

Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике некротизирующего энтероколита у детей

А. А. Бердников, И. А. Бавыкина

Резюме. Некротизирующий энтероколит является многофакторной патологией с неуточненным патогенезом. Эти факторы в значительной степени усложняют дифференциальную диагностику, что оказывает влияние на своевременную терапию и прогноз заболевания. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, является специфическим маркером повреждения энтероцитов, однако до настоящего дня не уточнены его референсные значения. Данный маркер зарекомендовал себя при таких патологиях, как целиакия, гнойные заболевания и травмы живота, при проведении абдоминальных операций и прочих патологиях, сопровождающихся изменениями морфологической и гистологической картины в кишечнике. В статье приведены современные литературные данные о диагностической ценности определения уровня белка, связывающего жирные кислоты, как маркера повреждения энтероцитов при некротическом энтероколите у детей. Показано значение как при проведении дифференциальной диагностики, так и прогностическое значение повышения концентрации маркера в крови или моче пациентов.

Некротизирующий энтероколит (НЭК) является одним из наиболее распространенных тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у новорожденных детей с очень низкой массой тела (частота – 3–15%). Смертность при НЭК, по разным данным, составляет от 15% до 30% [1, 2]. Выжившие после НЭК часто имеют пожизненные последствия, такие как синдром короткого кишечника и нутритивные, неврологические нарушения [3]. Патофизиология данной патологии считается многофакторной и окончательно не ясна. В связи с этим раннее вмешательство, направленное на целенаправленное, научно обоснованное манипулирование патофизиологическими путями, неосуществимо. Незрелость кишечника, гипоксия-ишемия, энтеральное питание и микробный дисбактериоз играют определенную роль в индуцировании воспалительной реакции в кишечнике. Этот воспалительный каскад приводит, особенно в клиническом начале заболевания, к неспецифическим симптомам, которые могут напоминать сепсис, препятствуя быстрому клиническому диагнозу и, следовательно, соответствующей терапии. Клиническая картина НЭК может представлять собой различные пути развития заболевания с конечным исходом в виде некроза кишечника [4–6]. В последние десятилетия достигнут незначительный прогресс в диагностике и лечении НЭК, отчасти из-за неясной этиологии и определения.

В определении уровня повреждения энтероцитов в последние годы используют интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (ИБСЖК). ИБСЖК продуцируется в энтероцитах. У здоровых людей концентрация данного белка в крови или моче незначительная, но при повреждении кишечника любой этиологии ИБСЖК в течение 60 минут высвобождается в кровь, в этой связи его относят к наиболее ранним и клинически значимым маркерам повреждения энтероцита [7].

Доказано повышение содержания в крови I-FABP при травмах живота, при посттравматическом шоке и септических состояниях кишечника, крупных абдоминальных операциях [8–11]. Валидность использования ИБСЖК в диагностике НЭК демонстрирует целый ряд исследований [12–14].

В частности, в метаанализе, включающем 9 исследований, Sun et al. определили AUC = 0,86 (95%) I-FABP для диагностики острой кишечной ишемии, с объединенной чувствительностью и специфичностью 0,80 (95%) и 0,85 (95%) соответственно [14].

В метаанализе, проведенном K. W. Reisinger с соавт., проанализированы 10 статей, включавших 572 ребенка (262 ребенка с НЭК и 310 здоровых из контрольных групп). ИБСЖК достоверно показал положительную связь с НЭК новорожденных: стандартизированное среднее отличие – 2,88, 95% ДИ 2,09–3,67. При этом экспрессия ИБСЖК была выше у пациентов с развитой стадией НЭК (III стадия или II стадия + III), чем у пациентов с ранней стадией НЭК (I стадия): стандартизированное среднее отличие – –0,48, 95% ДИ –0,87–0,09, $p = 0,015$. Выборочный анализ подгрупп показал, что экспрессия ИБСЖК достоверно положительно коррелировала с неонатальным НЭК как в подгруппах с мочой, так и в подгруппах с кровью [15]. По данным M. Schurink с соавт., у новорожденных с подозрением на НЭК уровень ИБСЖК, определяемый в моче, сильно коррелирует с содержанием ИБСЖК, что дает возможность выбрать наиболее подходящий способ измерения маркера, при этом расчет соотношения ИБСЖК/креатинин в моче кажется излишним. Также обнаружены умеренно сильные корреляции между I-ИБСЖК и интерлейкином-6 (ИЛ-6), лейкоцитами (WBC) и лактатом [16–17].

