



ПРИМЕНЕНИЕ ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

А.С.Потапов, О.Ф.Татьянина, Е.Г.Цимбалова, А.Г.Кучеренко, Л.С.Намазова
Научный центр здоровья детей РАМН. Москва. Россия.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой хронически текущие, рецидивирующие воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводящие к необратимому нарушению его структуры и функции. [7] В настоящее время ВЗК занимают одно из ведущих мест в патологии органов пищеварения у детей [8].

Распространенность ВЗК в разных регионах мира имеет широкие колебания. По данным разных авторов, частота НЯК составляет от 30 до 240 случаев, а БК – 10-150 случаев на 100 000 населения. В последнее время отмечается рост заболеваемости НЯК и БК и «омоложение» этой патологии [2]. Пик заболеваемости приходится на возрастной период 20-40 лет, однако заболевание наблюдается как среди младенцев, так и у лиц пожилого возраста. Распространенность ВЗК в России не известна. Эпидемиологические исследования, проведенные в Московской области, свидетельствуют о преобладании тяжелых форм ВЗК с высокой летальностью (в 3 раза выше, чем в большинстве стран). Неблагополучная эпидемиологическая картина связана с поздней диагностикой заболеваний [3].

Действительно, ВЗК до настоящего времени остаются крайне трудными для диагностики. Решающую роль в постановке диагноза НЯК и БК играют различные инструментальные методы исследования: ирригоскопия, эндоскопия, гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки. Однако они имеют ряд недостатков: инвазивность, радиоактивную нагрузку, необходимость введения контрастных веществ; наличие определенных противопоказаний к применению. Инвазивный характер данных методов является препятствием для проведения диагностических процедур всякий раз, когда это требуется для оценки активности заболевания. В последние годы остро встала проблема поиска качественного, неинвазивного и недорогого маркера активности кишечного воспаления, который мог бы использоваться в повседневной клинической практике, что особенно актуально в педиатрии.

В 1992 г. Roseth и др. [33] впервые был описан метод определения фекального кальпротектина (ФК) в образцах стула. Кальпротектин – это белок, принадлежащий к группе кальций-связанных

протеинов семейства S100 (S100 A8/A9), который состоит из одной легкой и двух тяжелых полипептидных цепей, с общей молекулярной массой 36,5 kDa [23,25]. В большом количестве ФК содержится в нейтрофилах и составляет до 60 % белка цитоплазмы и 5% от общего количества белка нейтрофила. Увеличение уровня ФК, отмеченное при ВЗК, является прежде всего результатом усиленной миграции нейтрофилов через воспаленную слизистую оболочку кишки [35].

В 2002 году Fagerberg и соавт. [41] провели исследование для определения референтных уровней фекального кальпротектина у 117 здоровых детей в возрасте от 4-17 лет. Было установлено, что медиана ФК равнялась 14 мкг/г. В многочисленных работах зарубежных ученых Bunn и соавт. [13], Carroccio и др. [19], Berni Canani и др. [20], Nissen и соавт. [31], Olafsdottir и др. [29] исследовалась роль ФК у детей с ВЗК. Медианы концентраций кальпротектина варьировали и составляли от 58 до 340 мкг/г, кроме того было отмечено, что у младенцев первого года жизни концентрация кальпротектина по сравнению со здоровыми детьми более старшего возраста или взрослыми была увеличена более чем в 10 раз [29, 21]. В России до настоящего времени не проводилось ни одного исследования, посвященного изучению роли ФК в диагностике ВЗК у детей.

Цель исследования: изучить значение ФК в диагностике ВЗК у детей.

Материалы и методы исследования: Было обследовано 62 ребенка с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), в возрасте от 2,1 года до 17,6 лет. Из них 42 ребенка с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и 20 детей с болезнью Крона (БК). Референтную группу составили 10 практически здоровых детей.

Диагнозы НЯК и БК были поставлены на основании совокупных данных клинико-лабораторных, иммунологических, эндоскопических и морфологических методов исследования. Для определения клинической активности НЯК у детей использовали бальную шкалу Rachmilewitz [36], которая учитывает частоту стула и выраженность гемоколита в течение недели, общее состояние пациента, интенсивность абдоминального болевого синдрома, наличие или отсутствие лихорадки, внекишечных проявлений, а также лабораторные показатели – гемоглобин и СОЭ. Каждый критерий оценивался в баллах. Сумма баллов от

0 до 4 соответствовала ремиссии заболевания, 5-10 баллов – низкой, 11-15 баллов средней и более 16 баллов – высокой степени клинической активности НЯК.

