующие восстановлению эпителия [7, 20]. Регулируемый кишечный барьер необходим также для контролируемого транспорта антигена к резидентным иммунным клеткам в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и для поддержания обучения иммунной системы [20-22].

Механические свойства эпителиальной ткани обеспечиваются зоной адгезии и десмосомами, а непосредственное соединение клеток происходит посредством взаимодействия трансмембранных белков. Многокомпонентность межэпителиальных контактов определяет селективность и степень проницаемости слизистой оболочки кишки и обеспечивает обмен низкомолекулярными веществами непосредственно между эпителиоцитами [20-22]. Иммунные клетки контактируют с представленными на поверхности бактериальных клеток углеводными структурами - гликоформами на основе различных моносахаридов, распознающихся посредством толл-подобных рецепторов (TLR) [13, 14, 24]. Рецепторы TLR2, TLR1, TLR6 и TLR4 распознают компоненты клеточной стенки бактерий; TLR5 распознает флагеллин: TLR2 и TLR4 в основном находятся в тонкой кишке, а TLR5 - в толстой кишке человека [24].

В щеточной каемке кишечника присутствуют так называемые М-клетки, которые участвуют в захватывании антигена из просвета кишечника и доставке их антигенпрезентирующим клеткам [20, 21]. Установлено, что активная репликация вируса SARS-CoV-2 приводит к разрушению М-клеток и способствует воспалению слизистой оболочки и диарее, при этом SARS-CoV-2 избегает иммунного обнаружения посредством презентации антигена в лимфоидных фолликулах [25, 26].

Кишечный барьер может быть нарушен на любом уровне гистиона. Кроме того, тесные взаимодействия элементов барьера приводят к формированию замкнутой цепи, взаимно потенцируя и усугубляя увеличение проницаемости. Количество, структура и состав плотных контактов при повреждении, либо воспалении модулируются, неизбежно влияя на микробиом и каскад иммунных реакций в подслизистом слое [20, 21].

При разрушении эпителиального барьера немедленно в кровоток из эпителиальных клеток кишечника поступают цитозольные белки: белок, связывающий жирные кислоты в кишечнике (intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP), и диаминооксидаза [25]. I-FABP в большей степени выступает в качестве биомаркеров гибели энтероцитов и атрофии слизистой оболочки кишечника [25]. Диаминооксидаза экспрессируется преимущественно на кончиках ворсинок эпителиоцитов слизистой кишки, в меньшем количестве - в почках и тимусе [20]. Повышение уровня этих белков выявлялось у пациентов с ишемией кишки, синдромом системного воспалительного ответа, некротизирующим энтероколитом, а также у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, ожирением и целиакией [22, 25-27]. Предлагается использовать уровень I-FABP для оценки степени повреждения стенки кишечника и про-

гнозирования летальности пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии [25].

Особый интерес исследователей вызывают молекулярные основы кишечной проницаемости и патологические изменения, которые происходят при воздействии SARS-CoV-2 на энтероциты [25, 26]. Один из механизмов развития диарейного синдрома при COVID-19 включает участие виropоринов, представляющих собой небольшие порообразующие вирусные белки SARS-CoV-2 (белок E и Orf3a) [28]. Эти белки образуют отверстия в мембране, вызывают нарушение обмена ионов в энтероцитах и, в конечном итоге, приводят к возникновению диареи.

Ионный дисбаланс приводит к активации инфламмосомы NRP3 (NOD-, LRR- и содержащей пиринный домен 3), что сопровождается секрецией провоспалительного цитокина IL-1 β , при этом индуцируется воспалительный ответ [28, 29]. В исследовании Hernández-Solis A. и соавт. [29] показано, что тяжелая форма COVID-19 связана с повышенной проницаемостью межклеточных контактов и дальнейшей транслокацией микробных продуктов в кровь и в качестве ранних индикаторов фатального исхода были предложены IL-6, IL-10, sFas, granulysin. Кроме того, для лечения тяжелых тяжелой формой COVID-19 предлагается использование антагонистов зонулина.

