



# Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии

С.В. Быкова✉, Е.А. Сабельникова, А.А. Новиков, Е.В. Бауло, С.Г. Хомерики, А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить показатели сывороточного белка, связывающего жирные кислоты I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein), и фекального зонулина в качестве маркеров проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) у больных целиакией.

**Материалы и методы.** Обследован 151 больной целиакией (25 мужчин и 126 женщин). Медиана возраста составила 42 года. В группу 1 включены 58 больных с впервые выявленной целиакией, в группу 2 – 38 больных, осознанно или неосознанно нарушающих аглютеновую диету, группу 3 составили 55 больных, строго соблюдающих аглютеновую диету. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев: 4 мужчины и 16 женщин. Всем больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию с биопсией СОТК и оценкой дуоденобиоптатов по Маршу. В сыворотке крови определяли уровень антител к тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG методом иммуноферментного анализа с помощью наборов производства Orgentec Diagnostics GmbH (ФРГ), концентрацию I-FABP в сыворотке крови определяли с помощью наборов Hycult Biotech (Нидерланды), содержание зонулина в кале исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием наборов компании Immundiagnostik AG (ФРГ). Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США).

**Результаты.** Отмечено достоверное повышение уровней антител к тканевой трансглутаминазе IgA [120,0 (41,1–200)] и IgG [31,4 (5,5–78,9)] Ед/мл у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й [IgA 9,1 (2,9–87,6) и IgG 3,8 (2,2–19,7)] Ед/мл и 3-й групп [IgA 1,6 (1,0–3,2) и IgG 2,2 (1,15–2,53)];  $p < 0,01$ . Уровень I-FABP в сыворотке крови у больных 1-й группы в среднем составил 2045, у больных 2-й группы – 1406, у больных 3-й группы – 1000 пг/мл. У всех больных отмечено достоверное повышение средних показателей I-FABP по сравнению с контролем (1, 2 и контроль –  $p < 0,01$ , 3 и контроль –  $p = 0,016$ ). У больных с атрофией СОТК III A–C степени по Маршу уровни I-FABP зависели от степени повреждения СОТК и достоверно отличались от контроля: Марш IIIA (медиана 1310, межквартильный диапазон 1212–1461 пг/мл), Марш IIIB (медиана 2090, межквартильный диапазон 1812–2322 пг/мл), а также Марш IIIC (медиана 2058, межквартильный диапазон 1858–2678 пг/мл). Концентрация зонулина в кале у больных 1-й группы в среднем составляла 111,6, 2-й группы – 90,5, 3-й группы – 50 нг/мл. Концентрация зонулина в кале увеличивалась по мере нарастания степени атрофии СОТК ( $r = 0,585$ ;  $p < 0,01$ ). Таким образом, несмотря на то, что оба этих маркера могут указывать на нарушение проницаемости, каждый из них свидетельствует о повреждении определенного уровня кишечного барьера, не всегда связанного со степенью атрофии СОТК.

**Заключение.** Определение уровней сывороточного I-FABP и зонулина кала у больных целиакией позволяет оценивать кишечную проницаемость и может служить неинвазивным маркером мониторинга текущих структурных изменений СОТК без необходимости эндоскопии.

**Ключевые слова:** целиакия, зонулин, I-FABP, аглютеновая диета, проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки

**Для цитирования:** Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А., Бауло Е.В., Хомерики С.Г., Парфенов А.И. Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. Терапевтический архив. 2022;94(4):511–516. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201480

## Введение

Целиакия – заболевание, обусловленное аутоиммунным повреждением слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), вызванным употреблением глютена у генетически предрасположенных людей [1–3]. Иммуноопосредованный процесс при целиакии приводит к развитию атрофии ворсинок СОТК вследствие повышенного апоптоза, но до конца патогенез при этом заболевании неизвестен [4]. Остается непонятым процесс регенерации энтероцитов в условиях безглютенового питания [5–7].

Между тем энтероциты являются основной анатомической и функциональной единицей эпителиального барьера тонкой кишки, участвующего в процессах ассимиляции питательных веществ, поэтому понимание процесса их

восстановления при целиакии имеет первостепенное значение.

