

Патогенетическая и диагностическая значимость мониторинга кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты, у детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии

Н.Г. Приходченко✉, ORCID: 0000-0002-2106-2572, prikhodchenko_n@mail.ru

Т.А. Шуматова, ORCID: 0000-0003-2668-8483, shumatov@mail.ru

А. Ни, ORCID: 0000-0001-6926-3341, neeant56@mail.ru

Е.С. Зернова, ORCID: 0000-0002-0748-5819, kate-zernova@mail.ru

Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

Резюме

Введение. Белок-индуцированная энтеропатия является частым проявлением гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста. Для своевременной постановки диагноза и профилактики обострений особенно актуален поиск неинвазивных методов диагностики.

Цель данного исследования – определить сывороточный и уринальный уровень кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты, у детей с белок-индуцированной энтеропатией и оценить их клиническую и диагностическую значимость.

Материалы и методы. Было обследовано 36 детей с белок-индуцированной энтеропатией в возрасте от 1,5 мес. до 1 года и 20 здоровых детей (контрольная группа). Для дифференциальной диагностики с врожденными заболеваниями желудочно-кишечного тракта всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия с морфологическим исследованием биоптатов. Для оценки клинических симптомов использована шкала The Cow's Milk-related Symptom Score (CoMMiS). Всем детям в сыворотке крови и моче методом энзимсвязанного иммуносорбентного анализа определяли кишечную фракцию белка, связывающего жирные кислоты.

Результаты. Выявлено повышение белка в крови $125,20 \pm 23,79$ пг/мл, в моче $0,164 \pm 0,031$ пкг/мл по сравнению с группой контроля ($19,21 \pm 4,94$ пг/мл, $0,039 \pm 4,62$ пкг/мл соответственно, $p < 0,05$). Обнаружены прямые сильные связи между степенью морфологических изменений, клинической выраженностью гастроинтестинальных проявлений и концентрацией белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке и в моче.

Обсуждение. Повреждение эпителиального барьера, обеспечивающего повышенное проникновение интактных пищевых аллергенов, играет ключевую роль в аллергической сенсибилизации, а в большинстве случаев является и первым патогенетическим звеном аллергического воспаления. Статистически значимое ($p < 0,05$) повышение I-FABP во всех изучаемых биологических жидкостях у детей с белок-индуцированной энтеропатией тесно коррелирует с морфологическими изменениями СОТК, обнаруженными нами при гистологическом исследовании, а также с клиническими симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, оцененными нами при помощи шкалы COMISS, что подтверждает его высокую информационную ценность для косвенной оценки состояния кишечного барьера.

Выводы. Определение сывороточного и уринального уровня I-FABP у детей с белок-индуцированной энтеропатией может служить в качестве объективного критерия при оценке состояния кишечного барьера, исследование данного биомаркера в динамике может служить для контроля над течением заболевания. Его высокая чувствительность и специфичность определения в моче перспективна для использования в педиатрической практике.

Ключевые слова: кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), кишечный барьер, пищевая аллергия, дети

Для цитирования: Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Ни А., Зернова Е.С. Патогенетическая и диагностическая значимость мониторинга кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты, у детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии. *Медицинский совет.* 2021;(11):66–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-66-71>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the content of I-FABP in urine and blood serum in children with gastrointestinal food allergy

Nelli G. Prikhodchenko✉, ORCID: 0000-0002-2106-2572, prikhodchenko_n@mail.ru

Tatyana A. Shumatova, ORCID: 0000-0003-2668-8483, shumatov@mail.ru

Antonina Nee, ORCID: 0000-0001-6926-3341, neeant56@mail.ru

Ekaterina S. Zernova, ORCID: 0000-0002-0748-5819, kate-zernova@mail.ru

Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

Introduction. Protein-induced enteropathy is one of the common manifestations of gastrointestinal food allergy in young children. The search of non-invasive methods for intestine estimation is especially relevant for early diagnosis and timely prevention of exacerbation.

The aim of the study was to determine the serum and urinal levels of the intestinal fraction of the protein binding fatty acids in children with protein-induced enteropathy and to evaluate their clinical and diagnostic significance.

