

Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки

А.А. Звягин, И.А. Бавыкина, Т.Л. Настаушева, Д.В. Бавыкин

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Intestinal Fatty Acid Binding Protein as the Promising Marker of Small Intestine Permeability

A.A. Zvyagin, I.A. Bavykina, T.L. Nastausheva, D.V. Bavykin

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

В статье приведены данные литературы о возможностях использования интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в качестве диагностического маркера при повреждениях кишечника различной этиологии. Рассмотрены аспекты применения маркера при целиакии. Представлены сведения о результатах использования различных диагностических методик при целиакии в сравнении с определением интестинального белка, связывающего жирные кислоты.

Ключевые слова: дети, белки, связывающие жирные кислоты, целиакия, проницаемость кишечника.

Для цитирования: Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(6): 29–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33

The Article provides the literature data on the possibilities to use the intestinal protein binding the fatty acids as the diagnostic marker for the intestinal injuries of different etiology. Aspects of the marker use for the celiac disease are considered. The information on the results of use of the various diagnostic techniques for the celiac disease compared with the definition of the intestinal protein binding the fatty acids is presented.

Key words: children, fatty acid binding proteins, celiac disease, intestinal permeability.

For citation: Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Nastausheva T.L., Bavykin D.V. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a promising marker of small intestine permeability. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(6): 29–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33

В настоящее время основными методами диагностики проницаемости тонкой кишки, используемыми во врачебной практике, являются морфологическое исследование биоптатов и тест с лактулозой. Однако ввиду инвазивности и сложности выполнения этих методов продолжается поиск новых малоинвазивных и эффективных тестов для диагностики повышенной проницаемости кишечника и связанных с ней заболеваний. К таким новым перспективным маркерам повышенной проницаемости кишечника относится интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP) [1–4]. Белки, связывающие жирные

кислоты, относятся к внутриклеточным и участвуют в метаболизме и транспорте длинноцепочечных жирных кислот. В зависимости от тропности к тканям выделяют адипоцитарный (А), эпидермальный (Е), кардиальный и мышечный (Н), тонкокишечный (I), печеночный (L), толстокишечный (II), мозговой (В) и тестикулярный (Т) белки, связывающие жирные кислоты [5]. Среди диагностических характеристик белков можно отметить следующие: они содержатся в клетке в высокой концентрации; растворимы в цитоплазме; имеют низкую молекулярную массу (15 кДа); высокоспецифичны к ткани, из которой происходят [6]. Таким образом, белки, связывающие жирные кислоты, можно отнести к чувствительным специфичным маркерам повреждения тканей.

I-FABP экспрессируется исключительно в тонкой кишке и высвобождается из клетки после повреждения тканей [7]. Он содержится в эпителиальных клетках тонкой кишки и представляет собой цитозольный энтероцитарный белок, который служит чувствительным маркером поражения энтероцитов [1]. Средняя концентрация I-FABP в крови у здоровых лиц не установлена окончательно, но, согласно данным литературы, составляет от 69 ± 14 до $172,7$ пг/мл [8, 9]. Несмотря на то что референсные значения не были установлены, исследователи сходятся во мнении об однозначном повышении уровня I-FABP при различной патологии с повышенной прони-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Звягин Александр Алексеевич — д.м.н., проф. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0002-3896-3297, e-mail: zvyagaa@mail.ru

Бавыкина Ирина Анатольевна — к.м.н., ст. науч. сотр. Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, асс. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0003-1062-7280

Настаушева Татьяна Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0001-6096-1784

Бавыкин Дмитрий Вадимович — к.м.н., асс. кафедры судебной медицины и правоведения Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000-0003-7468-2485

394000 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

цаемости кишечника. Например, M. Voth и соавт. (2019) [7] отмечают, что медиана уровней I-FABP достоверно выше в группе пациентов с травмой живота по сравнению с контрольной группой (7292,3 и 28,637 пг/мл соответственно). Кроме того, установлено, что уровни I-FABP у пациентов с посттравматическим шоком (844,4 пг/мл) оказались достоверно выше, чем в группе контроля (28,637 пг/мл). Авторами также замечено, что максимальный уровень I-FABP отмечался в день травмы, а в последующем планомерно снижался, таким образом, делается вывод, что I-FABP отражает низкую перфузию кишечника и может быть полезным и перспективным параметром в диагностике геморрагического шока. S.F. Assimakopoulos и соавт. (2019) [10] показали, что уровень I-FABP достоверно ниже у септических больных, при этом более выраженным снижением было у пациентов с бактериальным абдоминальным сепсисом. S. Xie и соавт. (2019) [11] выявили повышенную секрецию I-FABP при септическом поражении кишечника. Согласно результатам исследования, проведенного в 2019 г. X. Wang и соавт. [12], повышенная проницаемость кишечника, а именно повышение уровня I-FABP, обнаружена при болезни Альцгеймера, что косвенно подтверждает теорию повреждения энтероцитов при заболеваниях нервной системы. Состоятельность I-FABP как важного маркера повреждения тонкой кишки после крупных абдоминальных операций продемонстрировали C. Kong и соавт. (2019) [13].

