

БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, КАК ПРЕДИКТОР ОБОСТРЕНИЯ БЕЛОК-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭНТЕРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

¹Приходченко Н.Г., ¹Зернова Е.С., ¹Шуматова Т.А., ¹Цветкова М.М.,
¹Катенкова Э.Ю., ¹Опрышко Е.А.

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

Цель исследования: установить клиническую и диагностическую значимость исследования кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, на этапах элиминационной диетодиагностики и персонализированной диетотерапии у детей с пищевой аллергией. Проведено клиничко-лабораторное обследование 31 ребенка первого года жизни с белок-индуцированной энтеропатией. У всех детей в сыворотке, копрофильtrate и моче определяли кишечную фракцию белка, связывающего жирные кислоты. Установлено статистически значимое повышение данного маркера во всех изучаемых биоматериалах у пациентов основной группы, высокие корреляционные связи с высокой степенью значимости были обнаружены между неинвазивным биомаркером в моче и всеми другими изучаемыми показателями. При изучении кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, в моче в динамике заболевания было установлено его значительное снижение (Me=0,066, Q1-Q3: 0,01–0,11) уже через 72 часа от начала терапии (p=0,039 по сравнению с показателями в период клинических проявлений). При изучении уринальной фракции в динамике на этапе расширения рациона при обострении заболевания показатели статистически значимо повышались (Me=1,002, Q1-Q3: 0,941–1,188). **Заключение:** подтверждена диагностическая значимость данного биомаркера в различных биологических жидкостях, мониторинг данной фракции белка в моче может быть использован для персонализации подходов на этапах элиминационной диетодиагностики и диетотерапии.

Ключевые слова: белок, связывающий жирные кислоты, пищевая аллергия, белок-индуцированная энтеропатия, кишечник, мониторинг, дети.

FATTY ACID BINDING PROTEIN AS A PREDICTOR OF EXACERBATION OF PROTEIN-INDUCED ENTEROPATHY IN CHILDREN

¹Prikhodchenko N.G., ¹Zernova E.S., ¹Shumatova T.A., ¹Tsvetkova M.M.,
¹Katenkova E.Yu., ¹Opryshko E.A.

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru

Objective: to establish the clinical and diagnostic significance of the intestinal fraction of fatty acid-binding protein at the stages of personalized elimination diet diagnostics and diet therapy in children with food allergy. A clinical and laboratory examination of 31 children of the first year of life with protein-induced enteropathy was conducted, in whom the intestinal fraction of fatty acid-binding protein was determined in the serum, urine and fecal. A statistically significant increase in this marker was found in all studied biomaterials in patients of the main group, high correlations with a high degree of significance were found between the non-invasive biomarker in urine and all other studied indicators. When studying the intestinal fraction of fatty acid-binding protein in urine in the dynamics of the disease, its significant decrease was found (Me = 0.066, Q1-Q3: 0.01–0.11) already 72 hours after the start of therapy (p = 0.039 compared with the indicators during the period of clinical manifestations). When studying the urinary fraction in dynamics at the stage of diet expansion during exacerbation of the disease, the indicators statistically significantly increased (Me=1.002, Q1-Q3: 0.941–1.188). **Conclusion:** the diagnostic significance of this biomarker in various biological fluids was confirmed, monitoring of this protein fraction in urine can be used to personalize approaches at the stages of elimination diet diagnostics and diet therapy.

Keywords: fatty acid binding protein, food allergy, protein-induced enteropathy, intestine, monitoring, children.

Белок-индуцированная энтеропатия (БИЭП) представляет собой аллергическое заболевание, обусловленное развитием не-IgE-опосредованной гиперчувствительности, которая возникает в желудочно-кишечном тракте после приема определенных пищевых аллергенов [1]. Клиническая картина БИЭП хорошо описана, БИЭП может проявляться в

острой или хронической форме в зависимости от частоты и дозировки потребляемого пищевого аллергена – виновника [2]. БИЭП проявляется рвотой и диареей, которые могут сопровождаться обезвоживанием, летаргией, изменениями артериального давления и температуры тела, при хроническом течении возникают белково-энергетическая недостаточность, задержка физического и нервно-психического развития [1, 2, 3]. В отличие от большинства аллергических заболеваний, симптомы проявляются не сразу после приема пищевого аллергена. Кроме того, результаты кожных прик-тестов или определение сывороточных аллерген-специфических IgE обычно отрицательны, что еще больше усложняет диагностику [4].

