

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР)

Ю. В. Черненко — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, профессор, доктор медицинских наук. **Н. В. Позгалева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии; **О. С. Панина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, кандидат медицинских наук.

THE ROLE OF BIOMARKERS IN EARLY DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY DISEASES OF INTESTINE IN NEWBORNS (REVIEW)

Yu. V. Chernenkov — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Sciences; **N. V. Pozgaleva** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate; **O. S. Panina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 27.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 15.05.2017 г.

Черненко Ю. В., Позгалева Н. В., Панина О. С. Роль биомаркеров в ранней диагностике воспалительных заболеваний кишечника у новорожденных (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (2): 256–259.

На основании анализа данных зарубежной и отечественной литературы обобщены сведения о неинвазивных биомаркерах и методах изучения воспалительных заболеваний кишечника у новорожденных. Обоснована необходимость дополнительного изучения факторов, влияющих на уровень выработки фекальных протеинов у новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденный, биомаркеры, кальпротектин, воспалительные заболевания кишечника.

Chernenkov YuV, Pozgaleva NV, Panina OS. The role of biomarkers in early diagnostics of inflammatory diseases of intestine in newborns (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (2): 256–259.

Information on noninvasive biomarkers and methods for studying inflammatory bowel diseases in newborns has been summarized. It is based on the analysis of data taken from foreign and Russian literature. The need for additional study of factors affecting the level of fecal protein production in newborns is substantiated.

Key words: newborn, biomarkers, calprotectin, inflammatory bowel diseases.

В последние годы увеличилась выживаемость детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Врачи научились выхаживать младенцев с экстремально низкой массой тела при рождении, усвоив навыки ухода за детьми данной группы, умеют прогнозировать осложнения и проводить их профилактику. Но, несмотря на новые технологии, медикаменты, постоянно отрабатываемые практические навыки медицинского персонала, проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у недоношенных новорожденных остается актуальной и в настоящее время.

Наиболее тяжелым и угрожающим жизни заболеванием у новорожденных является некротический энтероколит (НЭК), летальность при котором составляет 40–80% и достигает 100% у пациентов с наиболее тяжелыми формами заболевания и имеющимися сопутствующими патологическими состояниями [1, 2].

Частота встречаемости (НЭК) среди недоношенных новорожденных в России составляет 510 случаев на 100 тыс. населения, что соответствует средне-европейским показателям, но значительно ниже, чем в Скандинавии, Америке, Израиле и Англии [2].

Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний кишечника. Современная ультразвуковая диагностика пережила большое количество значимых событий, которые позволили активно стимулировать специальность и осуществлять революционный прогресс, связанный с неинвазивностью, безопасностью метода и низкими материальными затратами [3]. Ультразвуковые исследования (УЗИ) позволили использовать данный метод в качестве первичной диагностики воспалительного процесса,

а также осуществлять динамическое наблюдение за активностью процесса без применения классических радиологических, эндоскопических методов [4].

В качестве метода диагностики ВЗК ультразвук позволяет получить информацию о перистальтике кишечника, изменении скорости кровотока, осуществить моделирование кишечной стенки и выявить на раннем этапе патологические изменения, проводить скрининг заболеваний желудочно-кишечного тракта при первичной диагностике [4, 5].

К недостаткам метода можно отнести определенную зависимость от опыта и навыков оператора, особенностей характеристики аппарата, на котором проводится исследование, а также технические трудности выполнения исследования у тучных пациентов с избыточной массой тела, пациентов с метеоризмом или малоподвижных категорий.

УЗИ остается незаменимым методом диагностики и последующего мониторинга и занимает одно из ведущих мест в мониторинге эффективности терапии и определения риска внекишечных осложнений [6]. Современные ультразвуковые аппараты используют датчики с более высокой частотой разрешения (5–12 МГц), позволяющие определить толщину стенки кишечника и выделить пять слоев толстой кишки:

- гиперэхогенную границу между полостью и слизистой оболочкой;
- гипозоногенный мышечный слой слизистой оболочки;
- гиперэхогенную подслизистую оболочку;
- гипозоногенную мышечную оболочку;
- гиперэхогенную наружную границу серозной оболочки.

Толщина кишечной стенки, регистрируемая при поперечном срезе, позволяет дифференцировать пять слоев, которые отличаются друг от друга эхоген-

Ответственный автор — Позгалева Надежда Валерьевна
Тел.: 89626274719
E-mail: pozgaleva87@mail.ru

ными свойствами и не соответствуют анатомическим особенностям строения [6,7].