Для мониторинга активности целиакии и тщательности соблюдения аглютеновой диеты (АГД) исследуют антитела к тканевой трансглутаминазе (АТГТГ) классов иммуноглобулин (Ig)A и G и глиадину (АГА). Но эти показатели не отражают степень повреждения эпителиального барьера. При морфологическом исследовании СОТК невозможно судить о состоянии барьерной функции кишечного эпителия. В связи с этим актуальной проблемой является поиск неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов. Одним из них может служить содержание в сыворотке крови цитозольного белка, связывающего жирные кислоты (Fatty-Acid-Binding Protein-I – I-FABP), а другим – содержание зонулина в кале.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Быкова Светлана Владимировна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием невоспалительной патологии кишечника. E-mail: s.bykova@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-9576-2953

**Сабельникова Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе. ORCID: 0000-0001-7519-2041

**Новиков Александр Александрович** – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии. ORCID: 0000-0003-2130-5236

**Бауло Елена Васильевна** – врач-лаборант отд.-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-8300-7608

**Хомерики Сергей Германович** – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. патоморфологии. ORCID: 0000-0003-4308-8009

**Парфенов Асфольд Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-9782-4860

✉ **Svetlana V. Bykova.** E-mail: s.bykova@mknc.ru; ORCID: 0000-0001-9576-2953

**Elena A. Sabelnikova.** ORCID: 0000-0001-7519-2041

**Aleksandr A. Novikov.** ORCID: 0000-0003-2130-5236

**Elena V. Baulo.** ORCID: 0000-0002-8300-7608

**Sergey G. Khomeriki.** ORCID: 0000-0003-4308-8009

**Asfold I. Parfenov.** ORCID: 0000-0002-9782-4860

## Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease

Svetlana V. Bykova<sup>✉</sup>, Elena A. Sabelnikova, Aleksandr A. Novikov, Elena V. Baulo, Sergey G. Khomeriki, Asfold I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the level of serum I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein – a protein that binds fatty acids) and fecal zonulin as markers of the permeability of the mucous membrane of the small intestine in celiac patients.

**Materials and methods.** A total of 151 celiac patients (25 men and 126 women) were examined. The median age was 42 years. Group 1 included 58 patients with newly diagnosed celiac disease; in group 2 – 38 patients, knowingly or unknowingly violating the gluten-free diet; group 3 consisted of 55 patients strictly observing gluten-free diet. The control group consisted of 20 healthy volunteers: 4 men and 16 women. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy by biopsy of the mucous membrane of the small intestine and assessment of duodenobioptates according to Marsh. In the blood serum, the level of antibodies to tissue transglutaminase IgA and IgG was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay using kits manufactured by Orgentec Diagnostics GmbH (Germany), the concentration of I-FABP in blood serum was determined using Hycult Biotech kits (Netherlands). The content of zonulin in feces was investigated by enzyme-linked immunosorbent assay using kits from Immundiagnostik AG (Germany). Statistical analysis was performed using the Statistica 13.3 software (StatSoft Inc., USA).

**Results.** There was a significant increase in the level of antibodies to tissue transglutaminase IgA [120.0 (41.1–200)] IU/ml and IgG [31.4 (5.5–78.9)] IU/ml in patients of group 1 compared with group 2 [IgA 9.1 (2.9–87.6)] and IgG [3.8 (2.2–19.7)] IU/ml and group 3 [IgA 1.6 (1.0–3.2)] and IgG [2.2 (1.15–2.53)] ( $p < 0.01$ ). The level of I-FABP in blood serum in patients of group 1 averaged 2045 pg/ml, in patients in group 2 – 1406 pg/ml, in patients in group 3 – 1000 pg/ml. All patients showed a significant increase in the mean I-FABP values compared to controls (1, 2 and control –  $p < 0.01$ , 3 and control –  $p = 0.016$ ). In patients with Marsh grade III A–C atrophy, the I-FABP level depended on the degree of damage to the mucosa and significantly differed from the control: Marsh IIIA (median: 1310 pg/ml, interquartile range: 1212–1461 pg/ml), Marsh IIIB (median: 2090 pg/ml, interquartile range: 1812–2322 pg/ml) as well as Marsh IIIC (median: 2058 pg/ml, interquartile range 1858–2678 pg/ml). The concentration of zonulin in feces in patients of group 1 averaged 111.6 pg/mg, in patients of group 2 – 90.5 pg/mg. In patients of group 3 – 50 IU/ml. The concentration of zonulin in feces increased as the degree of mucosa atrophy increased ( $r = 0.585$ ,  $p < 0.01$ ). However, despite the fact that both of these markers may indicate impaired permeability, each of them indicates damage to a certain level of the intestinal barrier, which is not always associated with the degree of mucosa atrophy.

