
Целиакия: перспективные биомаркеры для последующего наблюдения

M. Hrunka, L. Janda, M. Šťastná, T. Pinkasová, J. Pecl, L. Kunovský, P. Dítě, P. Jabandžiev
Journal of the Romanian Societies of Gastroenterology, 2023

Введение

Целиакия — это хроническое иммуноопосредованное заболевание, поражающее тонкий кишечник. Оно вызвано воздействием глютена у генетически предрасположенных людей. Заболеваемость целиакией составляет около 1 % среди населения всего земного шара [1]. По некоторым данным, целиакия чаще встречается у женщин [2]. Более высокая частота встречаемости заболевания можно ожидать у родственников по первой линии с целиакией, а также у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, дефицитом иммуноглобулина А (IgA), синдромом Дауна, аутоиммунным тиреоидитом и другими сопутствующими заболеваниями [3].

Диагностика целиакии включает в себя сочетание клинических симптомов, серологических тестов и биопсии тонкого кишечника (БТК). В ряде случаев в педиатрии, согласно современным рекомендациям Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии (ESPGHAN), мы можем проводить диагностику только на основании серологических тестов [4]. Для первичного скрининга рекомендуется использовать комбинацию антител к общему IgA и IgA к трансглутаминазе (TGA) 2-го типа (тканевой). В другом образце крови мы подтверждаем полученные результаты и проводим тест на антитела IgA против к эндомизу (EMA). В определенных случаях необходимо выполнить эзофагогастродуоденоскопию и гистологическое исследование с использованием классификации Марша-Оберхубера для оценки гистологических поражений [5]. Особая ситуация складывается у пациентов с дефицитом IgA, который является наиболее распространенным первичным иммунодефицитом [6]. У таких пациентов риск развития целиакии в 10–20 раз выше [7,8]. Биопсия тонкой кишки является обязательной для таких пациентов [4], а также необходима для всех взрослых пациентов [7]. Терапия в этом случае основывается на пожизненной безглютеновой диете (GFD). Несмотря на существование ряда других перспективных подходов, они еще далеки от клинического применения [9].

Поддержание долгосрочного соблюдения безглютеновой диеты БГД является ключевым моментом для хорошего контроля заболевания и предотвращения осложнений, связанных с целиакией [10–12]. В настоящее время мы используем одни и те же тесты для наблюдения и диагностики (TGA IgA и EMA IgA) [7, 8] в сочетании со специальным опросником [13]. Тем не менее, эти процедуры имеют ряд ограничений. Основной проблемой является низкая чувствительность тестов на TGA IgA и EMA IgA при выявлении стойкой атрофии ворсин [14]. Это

может быть особенно проблематично у пациентов с высокой чувствительностью к потреблению глютена. Безопасным порогом для большинства пациентов является менее 50 мг глютена в день [15], но у чувствительных пациентов даже 10 мг ежедневного потребления глютена уже могут привести к изменениям слизистой оболочки [16]. Кроме того, наблюдение за пациентами с дефицитом IgA представляет собой огромную проблему. Повышенные уровни IgG-антител (TGA, EMA) сохраняются в течение длительного времени на фоне БГД и не коррелируют с гистологической активностью целиакии [17]. Особенно в этой группе пациентов крайне необходимы новые биомаркеры.

Цель статьи — представить всесторонний обзор доступных биомаркеров, в отношении которых существуют надежные клинические данные. Некоторые из обсуждаемых биомаркеров потенциально могут улучшить текущую клиническую практику и помочь врачам лучше контролировать целиакию, особенно в отдельных группах пациентов. Используя логические операторы, мы провели комплексный поиск в базе данных PubMed, по ключевым словам, «биомаркеры» и «целиакия» за период с 2002 по 2022 год. Мы получили 1219 результатов. Далее мы сократили количество публикаций, подлежащих анализу, в соответствии с критериями включения и исключения. Критериями включения были определены: 1) рецензируемая статья и 2) биомаркеры, встречающиеся более чем в одной статье. Критериями исключения были: 1) обзор и систематический обзор (225 статей), 2) мета-анализ (17 статей), 3) отсутствие полного текста (74 статьи), 4) статья на языке, отличном от английского (83 статьи). В результате было отобрано 49 публикаций, которые были подвергнуты дальнейшей оценке (Таблица 1).

Биомаркеры

Цитруллин

Цитруллин — это аминокислота, вырабатываемая в энтероцитах. Уровень цитруллина в плазме крови зависит от способности энтероцитов к синтезу и отражает их возможное разрушение [18]. В финском исследовании 2011 года оценивали уровень цитруллина в плазме крови натощак у пациентов с целиакией до начала БГД, у пациентов с целиакией, находящихся на БГД 2 года, у детей с желудочно-кишечными проблемами, но отрицательным СББ, и у здоровых лиц контрольной группы [16]. Уровень цитруллина в плазме крови у пациентов с целиакией до начала БГД был значительно ниже, чем в других группах, и повышался после начала БГД. Аналогичные результаты были представлены Ломашем и соавторами [19] в более позднем исследовании, в котором также

Биомаркеры	Литература	Взрослые/дети	Количество пациентов	Сравнительные группы
Цитруллин	Ioannou и др. [22]	Дети	43 + 30	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Lomash и др. [19]	Дети	558 + 1565	Целиакия VS наследственность
	Singh и др. [34]	Взрослые	131 + 349	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
	Miceli и др. [20]	Взрослые	27 + 50	Целиакия до лечения, рефрактерная целиакия VS здоровый контроль
	Basso и др. [21]	Дети	53 + 48 + 42	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Crenn и др. [76]	Взрослые/дети	42 + 10 + 51 + 10	Целиакия до лечения, нецелиакическая ворсинчатая атрофия vs здоровый контроль, пациенты с анорексией
	Rahmani и др. [23]	Дети	118	Целиакия
Белки, связывающие жирные кислоты	Adriaanse и др. [25]	Взрослые	96 + 69 + 141	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Adriaanse и др. [26]	Взрослые	20 + 43	Целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Adriaanse и др. [32]	Дети	90 + 80	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
	Derikx и др. [27]	Взрослые/дети	13 + 26	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
	Singh и др. [34]	Взрослые	131 + 349	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
	Vreugdenhil и др. [33]	Дети	49 + 19	Целиакия до лечения VS положительный скрининг на целиакию, гистологически не подтвержденной
	Logan и др. [28]	Дети	12 + 40 + 28 + 47	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль, болезнь Крона, язвенный колит
	Gandini и др. [29]	Дети	12 + 13 + 13	Целиакия по сравнению с сахарным диабетом I типа по сравнению с здоровым контролем