Истинная распространенность БИЭП неизвестна, в том числе из-за недостаточной осведомленности практикующих врачей об этом состоянии и из-за неправильной диагностики. Распространенность варьируется во всем мире и зависит от пищевого триггера, в последние годы было отмечено увеличение общего числа случаев БИЭП, вероятно, из-за роста осведомленности об этом заболевании, связанной с появлением международных рекомендаций [5, 6].

БИЭП обычно проявляется в младенчестве, хотя начало заболевания варьируется в зависимости от формы [2]. Острая БИЭП обусловлена прерывистым употреблением и низкими дозами приема пищевого аллергена и обычно считается заболеванием детей первых месяцев жизни. Хроническая БИЭП характеризуется более частым приемом виновного аллергена и обычно считается заболеванием детей более старшего возраста. Острая БИЭП отличается развитием более тяжелой клинической картины, тогда как хроническая БИЭП может проявляться легкой прерывистой рвотой, диареей и задержкой развития. Большинство пациентов с БИЭП приобретают толерантность в раннем детстве; однако у некоторых могут сохраняться симптомы в подростковом и взрослом возрасте [7]. Лечение БИЭП варьируется в зависимости от конкретного случая; однако в основе всегда лежит исключение пищевых триггеров [6, 8].

Золотым стандартом диагностики БИЭП в настоящее время считаются оральные пищевые провокационные тесты [4]. В РФ пищевые провокационные тесты не зарегистрированы, в большинстве случаев данные анамнеза пациента и существующие клинические диагностические критерии позволяют врачам установить диагноз пищевой аллергии (ПА) с высокой степенью уверенности [9]. Однако в некоторых случаях используется диагностическое введение продукта для уточнения диагноза, это необходимо, когда недостаточно клинических данных, если виновный пищевой аллерген сложно идентифицировать, особое значение приобретает данный метод для определения формирования оральной толерантности к пищевому аллергену после длительного избегания

виновного продукта.

Потенциальным биомаркером повреждения кишечника у детей раннего возраста считается кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP). Это цитозольный белок, специфически локализованный в энтероцитах тонкого и толстого кишечника. Он высвобождается в кровоток при разрушении энтероцитов; поэтому I-FABP можно считать маркером функции энтероцитов и повреждения слизистой оболочки кишечника [10].

В предыдущих исследованиях [11, 12] авторы статьи установили, что у детей с белок-индуцированной энтеропатией, вызванной пищевой аллергией к белкам коровьего молока, отмечается достоверное повышение сывороточного, фекального и уринального уровня кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), что обусловлено повреждением слизистой оболочки кишечника в результате аллергического повреждения и может иметь большое значение для неинвазивного мониторинга у данной категории пациентов.

Цель данного исследования: установить клиническую и диагностическую значимость определения кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, для персонализации подходов на этапах элиминационной диетодиагностики и диетотерапии у детей с пищевой аллергией.

Материалы и методы исследования

Данная работа является продолжением и дополнением к научно-исследовательским работам, выполняемым ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Некоторые результаты данного исследования были опубликованы ранее [11]. Было проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование 31 ребенка в возрасте от 1,5 до 12 месяцев с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии (ПА) к коровьему молоку, БИЭП. Диагноз был выставлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии. Исследование sIgE к коровьему молоку для подтверждения диагноза проводилось с помощью анализатора PHADIA 250 (технология Immuno CAP, диапазон измерения sIgE к молекулярным компонентам составляет от 0,10 до 100 kUA/l). Группу сравнения составили 20 здоровых детей контрольной группы, с неотягощенным аллергическим анамнезом. Все пациенты (родители и/или законные представители пациентов) дали письменное согласие на участие в исследовании. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики

в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 № 266.

Детям с аллергической энтеропатией было проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование (иммунологическое, биохимическое, функциональное). Кишечную фракцию белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), определяли в сыворотке крови, моче и копрофильtrate методом ELISA (энзимсвязанного иммуносорбентного анализа) с использованием реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (CCC, USA).

Обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 13.3 фирмы StatSoftInc. (США). Использовались методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q1; Q3)). Непараметрический тест Манна-Уитни рассчитывали для сравнения количественных показателей, коррекцию на множественность сравнений проводили по методу Холма. Корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена использовали для определения связи, ее степени и значимости различий между признаками. Чувствительность (Se), а также специфичность (Spe) выявленных предикторов были оценены с помощью ROC-кривых, были определены пороги отсечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта являлись основными в исследовании авторов статьи. У всех пациентов 1-й группы были выявлены изменение характера стула (частый водянистый стул) различной степени выраженности, метеоризм в 90,3% случаев (n=28), кишечные колики в 93,5% (n=29) случаев, флатуленция у 27 (87,1%), частые срыгивания у 18 (58,1%), у 8 (25,8%) – рвота. У всех пациентов клиническая картина развивалась после первого применения продуктов, содержащих коровье молоко (докорм смесью на основе цельного коровьего молока, введение молочных каш, творога), что соответствовало развитию острой БИЭП.

Для стратификации клинических проявлений всем детям провели балльную оценку тяжести гастроинтестинальных симптомов (ОТГС) при помощи разработанной нами балльной шкалы (табл. 1).

Таблица 1

Шкала балльной оценки тяжести гастроинтестинальных симптомов у детей

№	Симптомы	Характеристика	Баллы
1	Плач, беспокойство (если ребенок плачет систематически на протяжении более 1 недели без видимой причины, как считают родители)	≤ 1 часа/день	0
		1–1,5 часа/день	1
		1,5–2 часа/день	2
		2–3 часа/день	3
		3–4 часа/день	4

		4–5 часов/день	6
2	Срыгивания	0–2 эпизода/день	0
		$\geq 3 - \leq 5$ небольшого объема	1
		> 5 эпизодов в день в объеме >1 кофейной ложки	2
		> 5 эпизодов в день в объеме \pm половины порции	4
		Постоянное срыгивание в небольшом объеме в течение >30 мин после каждого кормления	5
		Срыгивание от половины до всего объема порции питания не менее половины кормлений	6
3	Форма кала	Тип 1 – в форме ореха, отдельные твердые комки	4
		Тип 2 – в форме комковатой колбаски	2
		Тип 3 – в форме колбаски с ребристой поверхностью	2
		Тип 4 – в форме гладкой колбаски, змейки, мягкий	0
		Тип 5 – маленькие мягкие шарики с ровными краями	1
		Тип 6 – кашицеобразный стул	1
4	Характер кала	Патологические примеси отсутствуют	0
		Наличие патологических примесей (слизь, переваренные комочки и т.п.) в копрограмме	2
		Наличие примеси слизи в кале при визуальном осмотре	4
		Слизь в кале обильно при визуальном осмотре	5
		Наличие примеси крови в кале при визуальном осмотре	6
5	Прибавки в массе тела за декретированный период	Прибавка в массе тела соответствует норме	0
		Прибавки в массе тела недостаточные	2
		Прибавка в массе тела отсутствует	4
		Потеря в массе тела	6
6	Аппетит	Аппетит хороший	0
		Отмечается снижение/отсутствие аппетита	4
Итого:			

В результате данной оценки было установлено, что ОТГС составила 13 баллов ($Me=13$, $Q1-Q3: 10-17$) у детей с БИЭП, в то время как в группе здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту, ОТГС составила 3 балла ($Me=3$, $Q1-Q3: 1-4,5$). При этом у 3 (9,6%) детей с БИЭП по шкале ОТГС были получены данные, соответствующие легким проявлениям ($Me=4,5$, $Q1-Q3: 3-6$); у 11 (35,5%) отмечались проявления средней степени выраженности ($Me=11,2$, $Q1-$

Q3: 9–13); у 17 (54,8%) выявлены тяжелые гастроинтестинальные проявления (Me=15, Q1–Q3: 13–18).