Materials and methods. It was examined 36 children with protein-induced enteropathy aged 1.5 months to 1 year and 20 healthy children (control group). All patients underwent esophagogastroduodenoscopy with morphological examination of biopsy specimens for differential diagnosis with congenital gastrointestinal diseases. The Cow's Milk-related Symptom Score (CoMMIS) was used to evaluate clinical symptoms. The intestinal fraction of a fatty acid binding protein was determined for all children in blood serum, urine by enzyme-linked immunosorbent analysis.

Results. It was found the increase its serum level (125.20 ± 23.79 pg / ml), and urinal level (0.164 ± 0.031 pkg / ml) compared with the control group (19.21 ± 4.94 pg / ml, 0.039 ± 4.62 pkg / ml, respectively, $p < 0.05$). There were found direct strong correlations between the severity of gastrointestinal manifestations and its serum and urine level ($p < 0.05$).

Discussion. Epithelial barrier damage provides an increased penetration of intact food allergens. It plays a key role in allergic sensitization, and it is the first pathogenetic link of allergic inflammation in most cases. A statistically significant I-FABP increased level in all studied biological fluids correlates with morphological changes in the children with protein-induced enteropathy, as well as with clinical symptoms of gastrointestinal tract lesions. That confirms its high informational value for an indirect assessment of the state of the intestinal barrier.

Conclusions. Thus, an increase in serum and urinal I-FABP levels in children with protein-induced enteropathy confirms the clinical and diagnostic significance of determining this biomarker in all biological fluids. Its high sensitivity and specificity of determination in urine are promising for use in pediatric practice.

Keywords: intestinal fraction of fatty acid binding protein (I-FABP), intestinal barrier, food allergy, children

For citation: Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Nee A., Zernova E.S. Analysis of the content of I-FABP in urine and blood serum in children with gastrointestinal food allergy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(11):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-66-71>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пищевая аллергия рассматривается как неблагоприятный иммунный ответ на пищевые белки, который приводит к типичным клиническим симптомам, включающим проявления со стороны кожи, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и/или центральной нервной системы, обязательным является воспроизводимость симптомов при их повторном воздействии [1–4]. Гастроинтестинальные формы пищевой аллергии наиболее часто встречаются у детей раннего возраста и преимущественно проявляются в виде трех клинических форм: синдрома энтероколита, индуцированного пищевым белком (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES), энтеропатии, индуцированной пищевым белком (food protein-induced enteropathy, FPIE) и аллергического проктоколита, индуцированного пищевыми белками (food protein-induced allergic proctocolitis, FPIAP). Несмотря на возможность серьезных реакций, постановка диагноза часто затруднена [3, 4], вероятно, из-за неясной патофизиологии, недостаточного количества надежных диагностических инструментов и отсутствия единых протоколов ведения [1, 2]. Наиболее важным считается своевременная постановка диагноза у детей первого года жизни, именно в этом возрасте неадекватная терапия часто приводит к развитию жизнеугрожающих реакций [2–4]. Диагностика аллергической белок-индуцированной энтеропатии (БИЭП) основана на тщательном анализе клинико-anamnestических данных, комплекса данных лаборатор-

ного и инструментального исследования [5], часто для проведения дифференциальной диагностики и уточнения диагноза необходимо проведение эндоскопии с энтеробиопсией [4, 6, 7]. Однако высокая инвазивность основных используемых методов ограничивает их рутинное использование [8].

Кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), небольшой (14–15 кДа) водорастворимый белок, специфически и обильно экспрессируемый в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника [9]. В последние годы в мировой литературе появились данные о взаимосвязи между концентрацией I-FABP в сыворотке крови и повреждением тонкого кишечника как воспалительного, так и ишемического характера [9, 10]. Локализация I-FABP в эпителиоцитах ворсин обуславливает его проникновение в кровоток при повреждении слизистой оболочки кишечника различными факторами [9, 10]. После высвобождения I-FABP циркулирует в крови и затем элиминируется из организма через почки [11]. Следовательно, определение содержания этого эндогенного протеина в сыворотке (или плазме) и в моче может иметь большое значение для оценки состояния слизистой оболочки кишечника и при аллергических заболеваниях, в т. ч. для неинвазивного мониторинга гастроинтестинальных форм пищевой аллергии.