Таблица 1. Фактические и потенциальные неинвазивные биомаркеры для последующего наблюдения за целиакией

Фекальный кальпротектин	Balamtekin и др. [36]	Дети	31 + 33 + 34	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Ertekin и др. [37]	Дети	29 + 10	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
	Szaflarska-Popławska и др. [38]	Дети	55 + 17	Целиакия до лечения VS целиакия и БГД
	Capone и др. [39]	Взрослые	50 + 50	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
Иммуногенный пептид глютена	Comino и др. [40]	Взрослые/дети	7 + 46 + 26	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Comino и др. [41]	Взрослые/дети	188 + 84	Целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Gerasimidis и др. [42]	Дети	19 + 44	Целиакия до лечения VS целиакия и БГД
	Roca и др. [43]	Дети	18 + 43	Целиакия до лечения VS целиакия и БГД
	Laserna-Mendieta и др. [44]	Взрослые/дети	97	Целиакия и БГД
	Ruiz-Carnicer и др. [46]	Взрослые	22 + 77 + 13	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Stefanolo et al. [47]	Взрослые	53	Целиакия и БГД
	Porcelli и др. [48]	Взрослые/дети	55	Целиакия и БГД
	Porcelli и др. [49]	Взрослые	25	Целиакия и БГД
	Skodje и др. [50]	Взрослые	70	Целиакия и БГД
	Monachesi и др. [51]	Взрослые	25 + 12	Здоровый взрослый на БГД VS здоровый взрослый на диете, исключающей загрязнение глютенном
	Moreno и др. [52]	Взрослые	4	Целиакия и БГД
	Moreno и др. [45]	Взрослые/дети	58 + 76	Целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Costa и др. [76]	Взрослые	44	Целиакия и БГД
	Silvester и др. [54]	Взрослые	18 + 3	Целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Silvester и др. [55]	Взрослые	18	Целиакия и БГД
	Fernández Miaja и др. [56]	Дети	80	Целиакия и БГД
	Fernández-Bañares и др. [57]	Взрослые	76	Целиакия до лечения

Таблица 1. Продолжение

HMBG1	Manti и др. [59]	Дети	49 + 44	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
	Palone и др. [60]	Дети	39	Целиакия до лечения
Интерлейкин-2	Tye-Din и др. [61]	Взрослые	25 + 25	Целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Leonard и др. [62]	Взрослые	14	Целиакия и БГД
МикроРНК	Tan и др. [65]	Дети	33 + 20	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
	Amr и др. [63]	Дети	25 + 25 + 20	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Bascañán и др. [64]	Взрослые	10 + 10 + 10	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Felli и др. [66]	Дети	40 + 40 + 40	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Vaira и др. [67]	Взрослые	22 + 28 + 12	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Comincini и др. [68]	Дети	23 + 33	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
Оксид азота	Murray и др. [69]	Взрослые	12 + 9 + 45	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
	Ertekin и др. [70]	Дети	41 + 14	Целиакия до лечения VS здоровый контроль
	Piątek-Guziewicz и др. [72]	Взрослые	53 + 92 + 52	Целиакия до лечения, целиакия и БГД VS здоровый контроль
Белок REG 1α (Reg1α)	Planas et al. [71]	Взрослые	40 + 35 + 23 + 15	Целиакия до лечения VS здоровый контроль VS с сахарный диабет I типа VS пернициозная анемией
	Singh et al. [34]	Взрослые	131 + 349	Целиакия до лечения VS здоровый контроль

БГД: безглютеновая диета; HMBG1: High Mobility Group Box 1

было зафиксировано значительное снижение уровня цитруллина в плазме крови у 558 педиатрических пациентов с недавно диагностированной целиакией по сравнению со здоровыми людьми. Тенденция к повышению уровня цитруллина наблюдалась во время наблюдения за пациентами на БГД и отрицательно коррелировала с уровнем TGA IgA. Аналогичные данные были опубликованы и в других исследованиях у детей и взрослых [20–23].

Белки, связывающие жирные кислоты

Белки, связывающие жирные кислоты (FABP) — это небольшие цитоплазматические белки, которые участвуют в гомеостазе липидов. Известно девять типов этих белков. Один из них - кишечный тип (intestinal FABP), который экспрессируется по всему кишечнику и особенно на кончике ворсинок [24]. Использование этого биомаркера в неинвазивной диагностике и наблюдении за течением целиакии [25–29] основано

на данных о том, что повышенный уровень кишечного FABP обнаруживается в крови людей с поврежденными энтероцитами, например при ишемии кишечника [30] или у новорожденных с некротическим энтероколитом [31].

Adriaanse и соавт. [32] представили группу из 90 педиатрических пациентов с повышенным уровнем TGA IgA и HLA DQ2 или DQ8, у которых был определен уровень FABP в кишечнике до введения GFD. Контрольную группу составили 80 детей без повышения TGA IgA. Повышенный уровень FABP в кишечнике (пороговое значение 450 пг/мл) был выявлен у 68 % пациентов с подозрением на целиакию. У всех этих пациентов диагноз целиакии был впоследствии подтвержден (в соответствии с действующими рекомендациями). Чувствительность маркера составила около 85 %. Измерение FABP в кишечнике продолжалось и после исключения глютена. Через 26 недель БГД плазменный уровень кишечной ФАБП достиг того же уровня, что и в контрольной группе.

Аналогичные данные были опубликованы Vreugdenhil и соавт. [33] в группе из 49 педиатрических пациентов с целиакией. Среднее значение кишечного FABP в исследуемой группе составила 458 пг/мл. Для сравнения, в контрольной группе из 19 пациентов медиана составила 20 пг/мл. Уровень кишечного FABP коррелирует с выраженностью атрофии ворсинок. Авторы описывают быстрое снижение уровня FABP в кишечнике после введения БГД. Нормальный уровень был достигнут у 80 % пациентов через 12 недель БГД.

Исследование Singh и соавт. [34], в котором приняли участие 131 взрослый пациент с целиакией, не получавший терапевтического лечения, было направлено на определение оптимального значения кишечного FABP, которое коррелировало бы с кишечной атрофией Марша типа 2 или выше. Оптимальным оказался уровень, превышающий 1100 пг/мл. Также в этом исследовании наблюдалось снижение указанного параметра после введения БГД.