Клиническую активность БК определяли с помощью педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) [28]. Педиатрический индекс оценивает интенсивность болей в животе, частоту, консистенцию стула, выраженность гемоколита, самочувствие пациента, отставание в физическом развитии (вес, рост), болезненность при пальпации живота, наличие или отсутствие параректальных проявлений (фистула, абсцесс), наличие внекишечных проявлений, а также данные лабораторных исследований – гематокрит, СОЭ, альбумин. Минимальная сумма баллов – 0 баллов, максимальная – 100 баллов. Чем больше сумма баллов, тем выше активность БК.

Колоноскопия с взятием биопсии из всех отделов толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки (лестничная биопсия) была проведена всем детям с НЯК и БК. Оценка эндоскопической активности НЯК проводилась с использованием индекса Rachmilewitz, который учитывает: наличие грануляций слизистой оболочки кишки, характер сосудистого рисунка, наличие контактной или спонтанной кровоточивости, наличие или отсутствие язв, эрозий, а также наложений слизи, фибрина и гноя на поверхности слизистой оболочки кишки. Оценка проводилась по максимально измененному сегменту кишки без учета протяженности поражения. Сумма баллов, равная 0, оценивалась как эндоскопическая ремиссия, 1-4 балла – низкая, 5-8 баллов – умеренная, 9 и более баллов – высокая эндоскопическая активность. Оценка эндоскопической активности БК проводилась с помощью «Простого эндоскопического индекса активности болезни Крона» (SES-CD). При этом учитывалась протяженность поражения, наличие и выраженность язвенных дефектов, наличие стенозов и проходимость ки-

шечника. Каждый пункт предусматривал оценку от 0 до 3 баллов.

Кальпротектин определяли в образцах кала, взятых во время одной дефекации с последующим проведением процедуры иммуноферментного анализа. Использовались стандартные наборы фирмы BchImann (Германия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ «Statistica 6». Для непрерывных нормально распределенных переменных вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m). Оценка достоверности различий средних осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента. Для множественных сравнений использовали однофакторный дисперсионный анализ и модифицированный критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для определения связи признаков использовали параметрические (коэффициент линейной корреляции Пирсона(r)) и непараметрические (коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s)) критерии. Функциональная связь при коэффициенте корреляции менее 0,5 расценивалась как слабая, 0,5-0,7 – умеренная, более 0,7 – сильная. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение:

По бальной шкале Rachmilewitz в группе детей с НЯК пациентов с высокой активностью заболевания не было, средняя степень активности наблюдалась - у 7 детей, низкая активность заболевания - у 12 детей. Ремиссия НЯК была констатирована у 23 детей. В другой группе детей с БК путем определения педиатрического индекса активности болезни Крона (PCDAI) высокая активность воспалительного процесса отмечалась у 12 детей, средняя - у 5, детей с низкой активностью в группе больных с БК не было. В ремиссии основного заболевания было 3 детей (рис 1).