При язвенном колите воспалительный процесс, как правило, поражает первые три слоя слизистой оболочки, при болезни Крона происходит утолщение, утрата структуры кишечной стенки, что свидетельствует о трансмуральном поражении.

К сожалению, определение утолщения кишечной стенки, особенно кольцевое, не в состоянии выявить поверхностные эрозии, но более глубокие язвы, разрушающие подслизистую оболочку, могут оказаться видимыми благодаря пузырькам воздуха в изъязвлении и напрямую зависят от локализации пораженного сегмента и профессионализма специалиста, выполняющего диагностическое исследование [8].

С другой стороны, определение толщины кишечной стенки может быть затруднено у пациентов с избыточной массой тела ввиду низкой компрессии датчика и выраженного метеоризма, поэтому необходим систематический анализ и осмотр нижних отделов живота с контролем подозрительного отдела или сегмента толстой кишки.

В отдельных случаях адекватный осмотр всех слоев кишечника с постепенной компрессией брюшной полости возможен с помощью стандартного датчика 3,75 МГц.

Для дифференциальной диагностики и более детального осмотра сегмента толстой кишки и получения истинной картины слоев кишечной стенки используется трансректальное ультразвуковое исследование с контрастированием толстой кишки физиологическим раствором от 200 до 1500 мл, обеспечивающим адекватную визуализацию и топическую оценку стенки толстой кишки [9]. Однако данный метод не столь популярен у специалистов и пациентов в связи с дискомфортом (удержание жидкости в толстой кишке) и невозможностью адекватного осмотра у пациентов со сниженным тонусом толстой кишки и запирающей функцией анального сфинктера [9,10].

Допплеровское исследование способно визуализировать гиперемии слизистой оболочки, что свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса. Изменение скорости кровотока и объема кровотока в верхней и нижней мезентериальной артерии указывает на воспалительный процесс и помогает в динамическом наблюдении при проведении лечебных мероприятий. Роль ультразвукового исследования с применением контрастных веществ в настоящее время не столь велика вследствие высокой стоимости контрастных препаратов и привлечения для проведения исследования специалистов анестезиологов-реаниматологов. Вероятнее всего, данный метод останется непопулярным и не заменит стандартное ультразвуковое исследование в рутинной практике специалистов ультразвуковой диагностики [11–13].

Трансректальные и перианальные ультразвуковые методы исследования имеют некоторые ограничения: осмотр дистального сегмента толстой кишки, выраженный болевой синдром при стенозе, технические трудности у тучных пациентов и неподвижных больных. Благодаря ультразвуковой диагностике удается визуализировать все слои слизистой оболочки, оценить глубину поражения и оценить наличие свищевых ходов, инфильтрацию в соседние органы [15]. В качестве контрастного вещества, усиливающего визуализацию и повышающего эффективность диагностического поиска, применяют перекись водорода [16,17].

Информативным методом для диагностики является ультрасонография, позволяющая выявить расширение кишечных петель, расслоение и утолщение кишечной стенки, свободную жидкость и газ в брюшной полости [18].

У глубоко недоношенных детей, находящихся в крайне тяжелом состоянии за счет неврологических нарушений или нестабильности функции жизненно важных органов, клиническая картина внутрибрюшных осложнений НЭК может быть завуалирована другими, более яркими симптомами фоновой патологии. В таких случаях с диагностической целью следует производить лапароцентез. Аспирированная жидкость, если в ней нет отчетливой примеси кишечного содержимого, подвергается бактериоскопии. Выявление бактериального загрязнения содержимого брюшной полости подтверждает диагноз некроза кишки. К контрастному обследованию ЖКТ следует прибегать только в крайних ситуациях, когда НЭК приходится дифференцировать с другими заболеваниями кишечника периода новорожденности или с пороками развития, такими как мальротация. В большинстве же случаев лапароцентез и проведение пассажа по ЖКТ, тем более с применением взвеси сернокислого бария невозможно применить в связи с нестабильностью состояния недоношенного новорожденного. Это обследование, как правило, не дает сколько-нибудь значимых диагностических данных, а угроза перфорации пораженной кишечной петли при прохождении по ней тяжелых контрастных масс и перерастяжении в результате скопления контраста очень велика.