В работе M. Zambruni и соавт. (2019) [14] получены данные, демонстрирующие роль повышенной проницаемости кишечника как сопутствующего фактора низкорослости (при длине тела Z-score ≤ -2). Под наблюдением в течение 6 мес находились 78 детей в возрасте от 5 до 12 мес, проживающих в сельских районах Перу, оценка показателей физического развития проводилась каждые 2 нед. Установлено, что 21% детей имели низкорослость, при этом у них отмечался более высокий уровень сывороточного I-FABP, чем у ровесников со средней длиной тела [14].

Имеются единичные данные по содержанию этого маркера при псориазе. M. Sikora и соавт. (2019) [15] для изучения клинко-метаболических факторов, влияющих на концентрацию I-FABP в плазме крови у больных псориазом, включили в исследование 80 пациентов с псориазом и 40 человек контрольной группы. При анализе было выявлено повышение концентрации I-FABP в сыворотке пациентов основной группы (243,00 (108,88–787,10) пг/мл) по сравнению с контрольной (114,38 (51,60–241,60) пг/мл; $p < 0,001$). Кроме того, выявлена достоверная положительная корреляция между уровнем I-FABP и индексом массы тела ($r = 0,82$; $p < 0,001$), индексом тяжести зоны псориаза ($r = 0,78$; $p < 0,001$) и отношением нейтрофилов к лимфоцитам ($r = 0,24$; $p < 0,001$), т.е. при увеличении проницаемости кишечника отмечалось возрастание

индекса массы тела, тяжести псориаза и отношения нейтрофилов к лимфоцитам [15].

Классическим примером использования в диагностических целях определения концентрации I-FABP в сыворотке крови служит повреждение кишечника, характерное для целиакии. Целиакия — хроническая генетически детерминированная аутоиммунная патология, Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции [16, 17]. Согласно международным критериям диагностики Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутриции (ESPGHAN, 2012) алгоритм диагностики целиакии включает серологические тесты, морфологическое исследование биоптата тонкой кишки и определение в крови генетических маркеров патологии [18]. Признанными серологическими маркерами целиакии служат антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизию и диамированным пептидам глиадина. Определение генетических маркеров целиакии может быть проведено на любой стадии заболевания для подтверждения диагноза [19–22].

Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки — «золотой стандарт» в диагностике целиакии. В развитии клинко-морфологических изменений слизистой оболочки по M. Marsh определены 4 стадии. Наличие изменений, характерных для каждой стадии, подтверждает диагноз целиакии с абсолютной точностью [23–25]. Добавление неинвазивного маркера повышенной проницаемости кишечника к используемым в настоящее время параметрам активности целиакии (симптомы, серологические тесты и биопсия) может способствовать повышению качества диагностики целиакии [1].

Одно из первых исследований, посвященных возможности лабораторной оценки повышенной проницаемости кишечной стенки с помощью FABP при целиакии, проведено в 2009 г. J.P. Derikx и соавт. [9]. Изучалась диагностическая ценность определения белков двух классов, связывающих жирные кислоты — I-FABP и L-FABP, до и после введения безглютеновой диеты по сравнению с таковыми у здоровых людей. В исследование были включены 26 здоровых и 13 пациентов с подтвержденной при биопсии целиакией, из них 10 выполнена повторная оценка уровней FABP через 1 год с момента исключения глютена из рациона. Установлено, что уровни FABP в крови значительно превышали таковые у пациентов с целиакией по сравнению со здоровыми в контрольной группе (I-FABP: 784,7 пг/мл против 172,7 пг/мл, $p < 0,001$; L-FABP: 48,4 нг/мл против 10,4 нг/мл, $p < 0,001$). При повторном обследовании после годичного курса безглютеновой диеты выявлено, что концентрация маркеров приходит в норму [9]. Результаты этого исследова-

ния свидетельствуют, что определение FABP можно использовать в качестве неинвазивного метода оценки поражения кишечника при целиакии. Помимо дополнительной роли в диагностике целиакии FABP потенциально может быть эффективным для мониторинга качества соблюдения безглютеновой диеты.