**Conclusion.** Determination of serum I-FABP and fecal zonulin levels in celiac patients allows for the assessment of intestinal permeability and can serve as non-invasive markers for monitoring ongoing structural changes in the mucosa without the need for endoscopy.

**Keywords:** celiac disease, zonulin, I-FABP, gluten-free diet, permeability of the mucous membrane of the small intestine

**For citation:** Bykova SV, Sabelnikova EA, Novikov AA, Baulo EV, Khomeriki SG, Parfenov AI. Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):511–516. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201480

По данным J. Derix и соавт., I-FABP, присутствующий в энтероцитах, оказался маркером повреждения кишечного эпителия [8].

Зонлин относится к семейству белков, родственных гаптоглобину-2, который является одним из основных компонентов, создающих плотность межэпителиальных контактов, обеспечивающих барьерную функцию СОТК.

В связи с изложенным представляется важным исследовать уровень этих маркеров у больных целиакией с различной степенью восстановления СОТК.

**Цель исследования** – оценить показатели I-FABP и фекального зонулина в качестве маркеров проницаемости СОТК у больных целиакией.

### Материалы и методы

Обследован 151 пациент с целиакией, подтвержденной гистологическими и серологическими исследованиями, выполненными в период стационарного лечения в отделении невоспалительной патологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». Медиана (Me) возраста обследованных больных составила 42 года (Q1–Q3 30–56 лет). Среди обследованных мужчин – 25 (16,6%), Me возраста – 29 лет; женщин – 126 (83,4%), Me возраста – 45 лет.

При сборе анамнеза уделяли особое внимание приверженности АГД, осознанному или неосознанному ее нарушению и длительности ее соблюдения.

Все больные разделены на 3 группы в зависимости от тщательности соблюдения АГД. Всего 58 пациентов с впервые выявленной целиакией до назначения АГД составили 1-ю группу. Во 2-ю группу включены 38 больных с ранее установленным диагнозом целиакии, соблюдавших АГД в сроки от 6 мес до 18 лет, но недостаточно строго

следовавших рекомендациям и осознанно или неосознанно употреблявших продукты, содержащие глютен. В эту же группу вошли больные, соблюдающие АГД не более 6 мес, поэтому у них еще сохранялись клинические симптомы, повышенные титры аутоантител и разной степени выраженности атрофия ворсинок СОТК. Третью группу составили 55 больных, тщательно соблюдавших АГД в сроки от 6 мес до 15 лет.

Как видно из **табл. 1**, существенных гендерных различий в группах пациентов нет.

Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев, 4 (20%) мужчин и 16 (80%) женщин.

Сывороточные уровни иммуноглобулинов IgA/IgG АТТТГ и IgA/IgG АГА определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов производства Orgentec Diagnostics GmbH (ФРГ), I-FABP – Hycult Biotech (Нидерланды). Содержание зонулина в кале измеряли методом ИФА с использованием наборов компании Immundiagnostik AG (ФРГ).

Всем больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию с морфологическим исследованием СОТК, полученной из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Гистологическую оценку препаратов проводили в соответствии с классификацией степеней целиакии по М. Marsh.

Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Систематизация исходной информации осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

### Результаты

Для определения тщательности соблюдения АГД проанализированы уровни IgA и IgG АТТТГ и IgA и IgG АГА.