Цель настоящего исследования состояла в анализе содержания кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови и моче у детей с аллергической (белок-индуцированной) энтеропатией в динамике заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 36 детей первого года жизни (от 1,5 мес. до 1 года, I группа) с пищевой аллергией к коровьему молоку, аллергической энтеропатией. Диагноз был выставлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями (2018 г.), рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGAN, 2012 г.), Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (EAACI, 2014 г.). 20 здоровых детей с неотягощенным аллергологическим анамнезом, сопоставимых по полу и возрасту, составили контрольную группу сравнения (II группа). Все пациенты 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 г., №266.

Детям с аллергической энтеропатией было проведено комплексное клиничко-лабораторное, биохимическое, иммунологическое и функциональное обследование в динамике заболевания. Для объективной клинической оценки тяжести гастроинтестинальных проявлений использовали The Cow's Milk-related Symptom Score (шкалу CoMiSS). Для дифференциальной диагностики с врожденными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также другими (неиммунными) формами пищевой непереносимости (целиакия) всем пациентам I группы была проведена эзофагогастродуоденоскопия с морфологическим исследованием биоптатов.

Кишечную фракцию белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), определяли с использованием реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (CCC, USA) в сыворотке крови и моче в динамике заболевания (на 1-е сут. при поступлении и на 7–10-е сут. от начала элиминационной диетотерапии) при помощи метода ELISA (энзимсвязанного иммуносорбентного анализа).

Обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ фирмы StatSoftInc (США) STATISTICA 13.3. Непараметрический тест Манна – Уитни рассчитывали для сравнения количественных показателей, коррекция на множественность сравнений проводилась по методу Холма. Корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена использовали для опреде-

ления связи, ее степени и значимости различий между признаками. Чувствительность (Se), а также специфичность (Spe) выявленных предикторов была оценена с помощью ROC-кривых, были определены пороги отсечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов I группы были выявлены гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии к белку коровьего молока различной степени выраженности, были характерны недостаточные прибавки в массе тела, снижение аппетита. Анализ показателей физического развития детей с аллергической энтеропатией показал, что величина Z-score ИМТ/возраст соответствовала допустимым колебаниям (BAZ-2+1) у большинства обследованных детей (табл. 1). Недостаточность питания (BAZ < -2) диагностирована у 15 (41,6%) из всех обследованных детей.

У всех детей (100%) отмечался частый стул с явлениями броодильной диспепсии, у 29 человек (80,5%) – частые срыгивания, у 4 – рвота (11,1%), в 94,5% случаев – метеоризм, у 83,3% – флатуленция, в 86,1% случаев кишечные колики. Лабораторно подтвержденная лактазная недостаточность (наличие в кале углеводов > 0,25 %) была выявлена у 88,9% детей с АБКМ (n = 32). Для объективизации оценки выраженности гастроинтестинальных проявлений аллергической энтеропатии мы использовали инструмент CoMiSS. В результате у 6 детей (16,7%) по шкале CoMiSS была получена оценка, соответствующая легким проявлениям (4,5 ± 0,4 балла); у 16 детей отмечались средней степени тяжести гастроинтестинальные симптомы (44,4%, 10,7 ± 0,8 балла); тяжелые желудочно-кишечные проявления были зафиксированы у 14 детей (38,9%, 14,4 ± 1,6 балла).

Гистологическое исследование показало наличие признаков дистрофии слизистой оболочки разной степени, чаще описывались явления субатрофии. Слизистая оболочка тонкой кишки была несколько сглажена, определялись широкие и короткие ворсины (высота составляла 292,2 ± 18,6 мкм), глубина крипт была при этом увеличена и достигала 147,8 ± 14,6 мкм. Отношение высоты ворсины к глубине крипты (В/К) составила 1,98 ± 0,09 (в норме 1:3–1:5). Энтероциты на вершине ворсинок значительно уплощались – 28,56 ± 0,7 мкм (норма 34 ± 1,0 мкм), приобретая кубическую форму. Уменьшалось количество бокаловидных клеток с их преимущественной локализацией в области крипт. Обильная инфильтрация эпителиальной пластины ворсинок и крипт интраэпителиальными лимфоцитами была описана у пациентов

● **Таблица 1.** Диапазон колебаний Z-scores среди детей с БИЭП при включении в исследование, n = 36