Статистически значимое повышение I-FABP было установлено у детей с БИЭП по сравнению с показателями контрольной группы во всех изучаемых биоматериалах (сыворотке, копрофильtrate и моче) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень I-FABP в сыворотке крови, моче и копрофильtrate, Me (Q1; Q3)

Показатели	1-я группа (n =29)	2-я группа (n =20)	U
Сыворотка, нг/мл	144,33 (126,32;151,78)	19,21 (2,67;36,04)	0,0039
Копрофильtrate, нг/мл	0,56 (0,32; 0,87)	0,18 (0,13;0,35)	0,019
Моча, нг/мл	1,39 (1,18; 1,61)	0,04 (0,02; 0,08)	0,0025

На следующем этапе исследования изучено наличие взаимосвязи между показателями ОТГС и количеством исследуемого белка для уточнения клинико-диагностической значимости исследования I-FABP во всех биологических жидкостях с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (табл. 3).

Таблица 3

Взаимосвязь между показателями шкалы оценки тяжести гастроинтестинальных симптомов и уровнем I-FABP. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Показатель	I-FABP в сыворотке	I-FABP в копрофильtrate	I-FABP в моче	ОТГС
ОТГС	0,633* U=0,039	0,547* U=0,021	0,687* U=0,019	–
I-FABP в моче	0,712* U=0,011	0,513* U=0,034	–	0,687* U=0,019
I-FABP в копрофильtrate	0,591* U=0,046	–	0,513* U=0,034	0,547* U=0,021
I-FABP в сыворотке	–	0,591* U=0,046	0,712* U=0,011	0,633* U=0,039

Статистически значимые корреляционные связи интенсивности были обнаружены между изучаемыми биомаркерами (прямые различной степени выраженности, $p < 0,05$, табл. 2). При этом обращало на себя внимание, что высокие корреляционные связи с высокой степенью

значимости были обнаружены между неинвазивным биомаркером I-FABP в моче и всеми изучаемыми показателями.

С учетом установления статистически значимых различий в содержании I-FABP в моче у здоровых детей и детей с БИЭП было проведено изучение данных показателей на фоне лечения и проведения элиминационной диетотерапии (полное исключение продуктов с содержанием белка коровьего молока) в динамике.

Уровень I-FABP в моче в динамике заболевания продемонстрировал его значительное снижение ($Me=0,066$, $Q1-Q3: 0,01-0,11$) уже через 72 часа от начала терапии ($p=0,039$ по сравнению с показателями в период клинических проявлений). Соблюдение элиминационной диеты было рекомендовано продолжать не менее 6 месяцев, согласно существующим рекомендациям [9].

В последующем все дети с БИЭП были распределены в 2 подгруппы: в 1-а подгруппу вошли 7 детей, у которых через 24–72 часа после диагностического введения продуктов, содержащих белки коровьего молока (БКМ), на этапе расширения рациона появились симптомы обострения заболевания в виде изменения характера стула (водянистого характера) и увеличение его частоты, появление явлений метеоризма и флатуленции, выраженного беспокойства ребенка. У 24 детей при активном наблюдении за ребенком в течение 24–72 часов не было обнаружено появления симптомов ни со стороны желудочно-кишечного тракта, ни со стороны других систем организма. Этим детям было продолжено введение продукта, они вошли в подгруппу 1-б. Концентрация I-FABP была определена через 72 часа после введения нового продукта, в подгруппе 1-а она составила 1,102 нг/мл ($Me=1,002$, $Q1-Q3: 0,941-1,188$), в подгруппе 1-б составила 0,054 нг/мл ($Me=0,054$, $Q1-Q3: 0,014-0,695$; коэффициент Манна–Уитни U составил 0,041 по сравнению с подгруппой 1-а и 0,086 по сравнению с показателями здоровых детей).

Для подтверждения выявленных закономерностей использовали ROC-анализ при сравнении площадей под кривыми (Area Under Curve – AUC). Показатель AUC в образцах мочи составляет 0,74, оптимальный порог при изучении I-FABP (точка отсечения) – 1,054 нг/мл, при этом чувствительность составила 86%, а специфичность – 72%.