Зонулин является одним из маркеров проницаемости кишечника и представляет собой белок, регулирующий плотные контакты, в состав которых входят трансмембранные белки: окклюдины, клаудины, соединительные молекулы адгезии и др. Он способен обратимо открывать внутриклеточные плотные соединения [28, 30].

Высказывается предположение о том, что функциональную состоятельность кишечного барьера отражает уровень зонулина в сыворотке или плазме крови [20, 30, 31]. В исследованиях последних лет [27] показана возможность использования зонулина в качестве фекального биомаркера для дифференциальной диагностики функциональных и органических заболеваний. Пациенты с синдромом раздраженного кишечника характеризовались более высоким уровнем кишечной проницаемости, чем лица без данного синдрома, при этом больные избыточной массой тела и ожирением имели значительно большую концентрацию зонулина в кале, чем пациенты с нормальным весом.

В качестве потенциального биомаркера синдрома повышенной эпителиальной проницаемости рассматривается липокалин-2, преимущественно экспрессирующийся нейтрофилами и эпителиальными клетками пищеварительной трубки. Усиление экспрессии происходит при активации TLR в процессе иммунного воспалительного ответа [20, 31]. Показано, что сывороточный уровень липокалина-2 в комплексе с металлопротеазой-9 коррелирует с активностью заболевания при воспалительных заболеваниях кишечника, что может быть использовано в качестве маркеров заживления слизистой оболочки [31].

Важной частью защитных механизмов является аутофагия, имеющая большое значение для поддержания клеточного гомеостаза кишечника, удаления дефектных белков, вирусных частиц [33]. Включение вирусных генов в гены клетки-хозяина может изменять свя-

занную с аутофагией экспрессию [33, 34]. Кроме того, снижение синтеза некоторых белков киназного типа (mTOR), непосредственно участвующих в индукции аутофагии, приводит к уменьшению секреции антимикробных пептидов, что также способствует активной репликации вируса в кишечнике [33].

В механизмах аутофагии принимает участие белок беклин (BECN1), положительно регулирующий аутофагию [33-35]. В исследовании Н.М. Окуян и соавторов [34] показано, что этот протеин может служить прогностическим биомаркером при оценке тяжести заболевания COVID-19 и модуляция аутофагии, опосредованная BECN1, что может иметь большое значение для улучшения клинических исходов COVID-19.

Установлено, что к повышению проницаемости кишечной стенки приводит потеря эпителиальной массы тонкой кишки [22]. В исследованиях Schoultz I. и соавт. [22] показано, что одним из маркеров снижения массы энтероцитов является цитруллин, который отрицательно коррелирует с тяжестью кишечных заболеваний при энтеропатиях, возникающих, например, при целиакии и болезни Крона. Оказалось, что уровень циркулирующего цитрулина снижается у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток из-за орального и желудочно-кишечного мукозита (приводящего к потере эпителиальной массы) в результате интенсивной миелоаблативной терапии [22].

Биомаркерами повреждения слизистой оболочки, особенно при аутоиммунных заболеваниях и малигнизации очага повреждения, являются фекальный трансферрин и фекальный гемоглобин, уровень которых свидетельствует о степени поражения и соответственно о скрытом кровотечении из верхних и нижних отделов кишечника, что оправдывает необходимость одновременного определения [7].

Кишечная микробиота: защитное, трофическое и метаболическое действия. В последние годы интенсивно изучаются сложные взаимоотношения между микробиотой и организмом человека. Доказано, что микробиота кишечника влияет на легкие благодаря перекрестному взаимодействию между микробиотой кишечника и легкими, которое называется «ось кишечник-легкие» [36, 37]. Одним из механизмов длительного активного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника считается чрезмерная активация иммунных клеток слизистой оболочки, в том числе за счет повышенного антигенного воздействия микробиоты в результате нарушения проницаемости кишечника [20, 21].

Предполагается, что «ось кишечник-легкие» является двунаправленной: эндотоксины, микробные метаболиты, могут воздействовать на легкие через кровь, а когда в легких возникает воспаление, это может повлиять и на микробиоту кишечника [37].