В 2017 г. в Египте проведено проспективное исследование с участием 160 недоношенных новорожденных сроком гестации менее 35 недель и весом менее 2000 г, находящихся в отделении интенсивной терапии новорожденных. У пациентов оценивалась вероятность развития НЭК, после чего новорожденные были разделены на две группы. Первая состояла из 18 недоношенных новорожденных с симптомами и признаками НЭК, вторая включала 10

недоношенных новорожденных (группа сравнения). Все дети были подвергнуты полному клиническому обследованию, рентгенографии брюшной полости и диагностике сывороточного ИБСЖК. Впервые уровень ИБСЖК был оценен при рождении, и было установлено, что средние концентрации ИБСЖК в сыворотке крови исследуемой группы были выше, чем в группе сравнения. Далее при первом кормлении, в момент постановки диагноза наблюдалась та же закономерность. Через неделю после постановки диагноза НЭК средние концентрации ИБСЖК в сыворотке крови исследуемой группы стали достоверно снижаться по сравнению с уровнем маркера на момент постановки диагноза на 1-й и 2-й стадиях. Ученые рекомендуют проведение серийных измерений уровня ИБСЖК в сыворотке крови для ранней диагностики и прогнозирования тяжести заболевания при НЭК [18].

Y. F. Tian с соавт. с целью изучения значения комбинированного измерения ИБСЖК и фекального кальпротектина (ФК) при НЭК обследовали 36 доношенных новорожденных с данной патологией (группа наблюдения) и 39 новорожденных без заболеваний пищеварительной системы (группа сравнения). Ими установлено, что уровни ИБСЖК и ФК в 1-й группе были достоверно выше, чем во 2-й, при этом в группе пациентов с НЭК уровень ИБСЖК положительно коррелировал с уровнем ФК в кале ($r = 0,71$). При диагностике НЭК только ИБСЖК, только ФК и их комбинации имели чувствительность 83,3%, 81,5% и 79,5%, специфичность 72,5%, 75,8% и 86,3% соответственно. Ученые делают вывод о том, что у детей с НЭК наблюдается значительное повышение уровня ИБСЖК и ФК и между ними существует корреляция, а комбинированное измерение данных маркеров может повысить специфичность диагностики НЭК [19].

При обследовании 41 доношенного новорожденного с НЭК (I стадия – 24 случая; II–III стадия – 17 случаев) в сопоставлении с 62 детьми группы сравнения установлено, что дети из 1-й группы имели достоверно более высокие уровни ИБСЖК в сыворотке крови, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), а пациенты со II–III стадиями – достоверно более высокие уровни маркера, чем находившиеся на I стадии ($p < 0,05$). А у новорожденных с НЭК уровень ИБСЖК значительно повышается на I стадии и коррелирует с тяжестью заболевания. При этом достоверной разницы в уровне сывороточного С-реактивного белка между основной и контрольной группами не было ($p > 0,05$) [20].

S. Coufal с соавт. провели анализ парных образцов сыворотки крови (при поступлении в отделение и через неделю) и мочи (собранные в течение двух дней с интервалом в 6 ч) у 42 пациентов с подозрением на НЭК. Этих детей позже разделили на группы НЭК ($n = 24$), в том числе 13 после желудочно-кишечных операций, и сепсиса ($n = 18$), используя стандартные критерии. Контрольной группой служили здоровые новорожденные ($n = 12$). Установлено, что пациенты с НЭК имели значительно более высокие уровни сывороточного и мочевого ИБСЖК, чем дети с сепсисом или здоровые младенцы. Мочевой ИБСЖК обладает высокой чувствительностью (81%) и специфичностью (100%), а его повышение может служить критерием в дифференциальной диагностике НЭК и сепсиса у пациентов после операции/неонатального сепсиса, в том числе послеоперационного, в большей степени, чем рентгенография брюшной полости [21].

ИБСЖК – перспективный в дифференциальной диагностике и прогностическом плане маркер. Необходимы крупные многоцентровые исследования для уточнения его референса и конкретизации диагностически значимых уровней при различных патологиях. Также определение ИБСЖК может быть перспективным в качестве показателя восстановления энтероцитов после перенесенного НЭК и выбора тактики терапевтического сопровождения при диспансерном наблюдении детей в последующем.