**Таблица 1. Сравнительная характеристика больных целиакией (n=151)****Table 1. Comparative characteristics of patients with celiac disease (n=151)**

Характеристика	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=38)	3-я группа (n=55)
Возраст, Me (Q1–Q3)*	43,0 (32,25–52)	47,5 (37,25–66,75)	36,0 (24,5–51)
Число мужчин/женщин, абс. (%)*	7/51 (12,1/87,9)	5/33 (13,2/86,8)	13/42 (23,6/76,4)

\* $p > 0,05$  при сравнении групп между собой.

**Таблица 2. Сравнительная характеристика серологических маркеров целиакии в зависимости от тщательности соблюдения АГД****Table 2. Comparative characteristics of serological markers of celiac disease, depending on the carefulness of diet**

Антитела, Ед/мл	Me (Q1–Q3) в группах больных				Kruskal p-value
	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=38)	3-я группа (n=55)	Группа контроля (n=20)	
АГА IgA	100,0 (22,6–100,0)	16,2 (2,8–99,5)	2,9 (2,0–4,7)	2,2 (2,0–3,7)	<0,01
АГА IgG	81,6 (36,8–100,0)	17,2 (7,3–84,5)	4,00 (2,2–7,6)	3,8 (2,1–8,2)	<0,01
АТтТГ IgA	120,0 (41,1–200,0)	9,1 (2,9–87,6)	1,6 (1,0–3,2)	1,4 (1,0–3,4)	<0,01
АТтТГ IgG	31,4 (5,5–78,9)	3,8 (2,2–19,7)	2,2 (1,152,5)	2,4 (1,6–3,4)	<0,01

**Таблица 3. Патогистологическая характеристика СОТК у больных целиакией в зависимости от тщательности соблюдения АГД****Table 3. Pathohistological characteristics of mucous membrane of the small intestine in patients with celiac disease, depending on the carefulness of diet**

Характеристика СОТК	Группы больных, абс. (%)		
	1-я (n=58)	2-я (n=38)	3-я (n=55)
0	0 (0)	0 (0)	46 (83,6)
1	0 (0)	9 (23,7)	6 (10,9)
2	0 (0)	7 (18,4)	3 (5,5)
Марш*			
3А	14 (24,1)	11 (28,9)	0 (0)
3В	15 (25,9)	4 (10,5)	0 (0)
3С	29 (50)	7 (18,4)	0 (0)
Количество межэпителиальных лимфоцитов**	45,0 (35,0–63,5)	40,0 (30,0–50,0)	10,0 (5,0–25,0)

\* $\chi^2 < 0,05$  при сравнении групп между собой.

\*\*критерий Крускала  $p < 0,05$  при сравнении групп между собой.

Низкая специфичность и чувствительность АГА не позволяют использовать их для диагностики целиакии, поэтому в настоящее время рекомендуется определять их уровни для оценки тщательности соблюдения АГД. Сравнительная характеристика АТтТГ и АГА у обследован-

ных в зависимости от приверженности АГД приведена в табл. 2.

Кроме серологических анализов проанализирована степень атрофии ворсинок СОТК у больных в 3 группах. Зависимость патогистологической характеристики СОТК по Маршу от тщательности соблюдения АГД больными целиакией приведена в табл. 3.

Во всех 3 группах проанализированы уровни сывороточного I-FABP и фекального зонулина. При сравнении исследуемых групп обнаружено, что уровень I-FABP достоверно не отличался у больных с впервые выявленной целиакией и больных, нарушающих АГД (1 и 2-й группы), в то время как у больных, строго соблюдающих АГД (3-я группа), уровень его был достоверно ниже, чем в 1 и 2-й группах (табл. 4).

При анализе концентрации зонулина в кале установлены наиболее высокие его значения у больных 1-й группы, в среднем они составили 111,6 нг/мл. Схожие значения зонулина (90,5 нг/мл) наблюдались у больных 2-й группы. У пациентов 3-й группы средняя концентрация зонулина составила 50 нг/мл (см. табл. 4).