Неонатологи и неонатальные реаниматологи крайне редко используют инвазивные методы исследования в диагностике НЭК, так как новорожденный ребенок имеет анатомо-физиологические особенности, применение инвазивных вмешательств имеет ряд побочных эффектов и противопоказаний, некоторые запрещены в неонатологии. В связи с этим одной из приоритетных задач неонатологии является поиск новых неинвазивных методов исследования воспалительных заболеваний кишечника (НЭК, болезнь Крона). К таким относятся фекальные биомаркеры. Но на сегодняшний день использование фекальных биомаркеров у новорожденных детей является достаточно дискуссионной проблемой.

Основная проблема заключается в отсутствии специфических неинвазивных биомаркеров. Кроме того, многие фирмы-производители не устанавливают нормы для новорожденных, тем более для недоношенных новорожденных. У здоровых доношенных новорожденных в норме в кале присутствует белок. В кале недоношенного новорожденного также присутствует некоторое количество фекального протеина, поэтому сложно определить без специфических маркеров и имеющихся норм границу между нормой, особенностью пищеварительного тракта недоношенных новорожденных и началом развития угрожающей жизни новорожденного заболевания [22,23].

Более предпочтительным биологическим материалом для диагностики НЭК у недоношенных новорожденных является кал, ввиду неинвазивности и доступности получения. Расширение диагностической платформы связано с широким внедрением в практику: иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунохимического анализа (iFOBT), с автоматизацией процесса. Это позволяет определять заболевание на ранних стадиях и вести мониторинг, обеспечивая быстрое выполнение анализа, исключая связанную

со сложностью дифференциальной диагностики несвоевременную постановку диагноза, которая может быть затруднена ввиду наличия другой сочетанной патологии [23].

С целью оценки аутовоспаления в последние годы стали изучаться белки из семейства аларминов, участвующие в реакциях нейтрофильного аутовоспаления. К числу белков такого типа относят также лактоферрин, лизоцим, эластазу, миелопероксидазу, кальгранулин (алармин S100A12). Кальпротектин наиболее стабилен и медленно разлагается протеазами микроорганизмов, что позволяет использовать в диагностических целях исследование их концентрации в кале. Данные белки относят к биомаркерам «фекального воспаления». Фекальный кальпротектин (ФК) — неинвазивный маркер нейтрофильного интестинального воспаления. В России ФК признан одним из лучших лабораторных маркеров дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

Фекальный кальпротектин — белок с молекулярным весом 36 kDa, содержащий в своем составе ионы кальция и цинка и обладающий бактериостатическим и фунгицидным действием *in vitro* [24]. Он составляет 60% белка, содержащегося в цитоплазме нейтрофилов, в низкой концентрации может быть обнаружен в моноцитах и тканевых макрофагах. Синтез кальпротектина в кале отражает приток нейтрофилов в просвет кишки на самых ранних этапах патологического процесса, что подтверждается высокой корреляцией результатов исследования концентрации фекального кальпротектина с оценкой экскреции гранулоцитов. Он чрезвычайно стабилен в фекалиях даже при хранении в течение семи дней при комнатной температуре и легко измеряется с помощью коммерчески доступного анализа [24].

Фекальный кальпротектин признан сегодня одним из лучших лабораторных маркеров дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженной кишки (СРК). Пациенты с СРК не обладают высокой концентрацией ФК, в то время как пациенты с ВЗК имеют высокий уровень ФК, коррелирующий с эндоскопической и гистологической оценкой активности заболевания [25].

В последние два года наибольший интерес исследователей к этому маркеру сосредоточен в нескольких направлениях:

I. Определение полезности ФК с целью исключения неинформативных эндоскопических исследований (ЭИ) и, соответственно, уменьшения числа болезненных для пациентов процедур и сокращения расходов на проведение излишнего ЭИ.

II. Валидация тест-систем для определения ФК, которые давно присутствуют на рынке, и вновь появляющихся быстрых иммунохроматографических тестов в сравнении с уже привычным иммуноферментным анализом (ИФА) и клиническим статусом пациентов.

III. Уточнение показаний к назначению ФК, связь уровней маркера с различными видами гастроинтестинальной патологии, мониторинг пациентов по уровню ФК.

IV. Выявление ограничений метода.

В период новорожденности, а также у детей младшего возраста концентрация кальпротектина в среднем выше, чем у взрослых. Преимуществами исследования фекального кальпротектина при болезни Крона являются неинвазивность его получения и то, что повышенная его концентрация может отражать

сегментарные поражения тонкой кишки, которая недоступна для эндоскопического и/или гистологического исследования. Поскольку концентрация фекального кальпротектина в стуле непосредственно коррелирует с гистологической и эндоскопической активностью заболевания, стойко повышенный уровень фекального кальпротектина может указывать на неэффективность терапии, а повышение содержания кальпротектина в динамике — на вероятность обострения заболевания.