● **Table 1.** Range of variation in Z-scores among children with PIEP at study inclusion, n = 36

Z-scores	< -2SD, N (%)	-2 -1 SD, N (%)	-1 +1 SD, N (%)	+ 1 +2 SD, N (%)	> +2 SD, N (%)
WAZ (масса тела/возраст)	8 (22,2 %)	20 (55,6 %)	6 (15,6 %)	2 (5,6 %)	- (0 %)
HAZ (рост/возраст)	1 (2,8 %)	8 (22,2 %)	25 (69,4 %)	1 (2,8 %)	1 (2,8%)
BAZ (ИМТ/возраст)	15 (41,6 %)	13 (36,1 %)	6 (15,6 %)	2 (5,6%)	- (0%)

с аллергической энтеропатией, часто описывались скопления лимфоцитов с плазматическими клетками, встречались единичные эозинофилы. Количество межэпителиальных лимфоцитов колебалось от $165,5 \pm 15,8$ до $282,4 \pm 46,1$ на 1 000 ядер (норма $63,4 \pm 9,0$ по Otto).

У всех пациентов мы определили I-FABP в сыворотке крови и моче (табл. 2), было выявлено его статистически значимое ($p < 0,05$) повышение, в крови концентрация I-FABP была повышена в 6,5 раза, в моче в 4,2 раза. В динамике заболевания на 7–10-е сут. от начала проведения элиминационной диетотерапии уровень I-FABP статистически значимо снизился ($49,68 \pm 4,94$ пг/мл в сыворотке и $0,091 \pm 0,013$ пг/мл в моче, $p < 0,05$).

Для оценки клинической и диагностической значимости определения I-FABP в сыворотке крови и моче был проведен анализ взаимосвязей между значениями шкалы CoMiSS, выраженностью морфологических изменений слизистой оболочки кишечника и показателями I-FABP с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (табл. 3). Выявлены прямые корреляционные

связи различной степени интенсивности между всеми изучаемыми биомаркерами, $p < 0,05$.

Для объективной оценки прогностической и диагностической значимости определения I-FABP был проведен ROC-анализ и определена Area Under Curve (площадь под кривыми, AUC, рис.).

Величина AUC для концентрации I-FABP в сыворотке составляет 0,869 (оптимальный порог 83,15 пг/мл, чувствительность 83%, специфичность 93%), для мочи – 0,841 (оптимальный порог 0,092 пг/мл, чувствительность 88%, специфичность 77%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм формирования гастроинтестинальных форм пищевой аллергии в настоящее время недостаточно изучен, считается, что аллергической воспалительной реакцией управляет клеточный иммунитет, в то время как IgE-зависимое аллергическое воспаление не играет в данном случае важной роли, хотя локализованный

● **Таблица 2.** Содержание I-FABP в сыворотке крови и моче

● **Table 2.** I-FABP levels in serum and urine

Показатели	I группа (n = 36)		II группа (n = 20)
	1-е сут.	7–10-е сут.	
Сыворотка, пг/мл	$124,80 \pm 21,34^*$	$49,68 \pm 4,94^*, \#$	$19,21 \pm 4,94$
Моча, пг/мл	$0,176 \pm 0,048^*$	$0,091 \pm 0,013^*, \#$	$0,039 \pm 0,004$

* Достоверность различий по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$;

Достоверность различий в динамике заболевания, $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Взаимосвязь между выраженностью морфологических изменений, шкалы CoMiSS и уровнем I-FABP. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена

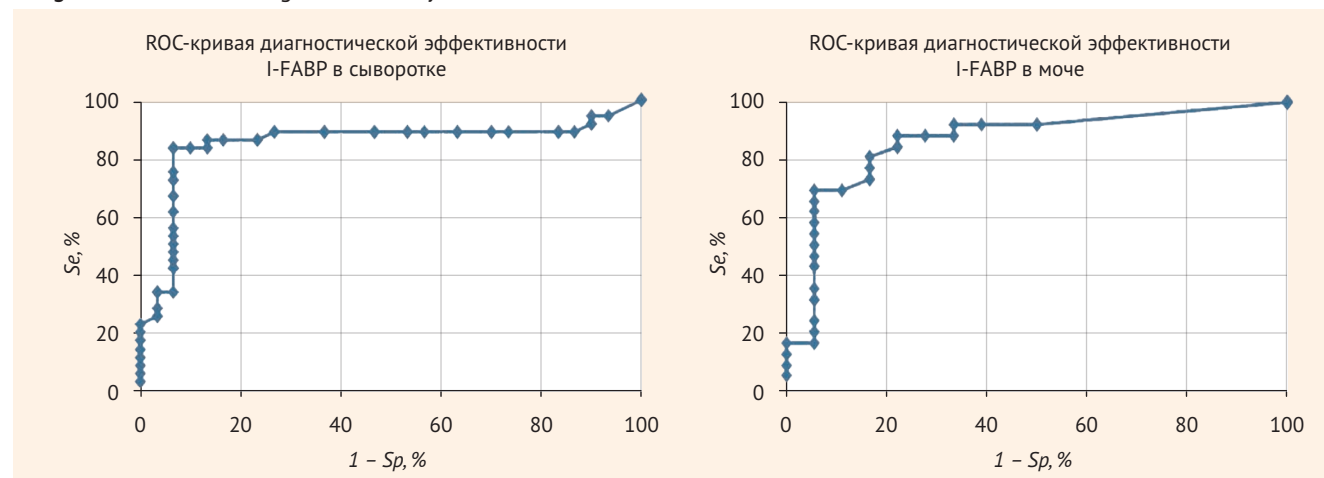
● **Table 3.** Relationship between the severity of morphological changes, CoMiSS scale and I-FABP levels. Spearman rank correlation coefficient

Показатель	Сыворотка	Моча
Степень морфологических изменений	0,65978*	0,608413*
Оценка по шкале COMISS	0,58477*	0,532969*

* Достоверность различий $p < 0,05$.

● **Рисунок.** ROC-кривая диагностической эффективности I-FABP

● **Figure.** ROC curve of diagnostic efficacy of I-FABP



IgE-ответ в кишечнике был описан в некоторых исследованиях [13]. Имеются убедительные доказательства, подтверждающие преобладающую роль цитотоксических CD8+-Т-клеток в формировании данного заболевания [12, 13], хотя также сообщалось о повышенной плотности интраэпителиальных $\gamma\delta$ -TCR+-клеток [14].


Считается, что повреждение эпителиального барьера, обеспечивающего повышенное проникновение интактных пищевых аллергенов, играет ключевую роль в аллергической сенситизации, а в большинстве случаев является первым патогенетическим звеном аллергического воспаления. Недавние исследования показали, что человеческие энтероциты участвуют в захвате растворимых антигенов и селективной активации CD8+-Т-клеток с подавляющей функцией [4]. По сути, было высказано предположение, что энтероциты регулируют скорость и вид поглощения антигенов. В связи с этим было показано, что именно кишечный барьер [6, 7] имеет большое значение в формировании толерантности или развитии пищевой аллергии, а маркеры повреждения энтероцитов могут являться первыми диагностическими маркерами развития или обострения аллергического воспаления, в т. ч. при белок-индуцированной энтеропатии.

Белки, связывающие жирные кислоты (FABP), образуются в зрелых энтероцитах кишечника, их основной функцией считается перенос жирных кислот в эндоплазматический ретикулум из апикальной мембраны энтероцита, именно там происходит биосинтез сложных липидов. Было показано, что базовые уровни FABP отражают физиологическое состояние энтероцитов, тогда как повышенные уровни указывают на повреждение эпителиальных клеток кишечника [9–12]. Концентрация I-FABP очень низка в норме у здоровых субъектов, но ее значение значительно возрастает в крови через 60 мин после повреждения энтероцитов кишечника [10]. Сообщалось о повышенных уровнях сывороточного или мочевого FABP у пациентов с кишечной ишемией, синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) и некротизирующим энтероколитом [13, 14].