Кишечный микробиом оказывает выраженное влияние на патогенез воспалительных заболеваний кишечника и в целом характеризуется сниженным видовым богатством и разнообразием, меньшей временной стабильностью, уменьшением количества полезных бактерий и увеличением болезнетворных бактерий [12, 37, 38]. Нарушение микробиома кишки при повышенной эпителиальной проницаемости и целостности кишечного барьера вносит особый вклад в патогенез за счет чрезмерной стимуляции иммунной системы слизистой

оболочки [12, 23].

Наиболее изучены короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), продуцируемые кишечными бактериями в процессе ферментации пищевых волокон и выполняющие ряд важнейших функций: трофическую (энергетический субстрат, стимуляция роста и пролиферации энтероцитов); регуляторную (регулятор моторики, кровотока кишки, а также выработку муцина бокаловидными клетками); противовоспалительную; иммуноотропную; канцеропротективную). Они также могут быть использованы в качестве маркера проницаемости кишечника [39]. Исследования последних лет показали, что короткие некодирующие микроРНК (миРНК), в том числе циркулирующие в крови и фекальные, являются модуляторами различных клеточных процессов через регуляцию экспрессии генов-мишеней и рассматриваются не только как биомаркеры в диагностике заболеваний, но перспективные мишени для терапии различных заболеваний, включая кишечные [40].

Бактериальные токсины могут выступать в качестве иницирующих и промотирующих факторов развития новообразований кишечника, включая колоректальный рак [7, 39, 41].

Изменение состава и функциональной активности кишечной микробиоты, которое происходит под влиянием антибиотиков, возбудителей инфекций, включая SARS-CoV-2, может привести как к функциональным расстройствам, так и к запуску патологического процесса, что определяет клиническую значимость лабораторных тестов [7, 41, 42].

Бактериальные токсины могут выступать в качестве иницирующих и промотирующих факторов развития новообразований и аутоиммунных заболеваний [7]. Способностью вырабатывать токсины с канцерогенным действием обладают некоторые штаммы *Escherichia coli*, поскольку синтезируемый ими колибактин вызывает двуспиральные разрывы в ДНК, что приводит к онкогенным мутациям. Другие штаммы *E. coli* продуцируют цитотоксический некротизирующий фактор 1 (cytotoxic necrotizing factor 1, CNF1), активирующий белки семейства Rho, которые характеризуются ГТФ-азной активностью и являются ключевыми для регуляции многих витальных процессов (пролиферации, выживания, апоптоза, ангиогенеза и др.) [41].

Лабораторные биомаркеры для скрининга, дифференциальной диагностики, оценки степени и тяжести повреждения кишечника. Одним из важных достижений в скрининге пациентов на потенциальное наличие воспалительных заболеваний кишечника является быстрое тестирование с определением уровня фекального кальпротектина [3, 5, 11-14]. Кальпротектин - димер, образованный двумя белковыми субъединицами (S100A8 и S100A9), который высвобождается в просвет кишечника преимущественно нейтрофилами и уровень которого значительно повышается при воспалении и особенно при воспалительных заболеваниях кишечника [41, 42]. Установлена его потенциальная роль как биомаркера воспаления при инфекциях, включая COVID-19 [43-45]. Он используется для раннего выявления воспалительных заболеваний кишечника, дифференциального диагноза и контроля эффективности терапии [5, 13, 14, 22].

Интенсивность воспаления коррелирует с тяжестью процесса. Нормализация уровня кальпротектина означает восстановление слизистой оболочки, что и является главной задачей при лечении. Концентрация кальпротектина достигает максимальных значений у пациентов с сочетанным поражением толстой и подвздошной кишки и тотальным поражением желудочно-кишечного тракта [3, 5, 13, 14]. Определение содержания кальпротектина является неинвазивным критерием клинической и эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника у детей и взрослых, а также позволяет определять протяженность и объем поражения кишки у больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [42, 43]. Отсутствие противопоказаний позволяет проводить анализ содержания кальпротектина как в острый период, так и в период ремиссии воспалительных заболеваний кишечника [13, 14]. Концентрация фекального кальпротектина в норме составляет до 50 мг на 1 г кала для взрослых и детей старше 4-х лет, для детей младшего возраста - выше физиологической нормы взрослых. Для лиц старше 65 лет верхняя граница нормы показателя составляет 112 мг/г [46].