Диагностическое значение определения концентрации I-FABP при целиакии также показали I.B. Oldenburger и соавт. [26]. В исследование были включены 95 детей с клиническими признаками целиакии, повышенным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе (IgG-tTG) менее чем 10 норм и подтвержденной морфологическим исследованием биоптатов. Всем детям определяли содержание I-FABP в сыворотке крови. В качестве контрольной группы обследован 161 ребенок с семейной низкорослостью и нормальным уровнем IgG-tTG. Достоверно доказано, что уровень I-FABP у 71 пациента со уровнем IgG-tTG менее 10 норм и положительным биопсийным тестом существенно не отличались ($p=0,13$) от уровня у 24 пациентов с IgG-tTG до 10 норм и показателями биопсии в пределах нормы. Однако ученым удалось выявить следующую закономерность: при комбинировании уровней IgG-tTG и I-FABP у 11 из 24 пациентов целиакию можно было бы диагностировать неинвазивно, если IgG-tTG составляет ≥ 50 ед/мл и I-FABP ≥ 880 пг/мл, или у 12 из 19 пациентов, если IgG-tTG ≥ 60 U/мл и I-FABP ≥ 620 пг/мл. Таким образом, включение I-FABP в комплекс диагностических процедур может обеспечить неинвазивный диагноз у пациентов с IgG-tTG ≥ 50 ед/мл [26].

Проспективное исследование M.P. Adriaanse и соавт. [27] посвящено изучению возможности использования I-FABP как чувствительного маркера не только для диагностики целиакии, но и при контроле эффективности безглютеновой диеты. Группу исследования составили 90 детей, у которых целиакия установлена по критериям ESPGHAN. Уровни I-FABP в плазме и титры IgA-tTG оценивали последовательно в течение 6 мес наблюдения. В исследовании также принимали участие 70 детей, у которых титры IgA-tTG были в пределах нормы. У 61 (67,8%) из 90 детей в исследуемой группе был обнаружен повышенный уровень I-FABP, при этом у них у всех целиакия подтверждена морфологически. Следует отметить, что у 14 (46,7%) из 30 детей с небольшим повышением титра IgA-tTG (<10 норм) также обнаружен повышенный уровень I-FABP. После соблюдения безглютеновой диеты уже в течение первых 6 нед уровни I-FABP снизились до уровней пациентов контрольной группы. Таким образом, ученые делают вывод, что оценка содержания I-FABP в плазме крови в дополнение к серологическим и генетическим тестам позволяет проводить неинвазивную диагностику целиакии у значительного числа детей и поэтому может быть полезной при верификации данной патологии.

В другом исследовании, проведенном M.P. Adriaanse и соавт. (2016) [28], исследовалась точность I-FABP как маркера эпителиального повреждения кишечника в период провокации глютеном у пациентов с целиакией. Под наблюдением находились 20 взрослых пациентов с целиакией в период ремиссии, которые в течение 2 нед употребляли глютен 3 или 7,5 г ежедневно. За 2 нед до введения глютена на 0, 3, 7, 14 и 28-й дни проводилась оценка содержания в сыворотке I-FABP, IgA-tTG, антител к деамидированным пептидам глютена и антиактина. Кроме того, на 0, 3 и 14-й дни оценивалось отношение высоты ворсинок к глубине крипт и количество внутриэпителиальных лимфоцитов. Уровень I-FABP в сыворотке крови у пациентов целиакией сравнивался с таковым у пациентов без гастроэнтерологической патологии.

В результате исследования установлено, что концентрация I-FABP значительно увеличилась в течение двухнедельного периода употребления глютена одновременно с увеличением уровня аутоантител, которые достигли своего максимума на 28-й день, т.е. в тот период, когда пациенты по истечению 2 нед уже вернулись к соблюдению строгой безглютеновой диеты. Уровни I-FABP и внутриэпителиальных лимфоцитов коррелировали исходно ($r=0,458$; $p=0,042$) и на 14-й день ($r=0,654$; $p=0,002$) употребления глютена, при этом ни доза глютена, ни время соблюдения безглютеновой диеты не влияли на изменение уровня I-FABP во время провокации глютеном. В контрольной группе уровень I-FABP не отличался от исходного. Исследователи делают вывод, что определение I-FABP в крови служит ранним тестом для выявления энтеропатии, вызванной глютеном, и данный диагностический маркер у пациентов с целиакией может быть полезным как в клинических, так и в исследовательских условиях [28].