Фекальный кальпротектин

Фекальный кальпротектин (ФКП) — это кальций- и цинк-связывающий белковый комплекс, секретируемый в основном нейтрофилами. Синтез ФКП увеличивается при воспалении кишечника [35]. Данные о пользе ФКП в наблюдении и диагностике пациентов с целиакией были представлены турецкой группой [36]. У впервые выявленных педиатрических пациентов с целиакией среднее значение ФКП было значительно выше (117,2 мкг/г) по сравнению со здоровыми пациентами контрольной группы (9,6 мкг/г). Также существует разница между пациентами с желудочно-кишечными симптомами и пациентами с внекишечными проявлениями (142,8 против 79,7 мкг/г). Исследование ФКП после БГД в рамках последующего наблюдения

проводилось в момент нормализации уровня ЕМА IgA. Было отмечено статистически значимое снижение этого показателя до среднего значения 4,2 мкг/г.

Аналогичные результаты были представлены Ertekin и соавт. [37]. Исходный уровень ФКП у вновь диагностированных педиатрических пациентов с целиакией составлял 13,4 мг/л. Через год после введения БГД он снизился до 4,6 мг/л, что соответствовало показателям в контрольной группе здоровых людей (4,3 мг/л).

С этими результатами контрастирует исследование польской группы, которая безуспешно пыталась найти у педиатрических пациентов корреляцию между уровнем ФКП, клинической формой целиакии (классический, неклассический и бессимптомный) и гистологическими изменениями в тонком кишечнике [38]. Поскольку статистически значимой связи обнаружено не было, авторы не считают ФКП перспективным маркером для диагностики и мониторинга пациентов с целиакией. Это утверждение подтверждается данными итальянской группы взрослых [39]. Тем не менее дальнейшие исследования могут пролить новый свет на эту область.

Иммуногенный пептид глютена

Иммуногенный пептид глютена (GIP) состоит из фрагментов глютена, которые в неперевааренном виде выводятся с калом и мочой. В 2012 году Комино и соавт. [40] опубликовали результаты исследования, в котором они изучали 33-мерные эквивалентные пептидные эпитопы (33EPs) глютена и глиаина в человеческих фекалиях. Иммуногенные пептиды глютена обнаруживались в кале до 4 дней после употребления, и их уровень коррелировал с количеством потребленного глютена. В другой работе те же авторы решили использовать GIP в качестве маркера приверженности БГД [41]. В исследование были включены 188 пациентов с целиакией на БГД, как педиатрических, так и взрослых, и 84 здоровых человека контрольной группы. Помимо определения GIP в кале, пациенты проходили диетический опросник, а также измерение уровня антител TGA IgA и антидеамидированного глиадинового пептида (анти-DGP) IgA. Иммуногенный пептид глютена был обнаружен почти у 30 % пациентов с целиакией; его позитивность у пациентов с целиакией увеличивалась с возрастом и была выше у мужчин.

Аналогичная работа была опубликована Gerasimidis и соавт. в 2018 году [42]. Они исследовали GIP в кале детей с недавно диагностированной целиакией и детей с целиакией уже придерживающихся БГД, а затем соотнесли все показатели с общепринятыми методами контроля соблюдения БГД (уровень TGA IgA, оценка по шкале Biagi и клиническая оценка). Иммуногенные пептиды глютена были

обнаружены у 16 % пациентов, принимающих БГД. У пациентов с недавно установленным диагнозом, употребляющих глютен, положительная реакция на GIP в стуле наблюдалась в 95 % случаев. После введения GFD присутствие GIP в кале снизилось до 17 % через 6 месяцев и составило 27 % через 12 месяцев.

В аналогичном педиатрическом исследовании Rosa и соавт. [43] наблюдали некоторую индивидуальную вариабельность уровня GIP в кале. Таким образом, нельзя исключать влияние пока неизвестных желудочно-кишечных факторов на их фекальную экскрецию. В этой области, безусловно, необходимы дальнейшие исследования.

В другом испанском исследовании изучалась корреляция между наличием GIP в кале и повреждением слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с целиакией, которые соблюдали БГД не менее года [44]. Чувствительность иммуногенного пептида глютена к повреждению слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки составила всего 33 %, а специфичность — 81 %. Ограничением этой концепции, однако, остается короткий период полувыведения GIP с калом и необходимость более длительного воздействия глютена, прежде чем разовьется более значительное повреждение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Иммуногенный пептид глютена также можно определить в моче. Он обнаруживается уже через 4–6 часов после приема глютена и сохраняет свою положительную активность в течение 24–48 часов [45]. Ruiz-Carnicer и соавт. [46] определяли уровень GIP в образцах мочи пациентов с недавно диагностированной целиакией и пациентов, уже прошедших лечение [46]. Одновременно исследовали уровень TGA IgA в сыворотке крови, проводили СББ, клинический осмотр и оценивали ответы на опросник по соблюдению БГД. У 24 % пациентов с целиакией, принимающих БГД, гистологическое исследование показало наличие гистологических признаков Марша 2–3, а у 94 % из них в моче был обнаружен ГИП. Пациенты с отрицательной гистологией (Marsh 0) также имели отрицательный GIP в моче в 97 % случаев. Чувствительность исследования составила 94 %, а отрицательная прогностическая ценность маркера соответствовала 97 %. GIP изучались и обсуждались также в ряде других публикаций [47–57].