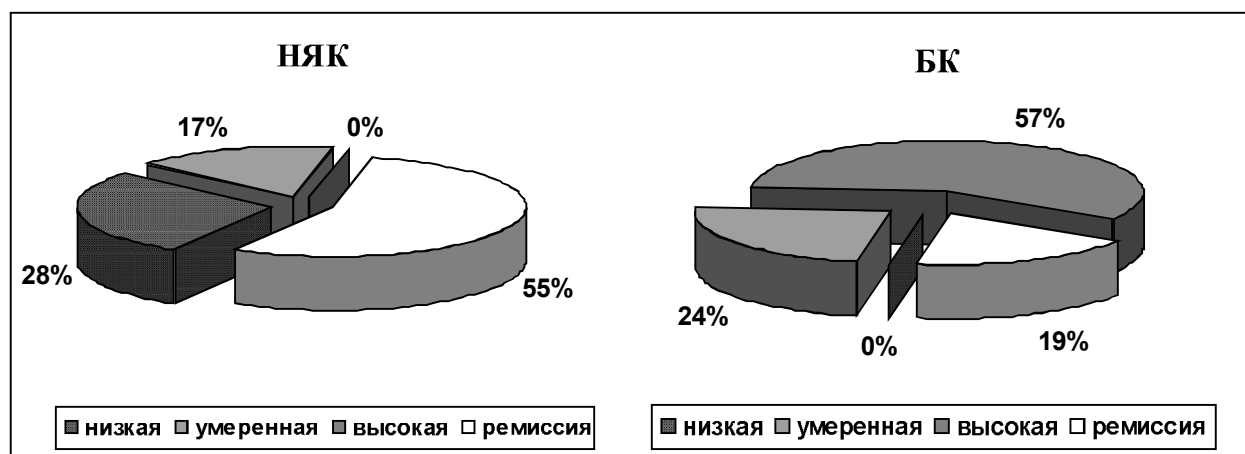
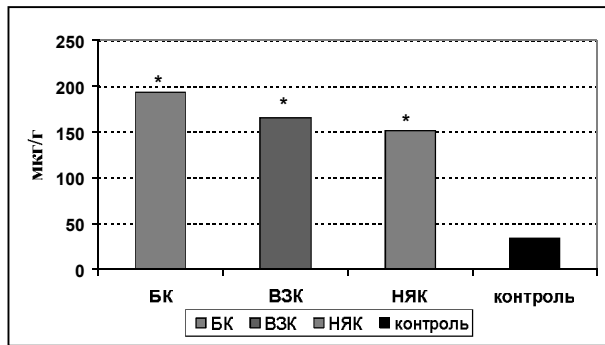


Рисунок 1. Распределение детей по степеням клинической активности



*-различия показателей по сравнению с контролем ($p < 0,001$)

Рисунок 2. Концентрации ФК у детей с ВЗК

Среднее значение концентрации ФК в образцах стула у детей с ВЗК составило $164,7 \pm 12,31$ мкг/г, у детей референтной группы $33,27 \pm 6,64$ мкг/г ($n=10$). Результаты исследования показали, что это в 4,95 раза больше по сравнению с контролем ($p < 0,001$). У детей с НЯК и БК средние концентрации ФК составили $151,1 \pm 14,5$ и $193,4 \pm 22,06$ мкг/г соответственно, что достоверно отличало их от контрольных значений ($p < 0,001$) (рис 2).

Существенных различий концентраций ФК в образцах стула у детей с НЯК и БК не наблюдалось ($p=0,108$). Высокий уровень ФК отмечался у 71% больных НЯК и у 75% пациентов с БК. Нормой считали значение концентрации ФК в интервале от 0 до 76,7 мкг/г ($M \pm 1,5\sigma$).

При проведении корреляционного анализа выявлена функциональная связь слабой силы между возрастом детей и концентрацией ФК в образцах стула ($r_s=0,3$, $p=0,05$).

С повышением клинической активности заболевания как у детей с НЯК, так и у пациентов с БК отмечалось увеличение уровня ФК в образцах стула (табл. 1)

При проведении множественных сравнений с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони наблюдалось статистически значимое увеличение средних значений ФК в группах детей с ремиссией, низкой, умеренной степенями клинической активности НЯК, а также в группах с умеренной и высокой степенями PCDAI по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Значения ФК у детей с умеренной степенью активности воспалительного процесса в группе с НЯК, и в группе с БК не имели досто-

верных отличий между собой ($p > 0,1$). В группе детей с НЯК в периоде ремиссии содержание ФК в образцах стула было в 2,8 раза больше, чем в группе условно здоровых детей ($p < 0,05$), что свидетельствует об активности воспалительного процесса, сохраняющемся в периоде ремиссии. У пациентов с БК показатели ФК в ремиссию достигали уровня референтных значений и достоверно отличались от аналогичных показателей в период обострения ($p < 0,05$). Представляется, что это связано с тем, что все дети с клинической ремиссией БК имели и эндоскопическую ремиссию заболевания. В группе детей с ремиссией НЯК только 4 (17%) ребенка имели эндоскопическую ремиссию.