С целью оценки тяжести поражения энтероцитов при целиакии и ее динамики на фоне безглютеновой диеты проведено исследование уровня I-FABP в крови у 96 взрослых пациентов при постановке диагноза целиакии и повторно у 69 пациентов при использовании безглютеновой диеты [2]. В контрольную группу вошли 141 человек с уровнем IgA-tTG в пределах нормы. В результате установлено, что концентрация I-FABP выше у пациентов с впервые установленным диагнозом целиакии (медиана 691 пг/мл) по сравнению с контрольной группой (медиана 178 пг/мл; $p<0,001$) и они коррелировали с результатами гистологического исследования биоптатов тонкой кишки ($r=0,255$; $p<0,05$) и IgA-tTG ($r=0,403$; $p<0,01$). При длительном соблюдении безглютеновой диеты уровень I-FABP значительно снижался, однако не достигал значений контрольной группы, несмотря на наблюдаемую общую нормализацию уровня IgA-tTG и состояния слизистой оболочки тонкой кишки по Marsh. Кроме того, было установлено, что I-FABP коррелирует с выраженностью атрофии ворсинок

($r=0,265$; $p<0,05$) при гистологической диагностике целиакии и уровнями IgA-tTG ($r=0,403$; $p<0,05$). Хотя поражение энтероцитов нивелируется после диетотерапии, повреждение клеток сохраняется, несмотря на отсутствие атрофии ворсинок и нормальный уровень IgA-tTG в большинстве случаев. Данное исследование не только подтверждает диагностическую ценность определения I-FABP в крови, но и демонстрирует длительность процесса восстановления энтероцитов после мальабсорбции.

Аналогичные данные получены и у детей в работе A.C. Vreugdenhil соавт. [1] при ретроспективном анализе уровня I-FABP у 49 детей с гистологически подтвержденным диагнозом целиакия и у 19 пациентов с положительным скринингом на непереносимость глютена, но без гистологического подтверждения целиакии. Начальные концентрации I-FABP в крови до биопсии у пациентов с целиакией (медиана 458 пг/мл) были достоверно ($p<0,001$) выше, чем в контроле (медиана 20 пг/мл). Выявлено, что только у 2 детей контрольной группы были повышенные уровни I-FABP, при этом у одного в последствии была диагностирована целиакия. Концентрация I-FABP коррелировала с выраженностью атрофии ворсинок. У всех пациентов с целиакией уровни I-FABP быстро снижались после введения безглютеновой диеты, а у 80% пациентов нормализовались в течение 12 нед. Исследователи делают вывод, что повышенные уровни I-FABP точно прогнозируют атрофию ворсинок у детей с положительным серологическим тестом на целиакию (прогностическое значение 98%). Кроме того, измерение концентрации I-FABP позволяет контролировать реакцию на безглютеновую диету, что важно при ведении пациентов после постановки диагнозов.

О наличии корреляции между уровнями анти-трансглутаминазных антител и положительными концентрациями I-FABP ($p=0,0008$) сообщается и в публикации T. Not и соавт. [29], которые обследовали 22 родственников пациентов с целиакией, при этом у 15 имелись клинические признаки заболевания. Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев. В результате исследования установлено, что слизистая оболочка кишечника не была изменена у 18 из 22 пациентов, а у 4 имелось небольшое увеличение содержания внутриэпителиальных лимфоцитов. Анти-трансглутаминазные антитела выделены у 15 (68%) из 22 человек, среди которых у 13 пациентов имелась клиническая картина непереносимости глютена и у 2 обследованных отсутствовали жалобы и объективные симптомы заболевания ($p=0,01$). Через 12 мес исключения глютена из рациона 19 пациентам проведено повторное обследование, которое показало отсутствие анти-трансглутаминазных антител у 12 из 15 человек и значительное снижение концентрации I-FABP ($p<0,0001$) и нормализацию слизистой оболочки. Исследование демонстрирует ценность использования I-FABP в качестве перспективного маркера повышенной проницаемости кишечника.