Маркерами скрытого кровотечения при воспалении, развитии аутоиммунного процесса и/или малигнизации кишечника, являются фекальный трансферрин и фекальный гемоглобин, которые попадают в просвет при повреждении слизистой оболочки кишки (трансферрин сохраняется в кале более длительное время, чем гемоглобин) [7, 47]. Использование этих тестов в комплексе с кальпротектином позволяет провести дифференциальный диагноз между функциональными нарушениями (чаще - синдромом раздраженного кишечника) и органическим поражением стенки кишки, повысить выявляемость воспалительных и аутоиммунных заболеваний, предраковых состояний и колоректального рака на ранних стадиях, оценивать эффективность терапии [7, 42, 47]. При проведении многоцентрового ретроспективного когортного исследования, включающего 545 505 участников, для фекального гемоглобина были выявлены пороговые значения: для женщин - 18,3 мкг/г (50-59 лет) и 14,6 мкг/г (60-69 лет), а для мужчин - 16,8 мкг/г (50-59 лет) и 19,9 мкг/г (60-69 лет) [48]. Другими авторами были продемонстрированы результаты исследований, включающих два фекальных маркера - гемоглобин и трансферрин, где при 95% доверительном интервале значения концентрации составили 15,2 мкг/г кала (12,0-18,3 мкг/г) и 3,2 мкг/г фекалий (2,8-3,5 мкг/г) соответственно [46].

Заключение. Таким образом, понимание патофизиологических аспектов развития заболеваний кишечника, совершенствование методов лабораторной диагностики позволит значительно сократить сроки их верификации, разработать алгоритмы диагностики и персонализированные подходы к терапии, что позволит предупредить развитие тяжелых форм. Широкое внедрение в лабораторную практику биомаркеров для скрининга, дифференциальной диагностики, оценки степени и тяжести повреждения кишечника позволит значительно сократить инвазивные исследования и проводить оценку эффективности проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 4, 7, 8, 15, 17, 18, 21,
22-26, 28-42, 44-46 СМ. REFERENCES)

1. Першко А.М., Гриневиц В.Б., Иванюк Е.С. Новые возможности в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; (9):13-9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-13-19.
2. Паценко М.Б., Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Гайворонский И.Н., Нугаева Н.Р. и др. Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии. *Терапевтический архив*. 2023; 95(12):1119-27. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202523.
3. Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт; 2014.
5. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023; 33(6):7-15. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15.
6. Парфенов А.И., Каграманова А.В., Князев О.В., Хомерики С.Г., Кулаков Д.С. Современная концепция дифференциальной диагностики колитов: от Г.Ф. Ланга до наших дней. *Терапевтический архив*. 2023; 95(12):1022-30. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202496.
9. Белоусова Е.А., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Хатьков И.Е., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа национального Регистра. *Колопроктология*. 2023; 22(1):65-82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82.
10. Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колопроктология*. 2022; 21(1):37-49. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49.
11. Маев И.В., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений. *Терапевтический архив*. 2023; 95(12):1064-74.
12. Шрайнер Е.В., Хавкин А.И., Новикова М.С., Тикунев А.Ю., Чечушков А.В., Харахорин Р.А., и др. Современные стратегии и перспективы лечения язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 1(1):149-57. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157.
13. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Ачкасов С.И., Решетов И.В., Маев И.В., Белоусова Е.А., и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые. *Колопроктология*. 2023; 3(85):10-49. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49.
14. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., Решетов И.В., Маев И.В., Ачкасов С.И. и др. Клинические рекомендации. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колопроктология*. 2023; 22(1):10-44. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44.
16. Долгих В.Т., Золотов А.Н. Основы иммунопатологии: учебное пособие для вузов. М.: Юрайт; 2024.
19. Яблокова Е.А., Джабарова А.К., Лохматов М.М., Горелов А.В., Крутихина С.Б., Ерохина М.И., и др. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 1(1):165-77. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177.
20. Скалинская М.И., Деев Р.В., Пресняков Е.В., Чекмарева И.А., Сказываева Е.В., Бакулин И.Г. Гистион эпителиального кишечного барьера при воспалительных заболеваниях кишечника: морфофункциональная характеристика и клиническое значение. *Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение*. 2023; 7(5):292-9. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-7.
21. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20(1):121-278. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
27. Федорин М.М., Ливзан М.А., Гаус О.В. Особенности течения синдрома раздраженного кишечника у лиц с избыточной массой тела и ожирением. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтеро-*