High Mobility Group Box 1

Белок High mobility group box 1 (HMBG1) является маркером воспаления и входит в число молекул, ассоциированных с повреждениями (DAMP), которые играют роль в иммунном ответе при воспалительных процессах [58]. Manti и соавт. [59] измерили сывороточный уровень HMBG1 у 49 педиатрических пациентов с целиакией и 44 здоровых людей

из контрольной группы; HMBG1 был значительно выше у пациентов с целиакией, чем у людей из контрольной группы. Они также обнаружили значительную разницу между уровнями HMBG1 у пациентов с типичной формой целиакии и атипичной и немой формами. Другая итальянская группа исследовала HMBG1 в кале 39 детей во время диагностики и последующего наблюдения [60]. Уровень HMBG1 в стуле при последующем наблюдении значительно снизился. Через 12 месяцев после введения БГД HMBG1 был обнаружен только у 6 пациентов, но большинство из них добровольно признались в минимальных нарушениях диеты. Мы не нашли аналогичных исследований среди взрослого населения

Интерлейкин-2

Две группы исследовали уровень интерлейкина-2 (ИЛ-2) в сыворотке крови пациентов с целиакией после воздействия глютена. Tye-Din и соавт. [61] дали 25 пациентам с целиакией и 25 здоровым людям контрольной группы 6 граммов глютена и измерили уровень ИЛ-2 через 2, 4 и 6 часов [41]. У 92 % пациентов с целиакией уровень ИЛ-2 был повышен до >0,5 пг/мл через 4 ч и не обнаруживался у здоровых лиц контрольной группы. Аналогичный результат показали Леонард и соавт. [62] в своем рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 14 взрослых пациентов с целиакией, подтвержденным биопсией. Уровень интерлейкина-2 после воздействия глютена в обоих исследованиях коррелировал с тяжестью симптомов. Интерлейкин-2, по-видимому, является чувствительным ранним биомаркером несоблюдения БГД.

МикроРНК

МикроРНК (miRs) в настоящее время представляют собой одну из наиболее прогрессивных концепций в области новых методов диагностики и биомаркеров для последующего наблюдения. Они представляют собой некодирующие рибонуклеиновые кислоты (РНК) из 19–24 нуклеотидов, играющие роль в посттранскрипционной регуляции генов. Они могут быть обнаружены в различных жидкостях организма и биоптатах органов. Amr и соавт. [63] исследовали экспрессию miR-21 и miR-31 в сыворотке крови 25 нелеченых педиатрических пациентов с целиакией, 25 пролеченных пациентов (на БГД) и 20 контрольных. Значительное увеличение экспрессии miR-21 и, наоборот, уменьшение экспрессии miR-31 наблюдалось у пациентов, не получавших лечения, по сравнению с двумя другими группами. Влияние БГД на экспрессию этих маркеров в исследовании не оценивалось.

В исследование Bascuñán и соавт. [64], проведенное среди взрослых, были включены

30 пациентов, 10 из которых страдали активной целиакией, 10 — целиакией и находились на БГД, а 10 — были здоровой контрольной группой. У этих пациентов была изучена экспрессия различных миРНК в мононуклеарных клетках периферической крови, моноцитах и плазме крови. В плазме крови обеих групп пациентов с целиакией была выявлена значительная экспрессия miR-155, miR-21 и miR-125b. ROC-анализ показал, что из этих параметров miR-155 обладает наибольшей чувствительностью (94 %) и специфичностью (87 %) в отношении наличия целиакии.

Тап и соавт. [65] обнаружили 53 миРНК, которые могут играть роль в развитии целиакии в объединенной группе педиатрических и взрослых пациентов. Шесть из них (miR-150-5p, miR-150-3p, miR1246, miR-342-3p, miR-375-3p и let-7a-5p) были снижены на момент постановки диагноза целиакии и значительно повышены после отмены глютена.

Весьма многообещающими являются и результаты недавнего исследования Felli и соавт. [66]. Авторы обнаружили, в частности, еще три miR (miR-192-5p, miR-215-5p и miR-125b5p), которые могут отличать пациентов, придерживающихся БГД, от тех, кто нарушает диету. Комбинация этих трех миРНК обладает хорошей прогностической способностью (чувствительность 74 %, специфичность 97 %) в данной ситуации. Анализ микроРНК при наблюдении за больными целиакией проводился также в двух других итальянских исследованиях [67, 68].

Оксид азота

Оксид азота (NO) — это газовый радикал, вырабатываемый синтазой оксида азота. Выработка NO повышается во время воспаления. В исследовании Мюррея и соавт. [69] приняли участие 66 пациентов. Им была проведена эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта по поводу различных желудочно-кишечных расстройств. Двадцать один из них страдал целиакией, а девять на момент исследования находились на БГД. Уровень NO в плазме крови был выше у нелеченых пациентов с целиакией, чем у тех, кто принимал БГД (в среднем 117,5 мкМ против 71,2 мкМ). Ertekin и соавт. [70] изучали уровень NO у 41 недавно диагностированных педиатрических пациентов с целиакией. Уровни NO в сыворотке крови измерялись на момент постановки диагноза и после 1 года БГД. Уровень NO после 1 года БГД снизился до уровня, очень близкого к уровню здоровых людей. Также описана статистически значимая корреляция между уровнем NO в сыворотке крови и степенью гистологических изменений у пациентов с целиакией.

Белок REG 1α (Reg1α)

Регенерирующий ген является частью большой

группы генов, участвующих в регенерации клеток. Белок Reg1α (Reg1α) экспрессируется клетками тонкого кишечника и поджелудочной железы [71,72]. Его повышенный уровень в сыворотке крови можно ожидать в случаях повреждения клеток кишечника и их последующей регенерации, например, при целиакией или воспалительных заболеваниях кишечника [73]. В качестве потенциального биомаркера целиакии он был изучен в исследовании Planas и соавт. [71]. Они обнаружили повышенные уровни у 40 взрослых пациентов с активной целиакией по сравнению со здоровыми контрольными группами, а затем выявили значительное снижение этого параметра после индукции БГД. Статистически значимые различия в уровнях Reg1α в сыворотке крови между недавно диагностированными пациентами с целиакией и здоровыми контрольными группами были описаны и в неоднократно цитируемом исследовании Singh и соавт. [34]. После введения БГД наблюдалось снижение уровня Reg1α, но оно не коррелировало со степенью атрофии ворсинок.

Дискуссия

Существует ряд биомаркеров для мониторинга приверженности БГД. Используемые в настоящее время инструменты контроля (серологические тесты, опросники и т. д.) не являются полностью чувствительными для выявления незначительных нарушений БГД [14]. Поэтому было бы полезно обогатить существующий подход дополнительными параметрами. Эти параметры могут помочь улучшить контроль заболевания у всех пациентов с целиакией, и особенно у пациентов с дефицитом IgA. Эта группа пациентов составляет около 2 % от всех больных целиакией [74]. Последние рекомендации по наблюдению как в педиатрии, так и во взрослой медицине не предлагают четкого порядка ведения пациентов с целиакией, страдающих дефицитом IgA [7,8]. Единственной надежной возможностью остается SBB.