Наше исследование показало статистически значимое ($p < 0,05$) повышение I-FABP во всех изучаемых биологических жидкостях у детей с БИЭП, в крови его концентрация была повышена в 6,5 раза, в моче в 4,2 раза. Повышение данного биомаркера тесно коррелировало с морфологическими изменениями СОТК, обнаруженными нами при гистологическом исследовании, а также с клиническими

симптомами поражения ЖКТ, оцененными нами при помощи шкалы COMISS. Наиболее тесная взаимосвязь с морфологическими изменениями слизистой оболочки кишечника была свойственна для I-FABP сыворотки, что подтверждает его высокую информационную ценность для косвенной оценки состояния кишечного барьера. I-FABP мочи также показал высокую корреляционную зависимость с морфологическим повреждением кишечника. Полученные результаты достоверно демонстрируют, что определение содержания I-FABP в биологических жидкостях может служить в качестве объективных критериев при оценке состояния кишечного барьера и ранней диагностике аллергического воспаления у детей с БИЭП, исследование данного биомаркера в динамике может служить для контроля над течением заболевания. Это было подтверждено при проведении ROC-анализа и определении Area Under Curve (площадь под кривыми, AUC). Величина AUC для концентрации I-FABP в сыворотке составила 0,869, в моче – 0,841. Согласно общепризнанным подходам по оценке полученных результатов ROC, хорошему качеству диагностического теста соответствует величина AUC на уровне 0,8–0,9, соответственно, показатели I-FABP в сыворотке и в моче могут быть использованы в клинической практике.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное нами исследование выявило повышение сывороточного и уринального уровня I-FABP у детей с белок-индуцированной энтеропатией и установило высокую клиническую и диагностическую значимость определения данного биомаркера в сыворотке крови и моче. Высокая чувствительность (88%) и специфичность (77%) определения I-FABP в моче особенно перспективна для использования данного биомаркера в педиатрической практике, это обусловлено неинвазивностью и безопасностью данного метода. Отсутствие противопоказаний позволяет использовать анализ его содержания как в острый период, так и в период ремиссии, перспективно для проведения ранней диагностики пищевой аллергии у детей и оценки состояния кишечного барьера, а также развития его повреждения у детей с пищевой аллергией на этапах расширения рациона. 

Поступила / Received 20.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021

Принята в печать / Accepted 25.03.2021

Список литературы

- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Геворкян А.К., Алексеева А.А., Петровская М.И. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;(1):41–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-dagnostiki-pischevoy-allergii-v-pediatricheskoj-praktike>.
- Dhondalay G.K., Rael E., Acharya S., Zhang W., Sampath V., Galli S.J. et al. Food allergy and omics. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;1:20–29. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.007>.
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Ерешко О.А., Гордеева И.Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2017;16(3):202–212. <https://doi.org/10.15690/vsp.16i3.1730>.
- Knol E.F., de Jong N.W., Ulfman L.H., Tiemessen M.M. Management of Cow's Milk Allergy from an Immunological Perspective: What Are the Options? *Nutrients*. 2019;11(11):2734. <https://doi.org/10.3390/nu11112734>.
- Shah N., Foong R.X., Borrelli O., Volonaki E., Dziubak R., Meyer R. et al. Histological findings in infants with Gastrointestinal food allergy are associated with specific gastrointestinal symptoms; retrospective review from a tertiary centre. *BMC Clin Pathol*. 2015;15:12. <https://doi.org/10.1186/s12907-015-0012-6>.
- Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D. et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(3):G171–G193. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>.

7. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9): 821–834. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>.
8. Шуматова Т.А., Шишачкая С.Н., Зернова Е.С., Ни А.Н., Катенкова Э.Ю., Приходченко Н.Г. и др. Совершенствование диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2016;61(4):19–21. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.19-22>.
9. Thumser A.E., Plant N.J., Moore J.B. Fatty acid binding proteins: Tissue-specific functions in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(2):124–129. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000031>.
10. Gajda A.M., Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015;93:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.10.001>.
11. Huang-Fu C.R., Li P., Tian Y.F. Clinical significance of serum intestinal fatty acid-binding protein in full-term infants with necrotizing enterocolitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(11):1125–1128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406557>.
12. Криворучко И.А., Бойко В.В., Гончарова Н.Н., Тарабан И.А., Арсеньев А.В., Иванова Ю.В. и др. Оценка биомаркера кишечного барьера I-FABP и тяжести состояния пациентов при остром панкреатите. *Новости хирургии.* 2019;27(6):640–649. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-biomarkera-kishechnogo-bariera-i-fabp-i-tyazhesti-sostoyaniya-patsientov-pri-ostrom-pankreatite/viewer>.
13. Güzel M., Sözüer E.M., Salt Ö., İkizceli İ., Akdur O., Yazıcı C. Value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. *Surg Today.* 2014;44:2072–2076. <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0810-3>.
14. Coufal S., Kokesova A., Tlaskalova-Hogenova H., Frybova B., Snajdauf J., Rygl M. et al. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA Can Diagnose and Predict the Disease Course in Necrotizing Enterocolitis at the Early Stage of Disease. *J Immunol Res.* 2020;2020:3074313. <https://doi.org/10.1155/2020/3074313>.