логия. 2023;(10):48-56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-48-56.

43. Ливзан М.А., Долгих Т.И., Лялюкова Е.А. Фекальный кальпротектин в комплексной диагностике заболеваний кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;12:83-6.

REFERENCES

- Pershko A.M., Grinevich V.B., Ivanyuk E.S. New opportunities in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; (9):13-9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-13-19. (in Russian)
- Patsenko M.B., Ardatskaya M.D., Anuchkin A.A., Butorova L.I., Gaivoronsky I.N., Nugaeva N.R. et al. Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy. *Терапевтический архив*. 2023; 95(12):1119-27. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202523. (in Russian)
- Kornienko E. A. Inflammatory bowel disease in children. Moscow: Prima Print; 2014. (in Russian)
- Cohen S., Padlipsky J., Yerushalmy-Feler A. Risk factors associated with extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74(5):691-7. DOI: 10.1038/s41430-019-0490-1.
- Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Marchenko N.A. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2023; 33(6):7-15. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15. (in Russian)
- Parfenov A.I., Kagrananova A.V., Knyazev O.V., Khomeriki S.G., Kulakov D.S. Modern concept of differential diagnosis of colitis: from G.F. Lang to the present day. A review. *Терапевтический архив*. 2023; 95(12):1022-30. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202496. (in Russian)
- Hirata I. Evaluation of the usefulness of the simultaneous assay of fecal hemoglobin (Hb) and transferrin (Tf) in colorectal cancer screening - for the establishment of the Hb and Tf two-step cutoff assay (HTTC assay). *Diagnosis*. 2020; 7(2):133-9. DOI: 10.1515/dx-2019-0049.
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(1):17-30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
- Belousova E.A., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Khatkov I.E., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Approaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia. The Primary Results of the Analysis of the National Register. *Koloproktologiya*. 2023; 22(1):65-82. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82. (in Russian)
- Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. North-Western register of patients with inflammatory bowel diseases: Achievements and lessons learned. *Koloproktologiya*. 2022; 21(1):37-49. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49. (in Russian)
- Maev I.V., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Skazyvaeva E.V. Inflammatory bowel diseases: Transformation of representations. A review. *Терапевтический архив*. 2023; 95(12):1064-74. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202507. (in Russian)
- Shrayner E.V., Khavkin A.I., Novikova M.S., Tikunov A.Yu., Chechushkov A.V., Kharakhorin R.A., et al. Modern strategies and prospects for the treatment of ulcerative colitis. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 1(1):149-57. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-149-157. (in Russian)
- Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Achkasov S.I., Reshetov I.V., Maev I.V., Belousova E.A. et al. Clinical guidelines. Crohn's disease (K50), adults. *Koloproktologiya*. 2023; 22(3):10-49. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49. (in Russian)
- Shelygin Yu.A., Ivashkin V.T., Belousova E.A., Reshetov I.V., Maev I.V., Achkasov S.I., et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologiya*. 2023; 22(1):10-44. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44. (in Russian)
- Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R., et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020; 159(1):81-95.
- Dolgikh V.T., Zolotov A.N. Fundamentals of immunopathology: a textbook for universities. Moscow: Yurayt; 2024. (in Russian)