При проведении расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявлена функциональная связь средней силы между концентрацией ФК и клинической активностью заболевания при НЯК и БК ($r_s=0,717$, $p < 0,0001$ и $r_s=0,6$, $p < 0,01$) соответственно. Зависимость умеренной силы была определена между клинической активностью при НЯК и БК и эндоскопической активностью при этих заболеваниях ($r_s=0,659$, $p=0,0001$ и $r_s=0,658$, $p=0,002$) соответственно. Полученные данные совпадают с результатами работ зарубежных ученых. В исследовании Risheth и др. [34], было доказано, что уровень фекального кальпротектина коррелирует с активностью болезни при язвенном колите, подтвержденной эндоскопически. Winn с соавт. в 2001 году [13] повторил это исследование у детей с ВЗК, получив аналогичные результаты.

Колоноскопия с лестничной биопсией была проведена всем детям с НЯК и БК. Тотальное поражение толстой кишки (панколит) выявлено у 14 детей с НЯК, у 5 из них отмечался панколит с ретроградным илеитом. В группе детей с БК изолированного поражения толстой кишки не было, преобладало сочетанное поражение толстой и подвздошной кишки (илеocolит). Эта группа детей составила 14 человек. По данным колоноскопии дистальные формы поражения толстой кишки (проктосигмоидит и проктит) в группе детей с НЯК имели место у 22 и у 6 пациентов соответственно, у детей с БК проктосигмоидит был отмечен у 3 детей. Среди пациентов с БК

Таблица 1. Значения ФК у детей с НЯК и БК в зависимости от разных степеней клинической активности ($M \pm m$)

Клиническая активность	Концентрация ФК в образцах стула, мкг/г			
	n	НЯК	n	БК
Ремиссия	23	94,43 ± 13,23*	3	36,83 ± 8,88
Низкая	12	193,14 ± 24,02*	-	
Умеренная	7	253,17 ± 26,85*	5	208,6 ± 34,42*
Высокая	12	-	12	226,2 ± 23,55*

*-различия показателей по сравнению с контролем ($p < 0,05$)



Таблица 2. Концентрация ФК у детей с различным объемом поражения кишечника (M±m)

Объем поражения	Концентрация ФК в образцах стула, мкг/г			
	п	НЯК	п	БК
Проктит	6	57,6±18,47	-	
Проктосигмоидит	22	124,4±17,48*	3	58,57±13,13
Панколит	13	222,8±21,47*	-	
Илеоколит	5	252±25,3*	14	211±25*
илеоколит с поражением верхних отделов ЖКТ	-		3	245,9±22,36*

*- различия показателей по сравнению с контролем (p<0,05)

выявлены 3 ребенка с сочетанным поражением толстой кишки, подвздошной и верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Анализируя данные, связанные с объемом поражения, было отмечено, что по мере роста числа пораженных сегментов кишечника как в случае НЯК, так и в случае БК показатели ФК в образцах стула возрастают (табл 2).

Было определено, что максимальные значения ФК регистрируются у детей с НЯК, с сочетанным поражением толстой и терминального отдела подвздошной кишки - 252±25,3 мкг/г и у детей с БК, с сочетанным поражением верхних отделов ЖКТ и илеоколитом – 245,9±22,36 мкг/г. Уровни ФК у пациентов данных групп не отличались между собой (p>0,1). Дети с илеоколитом в группе пациентов с БК имели средние значения ФК 211±25 мкг/г, что статистически их не отличало от больных с илеоколитом в группе НЯК. Оценка значений ФК с помощью t-критерия Стьюдента в группах детей с поражением только дистальных отделов не дало достоверных различий между пациентами с НЯК и БК (p>0,05).

При проведении множественных сравнений с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони наблюдалось статистически значимое увеличение средних значений ФК у детей с НЯК в группах с проктосигмоидитом, панколитом и илеоколитом по сравнению с контрольной группой, а также у детей с БК в группах с илеоколитом и тотальным поражением ЖКТ (p<0,05) (рис 3).

