

УДК: 616.348.002.4-053.22
DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.7

О.С. Яблонь, Н.П. Русак

Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України
(м. Вінниця, Україна)ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ВМІСТУ БІЛКА, ЩО ЗВ'ЯЗУЄ
ЖИРНІ КИСЛОТИ (I-FABP),
У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ
З НЕКРОТИЧНИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ**Резюме**

Вступ. Некротичний ентероколіт (НЕК) характеризується втратою цілісності стінки кишки. I-FABP крові дозволяє виділити немовлят на ранніх стадіях НЕК та корелює із важкістю захворювання. Даний білок бере участь у транспортуванні полярних ліпідів, таких як жирні кислоти з просвіту тонкої кишки.

Мета: встановити діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), в сироватці крові передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом.

Матеріали і методи. Було обстежено 67 передчасно народжених дітей, що перебували на стаціонарному лікуванні з приводу НЕК. Дітей було поділено на групи в залежності від важкості НЕК. До I групи залучено 20 недоношених дітей з НЕК IA та IB стадії, до II групи залучено 30 недоношених дітей з НЕК IIA та IIB стадії, до III групи 7 недоношених дітей з НЕК IIIA стадії. Групу контролю склали 10 передчасно народжених дітей без НЕК. Вміст білка, що зв'язує жирні кислоти, кишкова форма (I-FABP) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human I-FABP" (Hucult Biotech, Netherlands) відповідно до інструкції фірми виробника.

Результати та їх обговорення. Діти III групи мали достовірно нижчу масу тіла ($p < 0,05$) та термін гестації при народженні, ніж діти контрольної групи.

У всіх дітей з НЕК, залучених у дослідження, було підвищення вмісту I-FABP в сироватці крові. Так, у I групі вміст I-FABP склав 796,0 [579-961] нг/мл, в II групі - 1031,0 [873-1630] нг/мл, в III групі - 1698,0 [1598-2953] нг/мл, що достовірно перевищувало значення I-FABP у дітей контрольної групи - 269,5 [252-289] нг/мл ($p < 0,05$). Також відмічалася достовірна різниця вмісту I-FABP у передчасно народжених дітей з НЕК в залежності від важкості захворювання, чим важча стадія, тим вищий був вміст I-FABP ($p < 0,05$). Діагностична цінність I-FABP в сироватці крові передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом в залежності від ступеню важкості, визначена за допомогою ROC-аналізу. Найбільшу діагностичну цінність I-FABP має для діагностики НЕК III ступеню. I-FABP $\geq 1484,0$ нг/мл дозволяє ідентифікувати передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом III ступеню з чутливістю 85,7 % та специфічністю 82,0 %. Площа під кривою (AUC) становить 0,880 [95 % ДІ 0,784-0,976], що говорить про високу діагностичну цінність моделі.

Висновки. Важчий перебіг НЕК асоціюється з меншою масою тіла ($p < 0,05$) та нижчим терміном гестації. У всіх передчасно народжених дітей із некротичним ентероколітом вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), в сироватці крові був підвищений. Найвищий рівень I-FABP (1698,0 [1598-2953] нг/мл) спостерігався у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом III ступеню ($p < 0,05$). Показник I-FABP $\geq 1484,0$ нг/мл дозволяє ідентифікувати передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом III ступеню з чутливістю 85,7 % та специфічністю 82,0 %, площа під ROC-кривою (AUC) становить 0,880 [95 % ДІ 0,784-0,976].

Ключові слова: передчасно народжені діти; некротичний ентероколіт; білок, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP).

Вступ

Некротичний ентероколіт (НЕК) - це одне з найважчих захворювань травного тракту у новонароджених, яке вражає переважно передчасно народжених дітей. Початкове лікування полягає у припиненні ентерального харчування, а також парентеральній підтримці гомеостазу. У разі перфорації та важкого клінічного стану оперативне втручання часто є лікуваним вибором [1]. Ця група дітей має найвищу смертність, яка становить від 10 до 50 %, сягаючи рівня 100 % у пацієнтів з масивними некротичними змінами кишки, і тому важливо виявити важкі форми НЕК на ранніх стадіях захворювання [2].