Литература/References

1. Neu J., Walker W. A. Necrotizing enterocolitis // *N Engl J Med*. 2011; 364 (3): 255–264.
2. Yee W. H., Soraisham A. S., Shah V. S., Aziz K., Yoon W., Lee S. K. Canadian Neonatal Network Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants // *Pediatrics*. 2012; 129 (2): 298–304.
3. Hickey M., Georgieff M., Ramel S. Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis // *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018; 23 (6): 426–432.
4. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on // *Neonatology*. 2014; 106 (4): 289–295.
5. Niemarkt H. J., de Meij T. G., van de Velde M. E., van der Schee M. P., van Goudoever J. B., Kramer B. W., et al. Necrotizing enterocolitis: a clinical review on diagnostic biomarkers and the role of the intestinal microbiota // *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21 (2): 436–444.
6. Sharma R., Hudak M. L. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future // *Clin Perinatol*. 2013; 40 (1): 27–51.
7. 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; 18 (1): 56–62. [Khavkin A. I., Zhirnova S. A., Novikova V. P. Biologicheskoye i klinicheskoye znacheniye intestinal'nogo belka, svyazyvayushchego zhirnyye kisloty, v klinicheskoy praktike [Biological and clinical significance of intestinal protein that binds fatty acids in clinical practice] *Voprosy detskoy diyetologii*. 2020; 18 (1): 56–62.]
8. Voth M., Lustenberger T., Relja B., Marzi I. Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? // *World J Emerg Surg*. 2019; 21: 14: 49.
9. Assimakopoulos S. F., Akinosoglou K., de Lastic A. L., Skintzi A., Mouzaki A., Gogos C. A. The Prognostic Value of

- Endotoxemia and Intestinal Barrier Biomarker ZO-1 in Bacteremic Sepsis // Am J Med Sci. 2019; S0002-9629 (19): 30359-3.
10. Xie S., Yang T., Wang Z., Li M., Ding L., Hu X., Geng L. Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling // Int Immunopharmacol. 2019; 78: 106066.
 11. Kong C., Li S. M., Yang H., Xiao W. D., Cen Y. Y., Wu Y. et al. Screening and combining serum biomarkers to improve their diagnostic performance in the detection of intestinal barrier dysfunction in patients after major abdominal surgery // Ann Transl Med. 2019; 7 (16): 388.
 12. Cheng S., Yu J., Zhou M., Tu Y., Lu Q. Serologic Intestinal-Fatty Acid Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis Diagnosis: A Meta-Analysis // Biomed Res Int. 2015; p. 156704.
 13. Gregory K. E., Winston A. B., Yamamoto H. S., Dawood H. Y., Fashemi T., Fichorova R. N., et al. Urinary intestinal fatty acid binding protein predicts necrotizing enterocolitis // J Pediatr. 2014; 164 (6): 1486–1488.
 14. Sun D. L., Cen Y. Y., Li S. M., et al. Accuracy of the serum intestinal fatty-acid binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis // Sci Rep. 2016; 6: 34371.
 15. Reisinger K. W., van der Zee D. C., Brouwers H. A., Kramer B. W., van Heurn L. W., Buurman W. A., et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid-binding protein in necrotizing enterocolitis // Journal of pediatric surgery. 2012; 47 (9): 1640–645.
 16. Schurink M., Scholten I. G., Kooi E. M., Hulzebos C. V., Kox R. G., Groen H., Heineman E., Bos A. F., Hulscher J. B. Intestinal fatty acid-binding protein in neonates with imminent necrotizing enterocolitis // Neonatology. 2014; 106 (1): 49–54.
 17. Schurink M., Kooi E. M., Hulzebos C. V., Kox R. G., Groen H., Heineman E., et al. Intestinal fatty acid-binding protein as a diagnostic marker for complicated and uncomplicated necrotizing enterocolitis: a prospective cohort study // PLoS One. 2015; 10 (3): e0121336.
 18. Abdel-Haie O. M., Behiry E. G., Abd Almonaem E. R., Ahmad E. S., Assar E. H. Predictive and diagnostic value of serum intestinal fatty acid binding protein in neonatal necrotizing enterocolitis // Ann Med Surg (Lond). 2017; 21: 9–13.
 19. Tian Y. F., Li L., Mi H. Y., Huang-Pu C. R., He S., Xu X. Y., Cao Y. J. Value of combined measurement of intestinal fatty acid-binding protein and fecal calprotectin in diagnosis of necrotizing enterocolitis in full-term neonates // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2016; 18 (11): 1080–1083.
 20. Huang-Fu C. R., Li P., Tian Y. F. Clinical significance of serum intestinal fatty acidbinding protein in full-term infants with necrotizing enterocolitis // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2014; 16 (11): 1125–1128.
 21. Coufal S., Kokesova A., Tlaskalova-Hogenova H., Snajdauf J., Rygl M., Kverka M. Urinary Intestinal Fatty Acid-Binding Protein Can Distinguish Necrotizing Enterocolitis from Sepsis in Early Stage of the Disease // J Immunol Res. 2016; p. 5727312.

И. А. Бавыкина*¹, кандидат медицинских наук

А. А. Бердников**

*** ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия**

**** БУЗ ВО ВОДКБ № 1, Воронеж, Россия**

¹ Контактная информация: i-bavikina@yandex.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.78.43.006

Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике некротизирующего энтероколита у детей/ И. А. Бавыкина, А. А. Бердников

Для цитирования: Лечащий врач № 9/2020; Номера страниц в выпуске: 31-33

Теги: кишечник, воспаление, интестинальный белок