- Yang C., Xiao S.Y. COVID-19 and inflammatory bowel disease: A pathophysiological assessment. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 135:111233. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111233.
- Khreefa Z., Barbier M.T., Koksal A.R., Love G., Del Valle L. Pathogenesis and mechanisms of SARS-CoV-2 infection in the intestine, liver, and pancreas. *Cells*. 2023; 12(2): 262-285. DOI: 10.3390/cells12020262.
- Yablokova E.A., Dzhabarova A.K., Lokhmatov M.M., Gorelov A.V., Krutikhina S.B., Erokhina M.I., et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023; 209(1):165-77. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-165-177. (in Russian)
- Skalinskaya M.I., Deev R.V., Presnyakov E.V., Chekmareva I.A., Skazyvaeva E.V., Bakulin I.G. Histone of the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel diseases: morphofunctional characteristics and clinical significance. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Medicinskoe obozrenie*. 2023; 7(5):292-9. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-7. (in Russian)
- Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20(1):121-278. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758. (in Russian)
- Schoultz I., Keita Å.V. The intestinal barrier and current techniques for the assessment of gut permeability. *Cells*. 2020; 9(8):1909. DOI: 10.3390/cells9081909.
- Chassaing B., Gewirtz A.T. Identification of inner mucus-associated bacteria by laser capture microdissection. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 7:157-60. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.09.009.
- Hug H., Mohajeri M.H., La Fata G. Toll-Like receptors: regulators of the immune response in the human gut. *Nutrients*. 2018; 10:203. DOI: 10.3390/nu10020203.
- Tyszko M., Lipińska-Gediga M., Lemańska-Perek A., Kobylińska K., Gozdzik W., Adamik B. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a prognostic marker in critically ill COVID-19 patients. *Pathogens*. 2022; 11(12):1526.
- Hörnrich B.F., Großkopf A.K., Schlagowski S., Tenbusch M., Kleine-Weber H., Neipel F., et al. SARS-CoV-2 and SARS-CoV spike-mediated cell-cell fusion differ in their requirements for receptor expression and proteolytic activation. *J. Virol.* 2021; 95(9):e00002-21. DOI: 10.1128/JVI.00002-21.
- Fedorin M.M., Livzan M.A., Gaus O.V. Features of the course of irritable bowel syndrome in overweight and obese people. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(10):48-56. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-48-56. (in Russian)
- Cavezzi A., Menicagli R., Troiani E., Corrao S. COVID-19, Cation dysmetabolism, sialic acid, CD147, ACE2, viroporins, hepcidin and ferroptosis. A possible unifying hypothesis. *F1000Res*. 2022; 11:102. DOI: 10.12688/f1000research.108667.2.
- Hernández-Solis A., Güemes-González A.M., Ruiz-Gómez X., Álvarez-Maldonado P., Castañeda-Casimiro J., Flores-López A. et al. IL-6, IL-10, sFas, granulysin and indicators of intestinal permeability as early biomarkers for a fatal outcome in COVID-19. *Immunobiology*. 2022; 227(6):152288. DOI: 10.1016/j.imbio.2022.152288
- Wang X., Memon A.A., Palmér K., Hebelius A., Sundquist J., Sundquist K. The association of zonulin-related proteins with prevalent and incident inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2022; 22(1):3. DOI: 10.1186/s12876-021-02075-y.
- Aasbrenn M., Lydersen S., Farup P.G. Changes in serum zonulin in individuals with morbid obesity after weightloss interventions: a prospective cohort study. *BMC Endocr. Disord.* 2020; 20(1):108. DOI: 10.1186/s12902-02000594-5.
- Moschen A.R., Adolph T.E., Gerner R.R. et al. Lipocalin-2: a master mediator of intestinal and metabolic inflammation. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017; 28(5):388-97. DOI: 10.1016/j.tem.2017.01.003.
- Mao J., Lin E., He L., Yu J., Tan P., Zhou Y. Autophagy and viral infection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1209:55-78. DOI: 10.1007/978-981-15-0606-2_5.
- Boroumand-Noughabi S., Khoshnegah Z., Amel Jamehdar S., Ayatol-