References

1. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Gevorkyan A.K., Alekseeva A.A., Petrovskaya M.I. Actual issues of the diagnosis of food allergies in pediatric practice. *Vestnik Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Science.* 2015;1(1):41–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-diagnosticski-pischevoy-allergii-v-pediatricheskoy-praktike>.
2. Dhondalay G.K., Rael E., Acharya S., Zhang W., Sampath V., Galli S.J. et al. Food allergy and omics. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;120:20–29. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.007>.
3. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Ereshko O.A., Gordeeva I.G. Gastrointestinal food allergy in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics.* 2017;16(3):202–212. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i3.1730>.
4. Knol E.F., de Jong N.W., Ulfman L.H., Tiemessen M.M. Management of Cow's Milk Allergy from an Immunological Perspective: What Are the Options? *Nutrients.* 2019;11(11):2734. <https://doi.org/10.3390/nu11112734>.
5. Shah N., Foong R.X., Borrelli O., Volonaki E., Dziubak R., Meyer R. et al. Histological findings in infants with Gastrointestinal food allergy are associated with specific gastrointestinal symptoms: retrospective review from a tertiary centre. *BMC Clin Pathol.* 2015;15:12. <https://doi.org/10.1186/s12907-015-0012-6>.
6. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D. et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(3):G171–G193. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00048.2015>.
7. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9): 821–834. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>.
8. Shumatova T.A., Shishatskaya S.N., Zernova E.S., Ni A.N., Katenkova E.Yu., Prihodchenko N.G. et al. Improving the diagnosis of allergy to cow's milk proteins in infants. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal = Pacific Medical Journal.* 2016; 61(4):19–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.19-22>.
9. Thumser A.E., Plant N.J., Moore J.B. Fatty acid binding proteins: Tissue-specific functions in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014;17(2):124–129. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000031>.
10. Gajda A.M., Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015;93:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.10.001>.
11. Huang-Fu C.R., Li P., Tian Y.F. Clinical significance of serum intestinal fatty acid-binding protein in full-term infants with necrotizing enterocolitis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014;16(11):1125–1128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406557>.
12. Krivoruchko I.A., Boyko V.V., Goncharova N.N., Taraban I.A., Arsenyev A.V., Ivanova Yu.V. et al. Evaluation of the biomarker of the intestinal barrier I-FABP and the severity of patients with acute pancreatitis. *Novosti hirurgii.* 2019;27(6):640–649. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-biomarkera-kishechnogo-bariera-i-fabp-i-tyazhesti-sostoyaniya-patsientov-pri-ostrom-pankreatite/viewer>.
13. Güzel M., Sözüer E.M., Salt Ö., İkizceli İ., Akdur O., Yazıcı C. Value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. *Surg Today.* 2014;44:2072–2076. <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0810-3>.
14. Coufal S., Kokesova A., Tlaskalova-Hogenova H., Frybova B., Snajdauf J., Rygl M. et al. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA Can Diagnose and Predict the Disease Course in Necrotizing Enterocolitis at the Early Stage of Disease. *J Immunol Res.* 2020;2020:3074313. <https://doi.org/10.1155/2020/3074313>.

Информация об авторах:

Приходченко Нелли Григорьевна, д.м.н., доцент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; prihodchenko_n@mail.ru

Шуматова Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, директор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; shumatov@mail.ru

Ни Антонина, д.м.н., профессор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; neeant56@mail.ru

Зернова Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; kate-zernova@mail.ru

Information about the authors:

Nelli G. Prihodchenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; prihodchenko_n@mail.ru

Tatyana A. Shumatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; shumatov@mail.ru

Antonina Nee, Dr. Sci. (Med.), Professor of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; neeant56@mail.ru

Ekaterina S. Zernova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; kate-zernova@mail.ru