Однако, особенно в педиатрии, существует большая потребность в биомаркерах, которые можно было бы обнаружить в кале или моче, поскольку только эти биомаркеры являются действительно неинвазивными. Уменьшение болезненных ощущений, связанных с гастроэнтерологическими обследованиями, может улучшить сотрудничество с пациентами и их приверженность к БГД [75]. Это вполне могут оценить и взрослые пациенты.

С этой точки зрения GIPs являются одним из наиболее перспективных биомаркеров. Они удовлетворяют условию неинвазивности. Их чувствительность является наилучшей среди вышеупомянутых биомаркеров. Их обнаружение

в биологических жидкостях не зависит от потребления глютена, а потенциальное применение GIPs в реальной практике подтверждается наибольшим количеством клинических исследований и коммерчески доступных диагностических наборов. Короткий период полувыведения глютенного иммуногенного пептида из кала или мочи может быть ограничивающим фактором для выявления длительных нерегулярных нарушений в рационе [41, 45].

Значительно ограничивают полезность цитруллина, FABP, HMBG1 и Reg1 α их аномальные уровни, выявляемые и при других заболеваниях. Цитруллин хорошо коррелирует с тяжестью атрофии двенадцатиперстной кишки на момент постановки диагноза [19]. Самые низкие уровни наблюдаются у пациентов с поражением двенадцатиперстной кишки по методу Марша 3с. В этой группе пациентов после введения БГД авторы описывают наиболее значительное повышение цитруллина [19]. Чувствительность этого биомаркера ниже у пациентов

с менее выраженной атрофией двенадцатиперстной кишки. Основным ограничением, по-видимому, является низкая специфичность измерения цитруллина. Низкие уровни могут наблюдаться и при других заболеваниях тонкой кишки, связанных с атрофией ворсинок [76]. Связывающий жирные кислоты белок хорошо реагирует на БГД, но его уровень может взаимодействовать с другими причинами повреждения энтероцитов [31]. Другая проблема заключается в том, что уровень FABP зависит как от выраженности атрофии ворсинок, так и от степени поражения тонкой кишки [33]. Таким образом, в случаях точечной атрофии ворсинок можно ожидать ложноотрицательных результатов. Белок бокса 1 группы высокой подвижности является общим маркером кишечного воспаления. Palone и соавт. [77] сообщили о повышенном уровне белка HMBG1 у пациентов с активным IBD. Оксид азота также играет роль в воспалительных реакциях. Повышенные уровни NO были описаны у пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и расстройствами

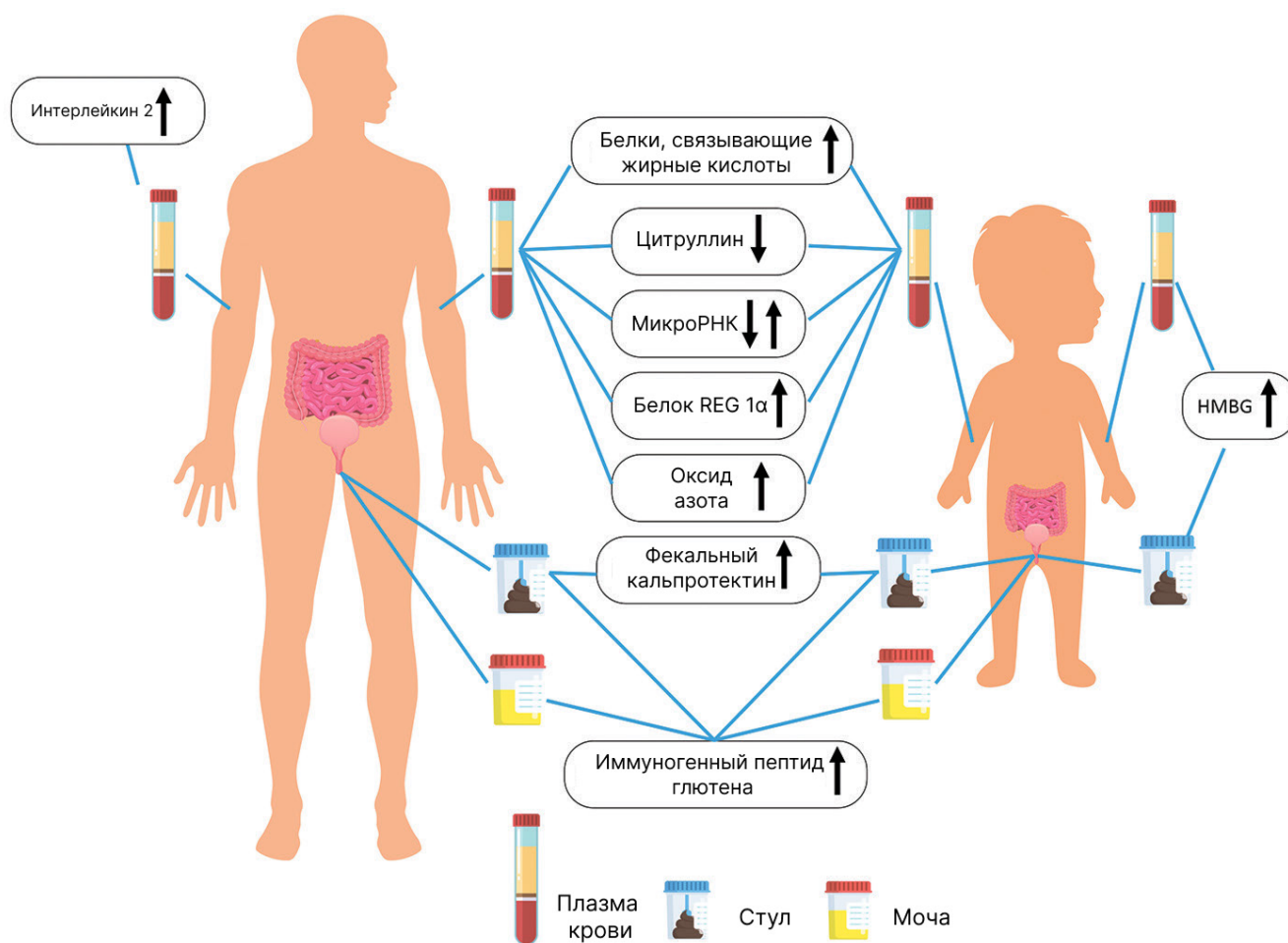


Рисунок 1. Неинвазивные источники актуальных и потенциальных последующих биомаркеров целиакии

аутистического спектра [75]. Авторы сообщают о некоторых межполовых различиях в уровне NO у пациентов с целиакией на БГД, причем у женщин он значительно выше [69]. Нельзя забывать о решающей роли функций почек в клиренсе NO [79, 80]. Повышенный уровень REG1α может быть обнаружен также при муковисцидозе [81] или раке пищеварительного тракта [82]. Диагностическая точность этого биомаркера, основанная на современных знаниях, невысока и составляет всего 52,7 % [34].