Таким образом, I-FABP — перспективный маркер для оценки повышенной проницаемости кишечника при заболеваниях, сопровождающихся поражением энтероцитов или потенциально связанных с нарушением кишечного всасывания. В целях дальнейшей объективной оценки необходимо определение референсных интервалов для различных возрастных групп и проведение рандомизированных исследований для оценки возможности применения I-FABP как малоинвазивного маркера, что особенно важно для педиатрической практики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vreugdenhil A.C., Wolters V.M., Adriaanse M.P., van den Neucker A.M., van Bijnen A.A., Houwen R. et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(12): 1435–1441. DOI: 10.3109/00365521.2011.627447
2. Adriaanse M.P., Tack G.J., Passos V.L., Damoiseaux J.G., Schreurs M.W., van Wijck K. et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(4): 482–490. DOI: 10.1111/apt.12194
3. Дроздов В.Н., Ли И.А., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) — новый перспективный показатель повреждения тонкой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2011; 5: 35–37. [Drozov V.N., Li I.A., Varvanina G.G., Tkachenko E.V. Fatty acid binding protein (I-FABP) is a new promising indicator of small bowel damage. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011; 5: 35–37. (In Russ.)]
4. Ли И.А., Носкова К.К., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Связывающий жирные кислоты белок (I-FABP) — диагностический маркер повреждения кишечника. Лабораторная служба 2015; 4(1): 26–29. [Li I.A., Noskova K.K., Varvanina G.G., Tkachenko E.V. Fatty acid binding protein (I-FABP) — a diagnostic marker of intestinal damage. *Laboratornaya sluzhba* 2015; 4(1): 26–29. (In Russ.)]
5. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 2006; 47(1): 39–48. DOI: 10.1007/BF03194597
6. Schroeder F., Jolly C.A., Tae-Hyeon Cho, Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. *Chem Phys Lipids* 1998; 92(1): 1–25. DOI: 10.1016/S0009-3084(98)00003-6
7. Voth M., Lustenberger T., Relja B., Marzi I. Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? *World J Emerg Surg* 2019; 21: 14–49. DOI: 10.1186/s13017-019-0267-9
8. Verdam F.J., Greve J.W., Roosta S., van Eijk H., Bouvy N., Buurman W.A. et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(2): 379–383. DOI: 10.1210/jc.2010-1333
9. Derikx J.P., Vreugdenhil A.C., Van den Neucker A.M., Grootjans J., van Bijnen A.A., Damoiseaux J.G. et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. *Clin Gastroenterol* 2009; 43(8): 727–33. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819194b0
10. Assimakopoulos S.F., Akinosoglou K., de Lastic A.L., Skintzi A., Mouzaki A., Gogos C.A. The Prognostic Value of Endotox-