Из табл. 4 следует, что наиболее высокие показатели I-FABP и зонулина зафиксированы в 1-й группе больных, что подтверждается наличием иммунного воспаления СОТК и, как следствие, наличием атрофии ее ворсинок. Во 2-й группе эти показатели также повышены, что позволяет предполагать частичное нарушение целостности кишечного барьера в связи с еще сохраняющимися структурными повреждениями СОТК. В 3-й группе происходит

**Таблица 4. Концентрация I-FABP в сыворотке крови и зонулина в кале у больных целиакией****Table 4. Concentrations of I-FABP in blood serum and zonulin in feces in patients with celiac disease**

Показатель	Группы больных, Me (Q1–Q3)			
	1-я (n=58)	2-я (n=38)	3-я (n=55)	Контроль (n=20)
I-FABP, нг/мл	2045** (1690–2350)	1406*** (1202–2118)	1000** (793,7–1347)	845 (460–999,2)
Зонулин, нг/мл	111,6** (103,1–124)	90,5*** (71,6–102,7)	55,0 (50–65)	60 (45–63,4)

\* $p < 0,01$  при сравнении 1 и 2-й групп с группой контроля.

\*\* $p < 0,05$  при сравнении 3-й группы с группой контроля.

\* $p < 0,01$  при сравнении 1 и 3-й групп.

\*\* $p < 0,01$  при сравнении 2 и 3-й групп.

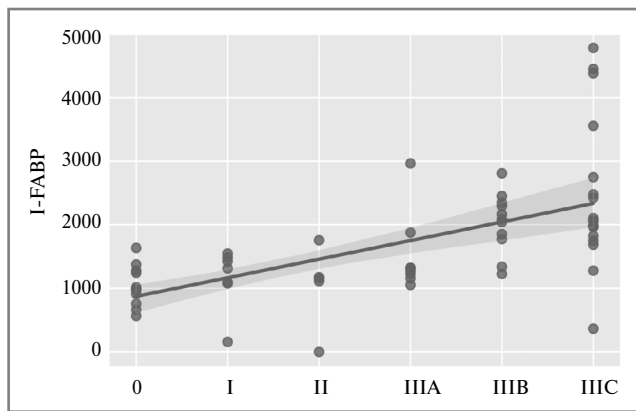


Рис. 1. График визуализации распределений значений I-FABP в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу ( $r=0,540$ ,  $p\text{-value}=0,01$ ).

Fig. 1. Graph of visualization of distributions of I-FABP values depending on the degree of mucous membrane of the small intestine atrophy according to Marsh ( $r=0.540$ ,  $p\text{-value}=0.01$ ).

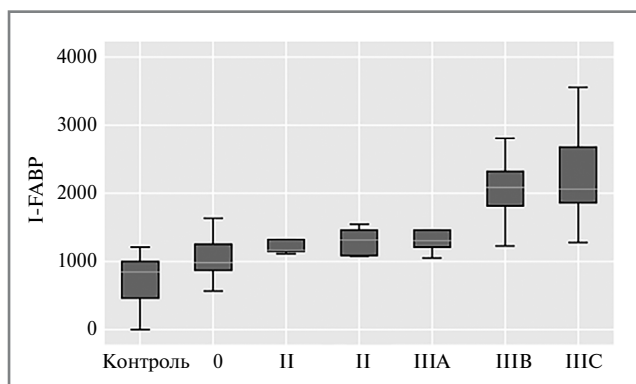


Рис. 2. Концентрация I-FABP в сыворотке крови у пациентов с различной степенью атрофии ворсинок СОТК по Маршу.

Fig. 2. Concentration of I-FABP in blood serum in patients with various degrees of atrophy of the small intestine mucosa according to Marsh.

постепенное укрепление межклеточных контактов, как следствие, уменьшение проницаемости СОТК с достоверным снижением концентрации зонулина и I-FABP по сравнению с показателями 1 и 2-й групп больных. Однако несмотря на высокую приверженность АГД уровень I-FABP у этих больных не достигает значений группы контроля.