Опыт других областей (например, онкологии), безусловно, позволяет предположить, что будет интересно наблюдать за тем, как будет развиваться использование мРНК для наблюдения за КР [74, 83, 84]. Первые испытания показывают многообещающие результаты, хотя пока и не могут быть использованы в реальной клинической практике. Их недостатками являются слабая клиническая доказательная база и низкая доступность биомаркеров [63–65].

Несмотря на многообещающие результаты первых исследований, FCP не представляется хорошим биомаркером как для диагностики, так и для последующего наблюдения за целиакией. Новые данные не подтверждают предыдущие результаты. Значительная межиндивидуальная вариабельность этого биомаркера является основным ограничением [85]. Особенно у детей младше 4 лет, для которых точная верхняя граница нормы не определена, FCP полностью непригоден для использования [85]. Основываясь на современных данных, мы не ожидаем использования ИЛ-2 для долгосрочного наблюдения за пациентами с целиакией. Интерлейкин-2 больше подходит для раннего выявления несоблюдения диеты, например, при борьбе с глютенем [61, 62].

Заключение

Точное наблюдение за течением целиакии более чем необходимо. Хороший контроль заболевания сопровождается хорошим качеством жизни и снижением риска таких осложнений целиакии, как сопутствующие аутоиммунные заболевания или рак. Существуют определенные пробелы в применении тех инструментов, которые используются в настоящее время (серологические тесты, опросники и т.д.) для мониторинга конкретных групп пациентов с целиакией. Их расширение за счет дополнительных надежных параметров было бы, безусловно, желательным. Это могло бы принести большую уверенность в том, что диета пациента была правильно скорректирована. Все биомаркеры, безусловно, нуждаются в дальнейшей валидации в проспективных исследованиях на большей группе пациентов.

Список используемой литературы:

1. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019;17:142. doi:10.1186/s12916-019-1380-z
2. Jansson-Knodell CL, Hujoeel IA, West CP, et al. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1954-1968.e13. doi:10.1016/j.cgh.2018.11.013
3. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367:2419-2426. doi:10.1056/NEJMcp1113994
4. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:141-156. doi:10.1097/MPG.0000000000002497
5. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-1194. doi:10.1097/00042737-199910000-00019
6. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010;30:10-16. doi:10.1007/s10875-009-9357-x
7. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J* 2019;7:583- 613. doi:10.1177/2050640619844125
8. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;75:369-386. doi:10.1097/MPG.0000000000003540
9. Dieckman T, Koning F, Bouma G. Celiac disease: New therapies on the horizon. *Curr Opin Pharmacol* 2022;66:102268. doi:10.1016/j.coph.2022.102268
10. Myléus A, Reilly NR, Green PHR. Rate, Risk Factors, and Outcomes of Nonadherence in Pediatric Patients With Celiac Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:562-573. doi:10.1016/j.cgh.2019.05.046
11. Laurikka P, Kivelä L, Kurppa K, Kaukinen K. Review article: Systemic consequences of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56(Suppl 1):S64-S72. doi:10.1111/apt.16912
12. Wieser H, Ruiz-Carnicer Á, Segura V, Comino I, Sousa C. Challenges of Monitoring the Gluten-Free Diet Adherence in the Management and Follow-Up of Patients with Celiac Disease. *Nutrients* 2021;13:2274. doi:10.3390/nu13072274
13. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. A gluten-free diet score to

- evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease. *Br J Nutr* 2009;102:882-887. doi:10.1017/S0007114509301579
14. Silvester JA, Kurada S, Szwajcer A, Kelly CP, Leffler DA, Duerksen DR. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:689- 701.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.05.015
15. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-166. doi:10.1093/ajcn/85.1.160
16. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1044- 1052. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x
17. López RV, Cid CM, García GR, et al. Influence of the 2012 European Guidelines in Diagnosis and Follow-up of Coeliac Children With Selective IgA Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:59-63. doi:10.1097/MPG.0000000000002634
18. Windmueller HG, Spaeth AE. Source and fate of circulating citrulline. *Am J Physiol* 1981;241:E473-E480. doi:10.1152/ajpendo.1981.241.6.E473
19. Lomash A, Prasad A, Singh R, et al. Evaluation of the Utility of Amino Acid Citrulline as a Surrogate Metabolomic Biomarker for the Diagnosis of Celiac Disease. *Nutr Metab Insights* 2021;14:11786388211060603. doi:10.1177/11786388211060603
20. Miceli E, Poggi N, Missanelli A, Bianchi P, Moratti R, Corazza GR. Is serum citrulline measurement clinically useful in coeliac disease? *Intern Emerg Med* 2008;3:233-236. doi:10.1007/s11739-008-0155-x
21. Basso MS, Capriati T, Goffredo BM, Panetta F, Diamanti A. Citrulline as marker of atrophy in celiac disease. *Intern Emerg Med* 2014;9:705-707. doi:10.1007/s11739-014-1074-7
22. Ioannou HP, Fotoulaki M, Pavlitou A, Efstratiou I, Augoustides- Savvopoulou P. Plasma citrulline levels in paediatric patients with celiac disease and the effect of a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:245-249. doi:10.1097/MEG.0b013e3283438ad7
23. Rahmani P, Heidari G, Farahmand F, Moradzadeh A. Relationship of citrulline and tissue transglutaminase antibody with duodenal histopathology among children with celiac disease. *Ann Med Surg* 2022;76:103489. doi:10.1016/j.amsu.2022.103489
24. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science* 1972;177:56-58. doi:10.1126/science.177.4043.56
25. Adriaanse MPM, Tack GJ, Passos VL, 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;37:482-490. doi:10.1111/apt.12194
26. Adriaanse MPM, Leffler DA, Kelly CP, et al. Serum I-FABP Detects Gluten Responsiveness in Adult Celiac Disease Patients on a Short- Term Gluten Challenge. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1014-1022. doi:10.1038/ajg.2016.162
27. Derikx JPM, Vreugdenhil ACE, Van den Neucker AM, et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:727- 733. doi:10.1097/MCG.0b013e31819194b0
28. Logan M, MacKinder M, Clark CM, et al. Intestinal fatty acid binding protein is a disease biomarker in paediatric coeliac disease and Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2022;22:260. doi:10.1186/s12876-022-02334-6
29. Gandini A, De Maayer T, Munien C, et al. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) and CXC3L1 evaluation as biomarkers for patients at high-risk for coeliac disease in Johannesburg, South Africa. *Cytokine* 2022;157:155945. doi:10.1016/j.cyto.2022.155945
30. Kanda T, Fujii H, Tani T, et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology* 1996;110:339-343. doi:10.1053/gast.1996.v110.pm8566578
31. Thuijls G, Derikx JPM, van Wijck K, et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 2010;251:1174-1180. doi:10.1097/SLA.0b013e3181d778c4
32. Adriaanse MPM, Mubarak A, Riedl RG, 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;7:8671. doi:10.1038/s41598-017-07242-4
33. Vreugdenhil AC, Wolters VM, Adriaanse MP, et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1435-1441. doi:10.3109/00365521.2011.627447
34. Singh A, Verma AK, Das P, et al. Non-immunological biomarkers for assessment of villous abnormalities in patients with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:438-445. doi:10.1111/jgh.14852
35. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h K. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:474-483. doi:10.1515/cclm-2016-0522
36. Balamtekin N, Baysoy G, Uslu N, et al. Fecal calprotectin concentration is increased in children with celiac disease: relation with histopathological findings. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:503-508. doi:10.4318/