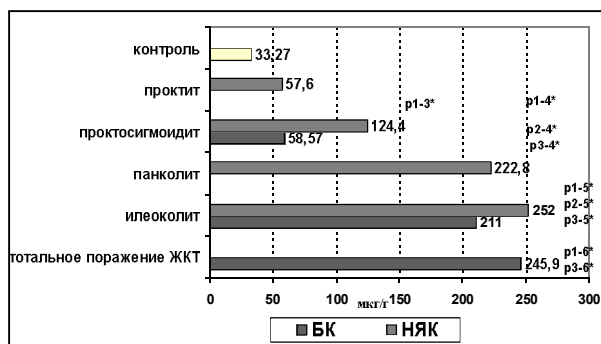


Рисунок 3. Концентрация ФК в зависимости от объема поражения

При проведении корреляционного анализа и вычислении коэффициента ранговой корреляции Спирмена была выявлена функциональная связь умеренной силы между концентрацией ФК в образцах стула и объемом поражения кишечника, как в случае с НЯК, так и при БК ($r_s=0,562$, $p<0,05$ и $r_s=0,655$, $p<0,001$) соответственно.

Таким образом, увеличение поврежденной поверхности кишечника при ВЗК сопровождается нарастанием воспалительной инфильтрации, в том числе полиморфноядерными лейкоцитами, что неизбежно ведет к их миграции в просвет кишечника, разрушению и последующему выходу цитоплазматических белков таких как - ФК. Регистрируя значения ФК можно косвенно судить об объеме поражения и массивности инфильтрации.

Оценка эндоскопической активности НЯК проводилась с использованием индекса Rachmilewitz. В аналогичном случае для болезни Крона применяли Простой эндоскопический индекс активности болезни Крона (SES-CD). Высокая эндоскопическая активность отмечалась только в группе с БК - у 2 детей, в группе с умеренной эндоскопической активностью было по 11 детей с НЯК и БК. Низкая активность регистрировалась только у детей с НЯК, их численность составила 27 человек. Эндоскопическая ремиссия ВЗК была у 4 детей с НЯК и у 7 детей с БК (табл3).

По мере нарастания эндоскопической активности у пациентов как с НЯК, так и с БК увеличивалось содержание ФК в образцах стула. В группе детей с НЯК у больных со средней и низкой эндоскопической активностью концентрация ФК была достоверно выше, чем у пациентов в ремиссии и в контрольной группе (p<0,05). У пациентов с БК наблюдалась аналогичная картина, т.е концентрация ФК в группе с высокой и средней эндоскопической активностью была достоверно выше по сравнению с ремиссией и контрольной группой (p<0,05). Статистически значимых различий концентрации ФК у пациентов с НЯК и БК в группе с умеренной эндоскопической активностью не было (p>0,05). Концентрация ФК в ремиссию НЯК по своим значениям приближалась к контрольным значениям и достоверно не отличалась от них (p>0,05). Известно, что при ВЗК не существует идеального индекса для оценки



Таблица 3. Концентрация ФК у детей в зависимости от эндоскопической активности (M±m)

Эндоскопическая активность	Концентрация ФК, мкг/г			
	n	НЯК	n	БК
Низкая	27	126,5±15,72*	-	
Умеренная	11	247,8±16,79*	11	244,3±21,38*
Высокая	-		2	227,3±21,4*
Ремиссия	4	51,12±8,22	7	103,7±33,3

* - различия показателей по сравнению с контролем (p<0,05)

активности и тяжести течения заболевания, поэтому клиническая и эндоскопическая ремиссии не всегда совпадают. Только у 30% больных с клинической ремиссией заболевания она подтверждается эндоскопически [1]. Из всей группы детей с язвенным колитом только у 4 детей с эндоскопической ремиссией НЯК была клиническая ремиссия заболевания и именно у них отмечались самые низкие значения ФК (51,12±8,22 мкг/г) по сравнению с контрольной группой. Значения ФК в ремиссию БК также достоверно не отличались от показателей контрольной группы (p>0,05). Однако, как и в случае с НЯК, дети с эндоскопической и клинической ремиссией БК (n=3) имели наименьшие значения ФК (36,83±8,88 мкг/г) (рис. 4)

Различий между концентрациями ФК в группе с НЯК и БК в период ремиссии также не было (p=0,277).

Результаты расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена указывают на наличие зависимости средней силы концентрации ФК в образцах стула от эндоскопической активности воспаления при НЯК и БК (r_s=0,635, p=0,0001 и r_s=0,594, p=0,007) соответственно, а также наличие высокой корреляционной связи между эндоскопическим индексом и объемом поражения кишечника (r_s=0,686, p=0,0001 и r_s=0,789, p=0,007).