Учитывая, что в 3-й группе отмечались наиболее низкие значения I-FABP и зонулина, можно предположить, что их уровень зависит от степени атрофии СОТК. С целью уточнения этого предположения мы сравнили показатели у больных с разной степенью атрофии СОТК. Оказалось, что уровни I-FABP в сыворотке крови повышаются по мере прогрессирования степени атрофии СОТК по Маршу (рис. 1).

Отмечено также, что у больных с любой степенью атрофии ворсинок СОТК уровень I-FABP в сыворотке крови достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p<0,05$ ) (рис. 2).

При этом у больных с наиболее выраженной степенью атрофии (Марш IIIA–C) уровень I-FABP достоверно отличался от контроля в зависимости от степени повреж-

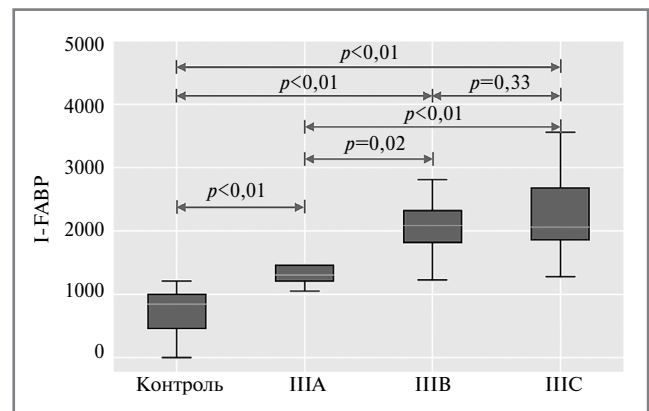


Рис. 3. Уровень I-FABP в сыворотке крови у больных с разной степенью атрофии Марш III.

Fig. 3. Level of I-FABP in blood serum in patients with varying degrees of atrophy Marsh III.

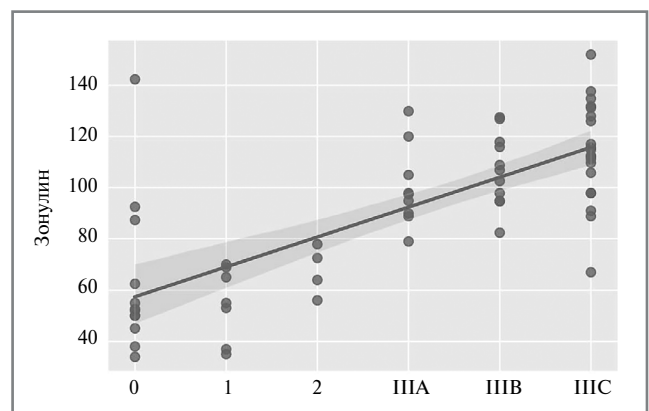


Рис. 4. График визуализации распределений значений зонулина в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу ( $r=0,585$ ,  $p\text{-value}<0,01$ ).

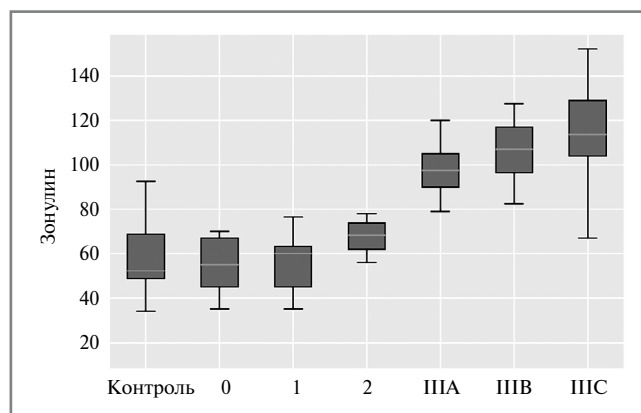
Fig. 4. Graph of visualization of the distributions of zonulin values depending on the degree of mucosa atrophy according to Marsh ( $r=0.585$ ,  $p\text{-value}<0.01$ ).