- tjg.2012.0366
37. Ertekin V, Selimoğlu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:544-546. doi:10.1097/MCG.0b013e3181cadbc0
 38. Szaflarska-Popławska A, Romańczuk B, Parzęcka M. Faecal calprotectin concentration in children with coeliac disease. *Prz Gastroenterol* 2020;15:44-47. doi:10.5114/pg.2020.93630
 39. Capone P, Rispo A, Imperatore N, Caporaso N, Tortora R. Fecal calprotectin in coeliac disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:611-612. doi:10.3748/wjg.v20.i2.611
 40. Comino I, Real A, Vivas S, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr* 2012;95:670-677. doi:10.3945/ajcn.111.026708
 41. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1456-1465. doi:10.1038/ajg.2016.439
 42. Gerasimidis K, Zafeiropoulou K, Mackinder M, et al. Comparison of Clinical Methods With the Faecal Gluten Immunogenic Peptide to Assess Gluten Intake in Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:356-360. doi:10.1097/MPG.0000000000002062
 43. Roca M, Donat E, Masip E, et al. Analysis of gluten immunogenic peptides in feces to assess adherence to the gluten-free diet in pediatric celiac patients. *Eur J Nutr* 2021;60:2131-2140. doi:10.1007/s00394-020-02404-z
 44. Laserna-Mendieta EJ, Casanova MJ, Arias Á, et al. Poor Sensitivity of Fecal Gluten Immunogenic Peptides and Serum Antibodies to Detect Duodenal Mucosal Damage in Celiac Disease Monitoring. *Nutrients* 2020;13:98. doi:10.3390/nu13010098
 45. Moreno ML, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2017;66:250-257. doi:10.1136/gutjnl-2015-310148
 46. Ruiz-Carnicer Á, Garzón-Benavides M, Fombuena B, et al. Negative predictive value of the repeated absence of gluten immunogenic peptides in the urine of treated celiac patients in predicting mucosal healing: new proposals for follow-up in celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2020;112:1240-1251. doi:10.1093/ajcn/nqaa188
 47. Stefanolo JP, Tálamo M, Dodds S, et al. Real-World Gluten Exposure in Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets, Determined From Gliadin Immunogenic Peptides in Urine and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:484-491.e1. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.038
 48. Porcelli B, Ferretti F, Biviano I, et al. Testing for fecal gluten immunogenic peptides: a useful tool to evaluate compliance with gluten-free diet by celiacs. *Ann Gastroenterol* 2020;33:631-637. doi:10.20524/aog.2020.0530
 49. Porcelli B, Ferretti F, Cinci F, et al. Fecal gluten immunogenic peptides as indicators of dietary compliance in celiac patients. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020;66:201-207. doi:10.23736/S1121-421X.20.02662-8
 50. Skodje GI, van Megen F, Stendahl M, Henriksen C, Lundin KEA, Veierød MB. Detection of gluten immunogenic peptides and the Celiac Disease Adherence Test to monitor gluten-free diet: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2022;76:902-903. doi:10.1038/s41430-021-01054-6
 51. Monachesi C, Verma AK, Catassi GN, et al. Determination of Urinary Gluten Immunogenic Peptides to Assess Adherence to the Gluten-Free Diet: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12:e00411. doi:10.14309/ctg.0000000000000411
 52. Moreno ML, Sánchez-Muñoz D, Sanders D, Rodríguez-Herrera A, Sousa C. Verifying Diagnosis of Refractory Celiac Disease With Urine Gluten Immunogenic Peptides as Biomarker. *Front Med* 2020;7:601854. doi:10.3389/fmed.2020.601854
 53. Costa AF, Sugai E, Temprano M de la P, et al. Gluten immunogenic peptide excretion detects dietary transgressions in treated celiac disease patients. *World J Gastroenterol* 2019;25:1409-1420. doi:10.3748/wjg.v25.i11.1409
 54. Silvester JA, Comino I, Rigaux LN, et al. Exposure sources, amounts and time course of gluten ingestion and excretion in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:1469-1479. doi:10.1111/apt.16075
 55. Silvester JA, Comino I, Kelly CP, Sousa C, Duerksen DR, DOGGIE BAG Study Group. Most Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets Consume Measurable Amounts of Gluten. *Gastroenterology* 2020;158:1497-1499.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.12.016
 56. Fernández Miaja M, Díaz Martín JJ, Jiménez Treviño S, Suárez González M, Bousoño García C. Study of adherence to the gluten-free diet in coeliac patients. *An Pediatr*. 2021;94(6):377-384. doi:10.1016/j.anpede.2020.06.012
 57. Fernández-Bañares F, Beltrán B, Salas A, et al. Persistent Villous Atrophy in De Novo Adult Patients With Celiac Disease and Strict Control of Gluten-Free Diet Adherence: A Multicenter Prospective Study (CADER Study). *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):1036-1043. doi:10.14309/ajg.0000000000001139
 58. Klune JR, Dhupar R, Cardinal J, Billiar TR, Tsung A. HMGB1: endogenous danger signaling. *Mol Med* 2008;14:476-484. doi:10.2119/2008-00034.Klune