Зарубежными коллегами сделаны попытки выявления связи фекального кальпротектина и раннего выявления ВЗК у новорожденных. Выводы оказались не утешительными. Уровень фекального кальпротектина у поздних недоношенных и глубоко недоношенных новорожденных, без проявления ВЗК, был фактически одинаковым. Уровень ФК у недоношенных новорожденных с клиническими проявлениями ВЗК был повышен: >2000 мкг / г, что диагностически важно, но ФК не являлся ранним маркером ВЗК, в частности NEC, и может быть связан с бактериальным заселением кишечника; перинатальным воздействием антибактериальной терапии, гормонотерапии, длительной гипоксией плода и многими другими факторами, которые в настоящее время еще не до конца изучены. Это еще раз подтверждает важность и актуальность поисков новых высокоспецифичных неинвазивных фекальных биомаркеров кишечного воспаления у новорожденных детей. Очевидна необходимость более детального изучения фекальных маркеров, имеющих на российском рынке. Следует определить нормы по данным маркерам, уточнить факторы, влияющие на уровень выработки фекальных протеинов, характерных для новорожденных детей.

В европейских странах широко используется неинвазивный маркер кишечного воспаления — кальгранулин-С. Этот маркер обнаруживается в кале. Относится к семейству аларминов, белок S100A12, альтернативные названия: кальгранулин-С, EN-RAGE, член семейства белков S100 — кислых низкомолекулярных белков, для которых характерен клеточный тип, специфическая экспрессия и наличие двух EF-рука кальцийсвязывающих доменов [24]. S100 белки, или кальгранулины, экспрессируются в активированных гранулоцитах в условиях хронического воспаления. Hofmann et al. (1999) сообщали, что RAGE является основным рецептором на клеточной мембране для S100A12 (который они назвали EN-RAGE — экстраклеточный вновь идентифицированный RAGE-связывающий белок) и родственных членов суперсемейства S100/кальгранулин. Взаимодействие S100A12 с клеточным RAGE на эндотелии, мононуклеарных фагоцитах и лимфоцитах усиливает активацию клетки с образованием ключевых провоспалительных медиаторов. Так как S100A12 секретируется активированными нейтрофилами и сам действует как провоспалительный медиатор, он может быть полезным маркером для диагностики и терапевтического контроля гастроинтестинального воспаления [24, 25].

Исследования также показывают, что уровень фекального S100A12 уменьшается при лечении противовоспалительными препаратами, предполагая, что этот маркер может отражать реакцию медикаментозного лечения и динамического наблюдения за клиническими проявлениями при длительной терапии.

В Греции, Америке, Франции, Швеции работа с кальгранулин-С идет с 2008 г., но, несмотря на давность начала исследования данного маркера, до-

стоверных данных и крупных исследований по применению S100A12 в кале для диагностики НЭК нет. Поэтому утверждать, что фекальный белок S100A12 является высокоспецифичным для диагностики ВЗК у новорожденных детей нельзя.

В заключение следует отметить, что перечень нерешенных вопросов по данной патологии у новорожденных чрезвычайно широк. Сложность методов и наличие противопоказаний в применении инвазивных методов исследования у новорожденных детей еще раз подтверждают важность и актуальность поиска новых высокоспецифичных неинвазивных фекальных биомаркеров слизистой оболочки кишечника у новорожденных детей. Необходимо определить нормы по данным маркерам, характерные для новорожденных детей. Определение неинвазивного фекального биомаркера позволит обеспечить раннее начало эффективного лечения, избежать долгосрочных или краткосрочных осложнений, что приведет к снижению показателей смертности среди недоношенных новорожденных.

Авторский вклад: написание статьи — Н. В. Погалева, О. С. Панина; утверждение рукописи для публикации — Ю. В. Черненко.