- lahi H., Sheikhi M., Rostami M., et al. Deregulation of the expression of beclin1 and light chain 3(LC3), autophagy-related genes, in COVID-19 patients. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2022; 36:99. DOI: 10.47176/mjiri.36.99.
35. Okuyan H.M., Dogan S., Bal T., Çabalak M. Beclin-1, an autophagy-related protein, is associated with the disease severity of COVID-19. *Life Sci.* 2021; 278:119596. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119596.
36. Mentella M.C., Scaldaferrri F., Pizzoferrato M., Gasbar rini A., Miggiagno G. A.D. Nutrition, IBD and gut microbiota: a review. *Nutrients.* 2020; 12(4):944. DOI: 10.3390/nu12040944.
37. Dumas A., Bernard L., Poquet Y., Lugo-Villarino G., Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018; 20(12):e12966. DOI: 10.1111/cmi.12966.
38. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat. Rev. Genet.* 2017; 18(11):690-9. DOI: 10.1038/nrg.2017.63.
39. Jaworska K., Konop M., Bielinska K., Hutsch T., Dziekiewicz M., Banaszkiwicz A., et al. Inflammatory bowel disease is associated with increased gut-to-blood penetration of short-chain fatty acids: A new, non-invasive marker of a functional intestinal lesion. *Exp. Physiol.* 2019; 104(8):1226-36. DOI: 10.1113/EP087773.
40. Sarshar M. Scribano D., Ambrosi C., Palamara A.T., Masotti A. Fecal microRNAs as innovative biomarkers of intestinal diseases and effective players in host-microbiome interactions. *Cancers (Basel).* 2020; 12(8):2174. DOI: 10.3390/cancers12082174.
41. Candela M., Guidotti M., Fabbri A. Brigidi P., Franceschi C., Fiorentini C. Human intestinal microbiota: cross-talk with the host and its potential role in colorectal cancer. *Crit. Rev. Microbiol.* 2011; 37(1):1-14. DOI: 10.3109/1040841X.2010.501760.
42. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Noman M., Moortgat L. et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2012; 18(12):2218-24. DOI: 10.1002/ibd.22917.
43. Livzan M.A., Dolgikh T.I., Lialukova E.A. Fecal calprotectin in complex diagnostics of intestinal diseases. *Ekspierimental'naya I klinicheskaya gastroenterologiya.* 2013; 12:83-6. (in Russian)
44. Adriana D.N., Sugihartono T., Nusi I.A., Setiawan P.B., Purbayu H., Maimunah U. et al. Role of fecal calprotectin as a hypoxic intestinal damage biomarker in COVID-19 patients. *Gut. Pathog.* 2022; 14(1):34. DOI: 10.1186/s13099-022-00507-y.
45. Zerbato V., Di Bella S., Giuffrè M., Jaracz A.W., Gobbo Y., Luppino D. et al. High fecal calprotectin levels are associated with SARS-CoV-2 intestinal shedding in COVID-19 patients: A proof-of-concept study. *World J. Gastroenterol.* 2021; 27(22):3130-7. DOI: 10.3748/wjg.v27.i22.3130.
46. Ricciuto A., Griffiths A.M. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2019; 56(5):307-20. DOI: 10.1080/10408363.2019.1619159.
47. Takashima Y., Shimada T., Yokozawa T. Clinical benefit of measuring both haemoglobin and transferrin concentrations in faeces: demonstration during a large-scale colorectal cancer screening trial in Japan. *Diagnosis.* 2015; 2(1):53-9. DOI: 10.1515/dx-2014-0052.
48. Vanaclocha-Espi M., Ibáñez J., Molina-Barceló A., Valverde-Roig M.J., Nolasco A., Pérez-Riquelme F., et al. Optimal cut-off value for detecting colorectal cancer with fecal immunochemical tests according to age and sex. *PLoS One.* 2021; 16(7):e0254021. DOI: 10.1371/journal.pone.