59. Manti S, Cuppari C, Tardino L, et al. HMGB1 as a new biomarker of celiac disease in children: A multicenter study. *Nutrition* 2017;37:18-21. doi:10.1016/j.nut.2016.12.011
60. Palone F, Vitali R, Trovato CM, et al. Faecal high mobility group box 1 in children with celiac disease: A pilot study. *Dig Liver Dis* 2018;50:916- 919. doi:10.1016/j.dld.2018.04.003
61. Tye-Din JA, Daveson AJM, Ee HC, et al. Elevated serum interleukin-2 after gluten correlates with symptoms and is a potential diagnostic biomarker for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:901- 910. doi:10.1111/apt.15477
62. Leonard MM, Silvester JA, Leffler D, et al. Evaluating Responses to Gluten Challenge: A Randomized, Double-Blind, 2-Dose Gluten Challenge Trial. *Gastroenterology* 2021;160:720-733.e8. doi:10.1053/j.gastro.2020.10.040
63. Amr KS, Bayoumi FS, Eissa E, Abu-Zekry M. Circulating microRNAs as potential non-invasive biomarkers in pediatric patients with celiac disease. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019;51:159-164. doi:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.90
64. Bascuñán KA, Pérez-Bravo F, Gaudioso G, et al. A miRNA-Based Blood and Mucosal Approach for Detecting and Monitoring Celiac Disease. *Dig Dis Sci* 2020;65:1982-1991. doi:10.1007/s10620-019- 05966-z
65. Tan IL, Coutinho de Almeida R, Modderman R, et al. Circulating miRNAs as Potential Biomarkers for Celiac Disease Development. *Front Immunol* 2021;12:734763. doi:10.3389/fimmu.2021.734763
66. Felli C, Baldassarre A, Uva P, et al. Circulating microRNAs as novel non-invasive biomarkers of paediatric celiac disease and adherence to gluten-free diet. *EBioMedicine* 2022;76:103851. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103851
67. Vaira V, Roncoroni L, Barisani D, et al. microRNA profiles in coeliac patients distinguish different clinical phenotypes and are modulated by gliadin peptides in primary duodenal fibroblasts. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2014;126:417-423. doi:10.1042/CS20130248
68. Comincini S, Manai F, Meazza C, et al. Identification of Autophagy- Related Genes and Their Regulatory miRNAs Associated with Celiac Disease in Children. *Int J Mol Sci* 2017;18:391. doi:10.3390/ijms18020391
69. Murray IA, Bullimore DW, Long RG. Fasting plasma nitric oxide products in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1091- 1095. doi:10.1097/00042737-200310000-00005
70. Ertekin V, Selimoğlu MA, Türkan Y, Akçay F. Serum nitric oxide levels in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:782-785. doi:10.1097/01.mcg.0000177240.67215.da
71. Planas R, Pujol-Autonell I, Ruiz E, et al. Regenerating gene Ia is a biomarker for diagnosis and monitoring of celiac disease: a preliminary study. *Transl Res* 2011;158:140-145. doi:10.1016/j.trsl.2011.04.004
72. Piątek-Guziewicz A, Zagrodzki P, Paśko P, et al. Alterations in serum levels of selected markers of oxidative imbalance in adult celiac patients with extraintestinal manifestations: a pilot study. *Pol Arch Intern Med* 2017;127:532-539. doi:10.20452/pamw.4020
73. Tsuchida C, Sakuramoto-Tsuchida S, Taked M, et al. Expression of REG family genes in human inflammatory bowel diseases and its regulation. *Biochem Biophys Rep* 2017;12:198-205. doi:10.1016/j.bbrep.2017.10.003
74. Pallav K, Xu H, Leffler DA, Kabbani T, Kelly CP. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:133-137. doi:10.1111/jgh.13176
75. MacCulloch K, Rashid M. Factors affecting adherence to a gluten-free diet in children with celiac disease. *Paediatr Child Health* 2014;19:305- 309. doi:10.1093/pch/19.6.305
76. Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A, Cynober L, Matuchansky C, Messing B. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology* 2003;124:1210-1219. doi:10.1016/s0016-5085(03)00170-7
77. Palone F, Vitali R, Cucchiara S, et al. Fecal HMGB1 Reveals Microscopic Inflammation in Adult and Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease in Clinical and Endoscopic Remission. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2886-2893. doi:10.1097/MIB.0000000000000938
78. Aw TY. Intestinal glutathione: determinant of mucosal peroxide transport, metabolism, and oxidative susceptibility. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;204:320-328. doi:10.1016/j.taap.2004.11.016
79. Campillo B, Bories PN, Benvenuti C, Dupeyron C. Serum and urinary nitrate levels in liver cirrhosis: endotoxemia, renal function and hyperdynamic circulation. *J Hepatol*. 1996;25(5):707-714. doi:10.1016/s0168-8278(96)80242-x
80. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-1143.
81. Carrère J, Guy-Crotte O, Gaia E, Figarella C. Immunoreactive pancreatic Reg protein in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Gut* 1999;44:545-551. doi:10.1136/gut.44.4.545
82. Schmiegel W, Burchert M, Kalthoff H, et al. Immunochemical characterization and quantitative distribution of pancreatic stone protein in sera and pancreatic secretions in pancreatic disorders. *Gastroenterology* 1990;99:1421-1430.

doi:10.1016/0016-5085(90)91171-2

83. Jabandziew P, Bohosova J, Pinkasova T, Kunovsky L, Slaby O, Goel A. The Emerging Role of Noncoding RNAs in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:985-993. doi:10.1093/ibd/izaa009
84. Jouza M, Bohosova J, Stanikova A, Pecl J, Slaby O, Jabandziew P. MicroRNA as an Early Biomarker of Neonatal Sepsis. *Front Pediatr*. 2022;10:854324. doi:10.3389/fped.2022.854324
85. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72:617-640. doi:10.1097/MPG.0000000000003046



West Medica Produktions- und Handels- GmbH
Brown-Boveri-Straße 6, B17-1, 2351 Wiener Neudorf, Austria
tel.: +43 (0) 22 36 89 24 65, fax: +43 (0) 22 36 89 24 64
vienna@westmedica.com, www.westmedica.com