Обсуждение результатов: Известно, что в основе патогенеза ВЗК лежит нарушение иммунного ответа, приводящее к развитию неспецифического воспаления в стенке и слизистой оболочке кишки. Воздействие иммунных комплексов и медиаторов воспаления (эйкозаноиды, гистамин, кинины, цитокины, активные формы кислорода, NO) на клетки кишечной стенки способствует ее повреждению и деструкции ткани [3]. Выделение с калом ФК - белка нейтрофилов, составляющих не малую часть воспалительного инфильтрата при ВЗК, отражает переход клеток воспаления в просвет кишечника. Таким образом, чем более выражено воспаление, тем тяжелее местные и системные проявления ВЗК. Маркером этого воспаления может быть ФК. Это было подтверждено результатами проведенных исследований. Выявлено, что концентрация ФК в образцах стула у детей с ВЗК значительно увеличена по сравнению

с контролем (p<0,05). Определена слабая зависимость концентрации ФК от возраста обследованных детей (r_s=0,3, p=0,05). Было достоверно замечено, что у детей с НЯК и БК по мере увеличения клинической активности заболеваний нарастает концентрация ФК в образцах стула. Аналогичная ситуация складывается и при усилении местных проявлений воспаления при ВЗК, т.е с увеличением эндоскопических индексов активности концентрация ФК становится выше. Интересно отметить, что состояние эндоскопической ремиссии сопровождается уменьшением концентрации ФК, достоверно не отличающейся от референтных значений. Однако, самые низкие концентрации ФК, приближающиеся по своим значениям к контрольным, отмечались у детей, имеющих полную клиничко-эндоскопическую ремиссию. Таким образом, ФК может служить надежным маркером активности воспаления при ВЗК, а при динамическом наблюдении детей с НЯК и БК нормальные значения ФК могут быть свидетельством полной клиничко-эндоскопической ремиссии. Результаты нашего исследования совпадают с данными Rsheth и др. [34] и Vunn с соавт. [13].

Подводя итог нашего исследования, необходимо сказать о том, что на концентрацию ФК в образцах стула оказывает влияние не только активность местного и системного воспаления, но и его распространенность. Так, у детей с НЯК при сочетанном поражении толстой и терминального отдела подвздошной кишки и у детей с тотальным поражением ЖКТ при БК отмечались самые высокие цифры ФК. При дистальных формах поражения толстой кишки (проктосигмоидит, проктит) регистрировались меньшие значения, достоверно отличающиеся от распространенных форм поражения. Таким образом, определение ФК в образцах стула может косвенно помочь клиницисту сделать вывод об объеме поражения.

Выводы: Фекальный кальпротектин отражает активность воспалительного процесса в кишечнике у детей с ВЗК и является простым, безопасным, неинвазивным тестом, потенциально способным уменьшить число агрессивных исследований у детей.

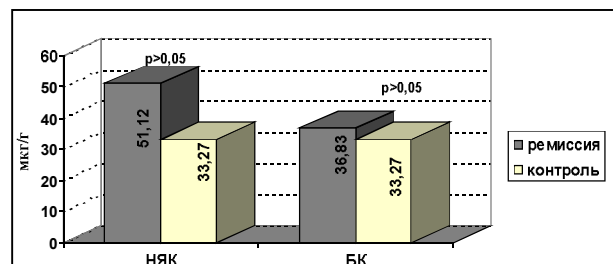


Рисунок 4. Концентрация ФК у детей с полной клинической и эндоскопической ремиссией



ЛИТЕРАТУРА:

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит: Пер. с нем. Шептулина А.А. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.-500 с.
2. Алиева Э.И., Румянцев В.Г. Болезнь Крона у детей // Педиатрия. – 2001.- №6
3. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: ООО Издательство «Триада». – 2002. – 8стр.
4. Белоусова Е.А. иммунные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и принципы селективной иммунокоррекции. // Материалы 15 Юбилейной школы-семинара им. А.М. Уголева «Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения», 1999.- С.48-56
5. Михайлова Е.И., Пиманов С.И., Воропаев Е.И., Тимашова В.Р. Фекальный маркер язвенного колита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. № 5. – С. 60-63.
6. Румянцев В.Г., Щиголева Н.Е. Болезнь Крона у детей // Consillium medicum. – 2002.- Т.4 №6. – С. 20-23.
7. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Ратникова М.А., Сичинава И.В. и др. Воспалительные заболевания кишечника у детей // Педиатрия. – 2006.- №5.- С.99-102.
8. Щербakov П.Л. Воспалительные заболевания кишечника у детей: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. // Детский доктор. – 2000.- №4 - С. 22-26.
9. Andus T, Gross V, Caesar I, et al. PMN-elastase in assessment of patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1993; 38:1638–44.
10. Adeyemi EO, Neumann S, Chadwick VS, et al. Circulating human leucocyte elastase in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1985; 26:1306–11.
11. Bohe M, Genell S, Ohlsson K. Protease inhibitors in plasma and faecal extracts from patients with active inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1986; 21:598–604
12. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, et al. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. Lancet 1992; 339:89–91.
13. Bunn SK. Faecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 32:171-177.
14. Bunn SK, et al. Faecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 33:14-22.
15. Bischoff SC, Grabowsky J, Manns MP. Quantification of inflammatory mediators in stool samples of patients with inflammatory bowel disorders and controls. Dig Dis Sci 1997; 42:394–403.
16. Berstad A, Borkje B, Riedel B, et al. Increased fecal eosinophil cationic protein in inflammatory bowel disease. Hepato-Gastroenterol 1993; 40:276–8.
17. Berni Canani R. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. Dig Liver Dis. 2004; 36:467-470.
18. Costa F, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. Dig Liver Dis. 2003; 35:642-647.
19. Carroccio A. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. Clin Chem. 2003; 49(pt 1):861-867.
20. Berni Canani R. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 42:9-15.
21. Campeotto F. High faecal calprotectin concentrations in newborn infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89:F353-F355.
22. Denizot Y, Chaussade S, Nathan N, et al. PAF-acether and acetylhydrolase in stool of patients with Crohn's disease. Dig Dis Sci 1992; 37:432–7
23. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization of a highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. Eur J Biochem 1983; 134:1–6.
24. Fischbach W, Becker W, Mossner J, et al. Faecal alpha-1-antitrypsin and excretion of 111indium granulocytes in assessment of disease activity in chronic inflammatory bowel diseases. Gut 1987; 28:386–93.
25. Fagerhol MK, Andersson KB, Naess-Andresen CF, et al. Calprotectin (the L1 leukocyte protein). In: Smith VL, Dedman JR, eds. Stimulus Response Coupling: The Role of Intracellular Calciumbinding Proteins. Boston, Boca Raton: CRC Press; 1990:187–210.
26. Golden BB. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 34:324. Letter.
27. Husebye E, Ton H, John B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. Am J Gastroenterol. 2001; 96:2683-2687.
28. Loonen H.J., Griffiths A.M., et al. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index // Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 36. №1. – P. 90-95
29. Olafsdottir E. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. Acta Paediatr. 2002; 91:45-50.
30. Nicholls S, Stephens S, Braegger CP, et al. Cytokines in stools of children with inflammatory bowel disease or infective diarrhoea. J Clin Pathol 1993; 46:757–60.
31. Nissen AC. Faecal calprotectin in healthy term and preterm infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 38:107-108.
32. Ravikumara M., Sandhu B.K. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in childhood // Indian. J. Pediatr. -2006.- Vol.73. - №8. – P.717-721.
33. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. Scand J Gastroenterol 1992; 27:793–8.
34. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, et al. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. Digestion 1997; 58:176–80.
35. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. 1999; 34:50-54.
36. Rachmilewitz D., Coated mesalazine versus sulfasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial // B.M.J. -1989. – Vol.82. – P.82
37. Saiki T, Mitsuyama K, Toyonaga A, et al. Detection of pro- and anti-inflammatory cytokines in stools of patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1998; 33:616–22
38. Tibble JA. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. Gut. 1999; 45:362-366.
39. Ton H, et al. Improved assay for fecal calprotectin. Clin Chim Acta. 2000; 292:41-54.
40. Tibble J, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. Gut. 2000; 47:506-513.
41. Ulrika Lorentzon Fagerberg, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2002; 37:468–472.