дения СОТК: Марш IIIA (медиана 1310 пг/мл, межквартильный диапазон 1212–1461 пг/мл), Марш IIIB (медиана 2090 пг/мл, межквартильный диапазон 1812–2322 пг/мл), а также Марш IIIC (медиана 2058 пг/мл, межквартильный диапазон 1858–2678 пг/мл); рис. 3.

Таким образом, по мере нарастания степени атрофии СОТК повышаются уровни I-FABP в крови, свидетельствующие о повреждении эпителия кишечных ворсинок. Обращает на себя внимание также достоверное повышение I-FABP у пациентов с минимальными стадиями атрофии ворсинок (Марш 0–I), указывающее на повышенную проницаемость СОТК у пациентов с, казалось бы, ее полным структурным восстановлением.

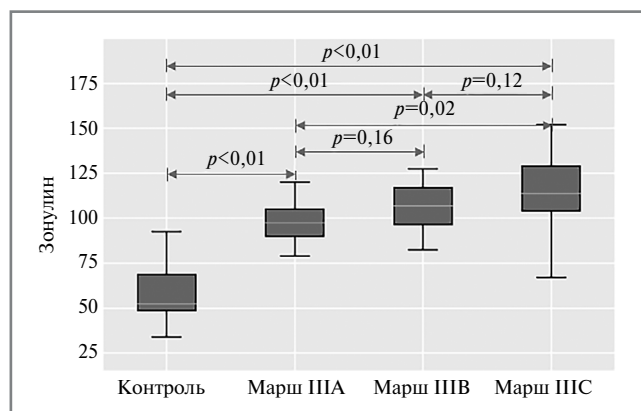
Аналогичным образом мы проанализировали зависимость уровня зонулина от степени атрофии СОТК и обнаружили ту же закономерность (рис. 4, 5).

Наиболее значительные изменения уровня зонулина в кале отмечались при выраженном повреждении СОТК, соответствующем степени атрофии Марш III (рис. 6). Оказалось также, что по мере восстановления структуры СОТК, начиная со степени атрофии Марш II и заканчивая Марш 0, уровень фекального зонулина не отличался от показателей контрольной группы.



**Рис. 5. Концентрация зонулина в кале в зависимости от степени атрофии СОТК по Маршу.**

**Fig. 5. Concentration of zonulin in feces, depending on the degree of atrophy of the mucous small intestine according to Marsh.**



**Рис. 6. Зависимость уровня фекального зонулина от степени атрофии Марш III.**

**Fig. 6. Dependence of the level of fecal zonulin on the degree of atrophy March III.**

## Обсуждение

Поскольку при целиакии энтероциты являются основной мишенью в патологическом процессе, то понимание механизма их восстановления является основой объяснения клинических особенностей болезни и оценки качества терапии. Опираясь на полученные данные, можно сделать следующие выводы о роли сывороточного I-FABP и фекального зонулина в нарушении кишечного барьера у больных целиакией.

Во-первых, уровень I-FABP как маркера повреждения энтероцитов значительно повышен у больных, не соблюдающих АГД. Во-вторых, некоторое повышение уровня I-FABP сохраняется у пациентов, несмотря на строгое соблюдение АГД.

Это свидетельствует о неполном восстановлении структуры энтероцитов, что согласуется с наблюдениями, указывающими на медленное и неполное восстановление СОТК у больных, соблюдающих АГД [6–8].

Также известно, что уровень I-FABP достоверно коррелирует со степенью атрофии ворсинок СОТК. При этом у пациентов с отсутствием атрофии показатели данного маркера сохранялись повышенными, несмотря на строгое следование АГД.

Таким образом, ультраструктурные нарушения целостности энтероцита сохраняются даже при длительном соблюдении АГД и при, казалось бы, полном восстановлении СОТК, что и подтверждается повышенным уровнем I-FABP в сыворотке крови.