- emia and Intestinal Barrier Biomarker ZO-1 in Bacteremic Sepsis. *Am J Med Sci* 2020; 359(2):100–107. DOI: 10.1016/j.amjms.2019.10.006
11. Xie S., Yang T., Wang Z., Li M., Ding L., Hu X., Geng L. Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling. *Int Immunopharmacol* 2019; 78: 106066. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106066
 12. Wang X., Niu Y., Yue C.X., Fu S., Wang R.T. Increased ileal bile acid binding protein and galectin-9 are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 2019; 119: 102–106. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.10.002
 13. Kong C., Li S.M., Yang H., Xiao W.D., Cen Y.Y., Wu Y. et al. Screening and combining serum biomarkers to improve their diagnostic performance in the detection of intestinal barrier dysfunction in patients after major abdominal surgery. *Ann Transl Med* 2019; 7(16): 388. DOI: 10.21037/atm.2019.07.102
 14. Zambruni M., Ochoa T.J., Somasunderam A., Cabada M.M., Morales M.L., Mitreva M. et al. Stunting Is Preceded by Intestinal Mucosal Damage and Microbiome Changes and Is Associated with Systemic Inflammation in a Cohort of Peruvian Infants. *Am J Trop Med Hyg* 2019; 101(5): 1009–1017. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0975
 15. Sikora M., Stec A., Chrabaszcz M., Waskiel-Burnat A., Zarembo M., Olszewska M. et al. Intestinal Fatty Acid Binding Protein, a Biomarker of Intestinal Barrier, is Associated with Severity of Psoriasis. *J Clin Med* 2019; 8(7): pii: E1021. DOI: 10.3390/jcm8071021
 16. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136–160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
 17. Баранов А.А. Клинические рекомендации. Целиакия у детей. М., 2016; 43. [Baranov A.A. Clinical recommendations. Celiac disease in children. Moscow, 2016; 43. (In Russ.)]
 18. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике. Лечащий врач. Педиатрия 2012; 8: 56–60. [Belmer S.V., Gasilina T.V. Celiac disease: outcomes and new approaches to diagnosis. *Lechashchii vrach. Pediatriya* 2012; 8: 56–60. (In Russ.)]
 19. Бавыкина И.А., Звягин А.А. Распространенность гаплотипов HLA-системы у детей с непереносимостью глютена в воронежской области. Прикладные информационные аспекты медицины 2015; 18(3): 59–62. [Bavykina I.A., Zvyagin A.A. The prevalence of HLA haplotypes in children with gluten intolerance in the Voronezh region. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny* 2015; 18(3): 59–62. (In Russ.)]
 20. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену. Вопросы детской диетологии 2015; 13(1): 37–41. [Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Practical aspects of the differential diagnosis of celiac disease and hypersensitivity to gluten. *Voprosy detskoi dietologii* 2015; 13(1): 37–41. (In Russ.)]
 21. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Холопова И.В. Генетические варианты HLA II класса DQ локуса при высоких и низких уровнях антител к тканевой трансглутаминазе у детей с целиакией. Медицинская иммунология 2015; 17: 140. [Revnova M.O., Novikova V.P., Shapovalova N.S., Kalinina E.Yu., Lapin S.V., Kholopova I.V. Genetic variants of HLA II class DQ locus at high and low levels of antibodies to tissue transglutaminase in children with celiac disease. *Meditinskaya immunologiya* 2015; 17: 140. (In Russ.)]
 22. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Лапин С.В., Холопова И.В., Хавкин А.И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 11(159): 19–23. [Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Lapin S.V., Kholopova I.V., Khavkin A.I. The role of the HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2018; 11(159): 19–23. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23
 23. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Азанчевская С.В., Кликунова К.А. Эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка у детей с целиакией. Вопросы детской диетологии 2018; 16(3): 71–72. [Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Azanchevskaya S.V., Klikuнова K.A. Endoscopic picture of the gastric mucosa in children with celiac disease. *Voprosy detskoj dietologii*. 2018; 16(3): 71–72. (In Russ.)]
 24. Целиакия у детей. Под ред. С.В. Бельмера. М.О. Ревновой. Изд. 3-е, перераб. и допол. М.: Медпрактика-М, 2015; 122–153. [Celiac disease in children. M.O. Revnova, S.V. Belmer (eds). Edition 3rd, revised and enlarged Moscow: Medpraktika-M, 2015; 122–153. (In Russ.)]
 25. Камалова А.А., Шакирова А.Р., Афраймович М.Г. Глютен-ассоциированные заболевания: современные данные. Вопросы детской диетологии 2016; 14(4): 42–48. [Kamalova A.A., Shakirova A.R., Afraymovich M.G. Gluten-associated diseases: current data. *Voprosy detskoj dietologii* 2016; 14(4): 42–48. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2016-4-42-48
 26. Oldenburger I.B., Wolters V.M., Kardol-Hoefnagel T., Houwen R.H.J., Otten H.G. Serum Intestinal Fatty Acid-Binding Protein In The Noninvasive Diagnosis Of Celiac Disease. *APMIS* 2018; 126(3): 186–190. DOI: 10.1111/apm.12800
 27. Adriaanse M.P.M., Mubarak A., Riedl R.G., Ten Kate F.J.W., Damoiseaux J.G.M.C., Buurman W.A., et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. *Sci Rep* 2017; 7(1): 8671. DOI: 10.1038/s41598-017-07242-4
 28. Adriaanse M.P., Leffler D.A., Kelly C.P., Schuppan D., Najarian R.M., Goldsmith J.D., et al. Serum I-FABP Detects Gluten Responsiveness in Adult Celiac Disease Patients on a Short-Term Gluten Challenge. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(7): 1014–1022. DOI: 10.1038/ajg.2016.162
 29. Not T., Ziberna F., Vatta S., Quaglia S., Martelossi S., Villanacci V., et al. Cryptic genetic gluten intolerance revealed by intestinal antitransglutaminase antibodies and response to gluten-free diet. *Gut* 2011; 60(11): 1487–1493. DOI: 10.1136/gut.2010.232900

Поступила: 23.05.20

Received on: 2020.05.23

Источник финансирования: соавтор статьи

И.А. Бавыкина является стипендиатом Президента Российской Федерации на 2019–2021 г. для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Source of financing: the co-author of the article

I.A. Bavykina is a fellow of the President of the Russian Federation for 2019–2021 for young scientists and postgraduates engaged in promising research and development in priority areas of modernization of the Russian economy.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of other possible conflict of interest and financial support, which should be reported.