References (Литература)

- Burtsev DV, Maksimov AY, Ilyashenko MG, Tarasova GN. Multi-stage system of diagnostics of inflammatory and tumor diseases of the tolstous intelligence. *Fundamental Research* 2012; 7 (1): 54–57. Russian (Бурцев Д. В., Максимов А. Ю., Ильяшенко М. Г., Тарасова Г. Н. Многоэтапная система диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний толстой кишки. *Фундаментальные исследования* 2012; 7 (1): 54–57).
- Burri E, Manz M, Rothen C, et al. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort. *Clin Chim Acta* 2013 Feb; (41): 7.
- D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease 2012; 12 (22): 18–24.
- Canani BR. Diagnostic value of fecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice *Dig Liver Dis* 2004; (36): 467–470.
- Manz M, Burri E, Rothen C, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterology* 2012; (12): 5.
- Vedenikova MM, Sharov AA, Potapov AS, et al. Confocal endomicroscopy in the diagnosis of inflammatory bowel diseases in children. *Diagnostic issues in pediatrics* 2012; 4 (3): 17–21. Russian (Веденикова М. М., Шаров А. А., Потапов А. С. и др. Конфокальная эндомикроскопия в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2012; 4 (3): 17–21).
- Van de Logt F, Day AS. S100A12: a noninvasive marker of inflammation in inflammatory bowel disease. *Journal of Digestive Diseases* 2013; 14 (2): 62–67.
- Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn disease. *Gut* 2005; (54): 364–368.
- Dai Z, Chen Z, Ye H, et al. Characterization of micromas in cephalochordates reveals a correlation between micromas repertoire homology and morphological similarity in chordate evolution. *Evolution & Development* 2009; (11): 41–49.
- Goloshchapov OV, Vavilov VN, Zubarovskaya LS, et al. Fecal calprotectin is a new quantitative biomarker of the acute and chronic "graft versus host" reaction with intestinal involvement after allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells. *Clinical oncohematology* 2011; (1): 61–68. Russian (Голощапов О. В., Вавилов В. Н., Зубаровская Л. С. и др. Фекальный кальпротектин — новый количественный биомаркер острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» с вовлечением кишечника после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология* 2011; (1): 61–68).
- Kolho KL, Turner D, Veereman-Wauters G, et al. Rapid test for fecal calprotectin levels in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 Oct; 55 (4): 436–9.
- Sylvester KG, Ling XB, Liu GY, et al. A novel urine peptide biomarker-based algorithm for the prognosis of necrotizing enterocolitis in human infants. *Gut* Sep 18, 2013; 25–37.
- Sekacheva MI. The problem of therapy of inflammatory bowel diseases and ways of their solution. *Consilium medicum* 2004; 6 (2): 45. Russian (Секачева М. И. Проблемы терапии воспалительных заболеваний кишечника и пути их решения. *Consilium medicum* 2004; 6 (2): 45).
- Zani A, Cananzi M, Fascetti LF, et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotizing enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut* 2014; (63): 300–309.
- Raboison MJ, Huissoud C, Lapointe A, et al. Assessment of uterine artery and aortic isthmus Doppler recordings as predictors of necrotizing enterocolitis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206 (3): 232.
- Miner CA, Fullmer S, Eggett DL, Christensen RD. Factors affecting the severity of necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1715–1719.
- Reisinger KW, Van der Zee DC, Brouwers HA, et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid-binding protein in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (9): 1640–1645.
- Neutrophil-derived S100A12 is profoundly upregulated in the early stage of acute Kawasaki disease F. Ye. *The American Journal of Cardiology* 2004; 94 (6): 840–844.
- Khaitov RM, Paschenkov MV, Pinegin BV. The role of pattern-recognition receptors in congenital and adaptive immunity. *Immunology* 2009; 30 (1): 66–76. Russian (Хайтов Р. М., Пашенков М. В., Пинегин Б. В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. *Иммунология* 2009; 30 (1): 66–76).
- Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Fecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clin Chem Lab Med* 2012; (22): 1–7.
- Sydora MJ, Sydora BC, Fedorak RN. Validation of a point-of-care desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; (6): 207–214.
- Wassell J, Wallage M, Brewer E. Evaluation of the Quantum Blue® rapid test for faecal calprotectin. *Ann Clin Biochem* 2012; 49 (1): 55–8.
- Hessels J, Douw G, Yildirim DD, et al. Evaluation of Prevent ID and Quantum Blue rapid tests for fecal calprotectin. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50 (6): 79–82.
- Yablokova EA, Orelov AV, Ratnikova MA, et al. Inflammatory bowel diseases in children. *Pediatrics* 2006; (5): 99–102. Russian (Яблокова Е. А., Орелов А. В., Ратникова М. А. и др. Воспалительные заболевания кишечника у детей. *Педиатрия* 2006; (5): 99–102).
- Szczepański M, Dądalski M, Szymańska E, et al. Fecal calprotectin is a good biomarker of mucosal healing in monitoring of children with IBD. *Postępy Nauk Medycznych* 2014; 27 (3): 150–153.