При исследовании уровня фекального зонулина у больных целиакией установлено снижение его до нормы при строгом соблюдении АГД, в то время как у пациентов, не соблюдающих диету, его значения выше. Также нами выявлена особенность связи уровня фекального зонулина со степенью атрофии СОТК. У больных с выраженной атрофией ворсинок его значения существенно превышали контрольные показатели, а у пациентов с незначительной степенью атрофии (Марш II) не выходили за пределы нормы. Эти данные позволяют предполагать более быстрое восстановление комплекса плотных межэпителиальных контактов по сравнению с восстановлением структуры поврежденных энтероцитов.

В то же время не обнаружено сильной связи между уровнем зонулина и атрофией СОТК. Возможно, в дальнейшем, опираясь на большую группу больных, окажется возможным рекомендовать тест с зонулином в качестве маркера, указывающего на тяжелую степень атрофии.

В настоящее время неизвестно, влияет ли повреждение энтероцитов на способность усвоения всех питательных компонентов, особенно у пациентов, строго соблюдающих АГД и имеющих полностью восстановленную структуру СОТК. Тем не менее имеются данные о том, что сохраняющееся повреждение энтероцитов у больных целиакией может способствовать персистенции клинических симптомов и повышает риск долгосрочных осложнений, в том числе аутоиммунных и злокачественных заболеваний.

С учетом вышеизложенного напрашивается вывод о необходимости надежного неинвазивного маркера повреждения энтероцитов для эффективного мониторинга восстановления СОТК у больных целиакией в течение дальнейшей жизни. В то же время уже сейчас, опираясь на полученные данные, есть основания считать, что уровень I-FABP в сыворотке крови можно рассматривать в качестве подобного маркера. В свою очередь, фекальный зонулин можно рекомендовать к использованию для выявления выраженного повреждения СОТК еще до проведения гистологического исследования. Однако для подтверждения данных гипотез необходимы дальнейшие исследования.

## Заключение

Максимальные концентрации I-FABP и зонулина в сыворотке крови обнаружены у больных с впервые выявленной целиакией, а также у больных, нарушающих АГД. В группе больных, строго соблюдающих АГД, уровень I-FABP снижался, но не достигал нормальных значений, в то же время уровень фекального зонулина не отличался от такового в группе контроля.

Средние показатели I-FABP и зонулина коррелировали со степенью атрофии СОТК ( $p < 0,01$ ). Однако по мере восстановления структуры СОТК уровень I-FABP сохранялся минимально повышенным, в том числе у больных с нормальной гистологической картиной. Показатели зонулина сохранялись повышенными только при значительной атрофии ворсин и достигали нормальных значений при минимальной степени атрофии СОТК.

Определение уровней сывороточного I-FABP и зонулина кала у больных целиакией может быть полезно в повседневной клинической практике для оценки состояния кишечной проницаемости.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

АГА – антитела к глиадину

АГД – аглютеновая диета

АТтТГ IgA – антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA

АТтТГ IgG – антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgG

ИФА – иммуноферментный анализ

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein) – белок, связывающий жирные кислоты

Ig – иммуноглобулин

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Парфенов А.И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис, 2007 [Parfenov AI. Tseliakia. Evoliutsiia predstavlenii o rasprostranennosti, klinicheskikh proiavleniakh i znachimosti etiotropnoi terapii. Moscow: Anacharsis, 2007 (in Russian)].
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-76. DOI:10.1038/ajg.2013.79
3. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac Disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31796-8
4. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Parroni R, et al. Increased Enterocyte Apoptosis and Fas-Fas Ligand System in Celiac Disease. *Am J Clin Pathol.* 2001;115(4):494-503. DOI:10.1309/UV54-BHP3-A66B-0QUD
5. Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., Белостоцкий Н.И., и др. Дисахаридазная недостаточность у больных целиакией в период гистологической ремиссии. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(18):78-81 [Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, Belostotsky NI, et al. Disaccharidase deficiency in celiac disease patients with histological remission. *Effective Pharmacotherapy.* 2019;15(18):78-81 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-18-78-81
6. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1299-308. DOI:10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x
7. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1412-20. DOI:10.1038/ajg.2010.10
8. Derikx J, Poeze M, van Bijnen AA, et al. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis. *Shock.* 2007;28:544-8. DOI:10.1097/shk.0b013e3180644e32

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2022