На настоящий момент не существует объективных критериев, позволяющих подтвердить или опровергнуть формирование оральной толерантности у пациентов с пищевой аллергией. Существующие подходы включают в себя оценку анамнестических данных и клинических проявлений в динамике на этапах элиминационной диетодиагностики и диетотерапии. Тем не менее, в случае развития IgE-независимых аллергических заболеваний запаздывание клинической симптоматики может приводить к значительному локальному повреждению тканей и быстрому формированию тяжелого течения заболевания, развитию

осложнений. Белки коровьего молока являются наиболее распространенными триггерами, также доказана роль сои и злаков, реже мясных продуктов и яиц, некоторых морепродуктов [3, 4]. Важной является своевременная идентификация диагноза у детей первых месяцев жизни, именно в этом возрасте возможно наиболее частое развитие жизнеугрожающих реакций, в том числе из-за неадекватной терапии [2, 3, 4]. В этом аспекте особенно актуален поиск объективных критериев и информативных маркеров, позволяющих установить повреждение тканей на ранних, доклинических стадиях. Различные эндогенные белки были предложены в качестве биомаркеров кишечного повреждения, но пока не установлено, какие показатели являются наиболее надежными в клинической практике. Показатели I-FABP в различных биологических жидкостях ранее изучались в качестве потенциальных биомаркеров при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [11, 13, 14]. При воспалительных заболеваниях кишечника и некоторых других заболеваниях сывороточные уровни I-FABP у пациентов с активным заболеванием были значительно выше, чем у пациентов в стадии ремиссии и в контрольной группе, что указывает на потенциальную полезность I-FABP в качестве маркера тяжести заболевания [15]. Уровни I-FABP были значительно выше у пациентов с травмой и повреждением кишечника по сравнению с группой без травм (2101,0 пг/мл против 351,4 пг/мл, $p < 0,05$), что указывает на то, что I-FABP можно использовать в качестве раннего биомаркера для выявления повреждений кишечника. В предыдущих исследованиях авторов статьи было выявлено, что высокие уровни I-FABP в моче, сыворотке и копрофильtrate коррелируют с повреждением кишечного барьера, установленным при проведении гистологического исследования [11, 12].

Известно, что элиминационная диета является эффективным методом лечения БИЭП, способствуя клиническому выздоровлению и нормализации гистопатологических изменений в тонком кишечнике. В исследовании обнаружено, что на фоне элиминационной диеты происходит статистически значимое снижение концентрации I-FABP уже на 3-и сутки. Это подтверждает возможность восстановления целостности кишечного барьера на этапах элиминационной диетотерапии. В случае формирования оральной толерантности низкие уровни I-FABP сохраняются и после введения пищевого аллергена на этапе расширения рациона, при отсутствии толерантности происходит быстрое повышение данного маркера.

Заключение

В исследовании авторов статьи была подтверждена диагностическая значимость кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты в различных биологических жидкостях, а также его высокий уровень был обнаружен у пациентов в период острых клинических проявлений и прямо коррелировал с показателями шкалы оценки выраженности гастроинтестинальных симптомов. Полученные результаты позволяют предложить

[D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%BA%D1%82_%D0%BD%D0%B0%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82.pdf?ysclid=m0t5hxrm1410084498](#) (дата обращения: 08.09.2024).

10. Pelters M.M., Hermens W.T., Glatz J.F. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury // *Clin. Chim. Acta*. 2005. Is. 352. P. 15–35. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.09.001.
11. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Ни А.Н., Зернова Е.С. Клиническая и диагностическая значимость кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у детей с белок-индуцированной энтеропатией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021. Т. 66. № 4. С. 58-63. DOI 10.21508/1027-4065-2021-66-4-58-63.
12. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Воронин С.В., Коваленко Д.В. Белок, связывающий жирные кислоты, и его генетическая регуляция у детей с пищевой аллергией // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021. Т. 86. № 4. С. 46–49. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-4-46-49.
13. Хавкин А.И., Жирнова С.А., Новикова В.П. Биологическое и клиническое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в клинической практике // *Вопросы детской диетологии*. 2020. Т. 18. № 1. С. 56–62. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-1-56-62.
14. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65. № 6. С. 29–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33.
15. Sarikaya M., Ergul B., Dogan Z., Filik L., Can M., Arslan L. Intestinal Fatty Acid Binding Protein (I-FABP) as a Promising Test for Crohn’s Disease: A Preliminary Study // *Clin. Lab*. 2015. Vol. 61. P. 87–91. DOI: 10.7754/clin.lab.2014.140518.