Діагноз НЕК ґрунтується на поєднанні клінічних, лабораторних та рентгенологічних даних, які визначаються модифікованими критеріями діагностики Bell's стадій НЕК за М.С. Walsh і R.M. Kliegman (1986). Для НЕК характерне швидке настання важкості та неспецифічні ранні ознаки за-

хворювання, тому його часто можна неправильно діагностувати або діагностувати вже на пізніх стадіях захворювання. Є лише деякі специфічні ознаки, характерні для НЕК, такі як пневматоз стінки кишки на рентгенограмі або газ у портальній вені при ультразвуковому дослідженні, але вони виявляються досить пізно під час захворювання, тому їх відсутність повинна тлумачитися з особливою обережністю [3]. Отже, існує нагальна потреба в ідентифікації нових біомаркерів, придатних для ранньої діагностики НЕК, що надасть можливість раннього втручання. НЕК характеризується руйнуванням слизового шару і трансмуральним некрозом кишкової стінки, тому є важливим пошук неінвазивного тесту, який буде відображати це руйнування, перш ніж це буде видно на рентгенограмі [4]. Оскільки НЕК характеризується втратою цілісності стінки кишки, білок, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), є одним з найбільш перспективних біомаркерів [5]. FABP - це невеликі

(приблизно 15 кДа) цитоплазматичні білки, що володіють високою тканинною специфічністю. Інтестинальний FABP (I-FABP) розташований в ентероцитах тонкої кишки. Дані білки беруть участь у транспортуванні полярних ліпідів, таких як жирні кислоти з просвіту тонкої кишки. I-FABP досліджували, як міру пошкодження ентероцитів та як можливий біомаркер НЕК [6].

Мета дослідження

Встановити діагностичне значення вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), в сироватці крові передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 67 передчасно народжених дітей, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, недоношених новонароджених Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні і Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні з приводу НЕК. Діагноз НЕК та визначення ступеня його важкості встановлювались згідно модифікованим критеріям Bell's стадій НЕК за M.C. Walsh і R.M. Kliegman (1986). Дітей було поділено на групи в залежності від важкості НЕК. До I групи залучено 20 недоношених дітей з НЕК IA та IB стадії, до II групи залучено 30 недоношених дітей з НЕК IIA та IIB стадії, до III групи 7 недоношених дітей з НЕК IIIA стадії. Групу контролю склали 10 недоношених дітей без НЕК.

Критеріями включення в дослідження були: недоношені діти, хворі на НЕК, з терміном гестації до 32 тижнів, вагою при народженні < 2000 г. Критеріями виключення були: вроджені вади розвитку травного тракту, вродженні порушення об-

міну речовин.

Комплекс досліджень включав у себе клінічний огляд, лабораторні загально-клінічні та біохімічні показники крові та рентгенологічне обстеження органів черевної порожнини.

Вміст білка, що зв'язує жирні кислоти, кишкова форма (intestinal fatty acid-binding proteins - I-FABP), в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human I-FABP" (Hycult Biotech, Netherlands) відповідно до інструкції фірми виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету програмного забезпечення Statistica 6.1. Показники, які характеризують нормальний розподіл даних, представлені як середнє \pm середнє квадратичне відхилення (SD). Непараметричні дані представлено як медіану Me (MEDIAN) та межі інтерквартильного відрізка [Q1;Q3] (QUARTILE). Оцінка вірогідності відмінностей між незалежними статистичними групами при непараметричному розподілі проводилася з використанням критерію Колмогорова-Смирнова. Для відносних величин (відсотки) використовувався точний метод Фішера. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. З метою визначення прогностичної цінності вмісту I-FABP у сироватці крові ми використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic). Результати представляли, як значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованої на значеннях показників чутливості і специфічності тесту, із зазначенням 95% довірчого інтервалу.

Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика дітей, залучених у дослідження, наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика передчасно народжених дітей із некротичним ентероколітом, залучених у дослідження

Показники	I група, n=20	II група, n=30	III група, n=7	Контрольна група, n=10
Термін гестації (тижні)	29,9 \pm 0,6	28,7 \pm 0,5	27,3 \pm 0,5*	30,3 \pm 0,5
Вага (г),	1277,8 \pm 77,1	1180,6 \pm 66,0	908,6 \pm 73,7*#	1299,0 \pm 63,5

Примітки: * - достовірна різниця між відповідними показниками щодо контрольної групи, $p < 0,05$;
- достовірна різниця між відповідними показниками дітей III групи щодо I та II груп, $p < 0,05$.

Діти III групи мали достовірно нижчу масу тіла ($p < 0,05$) та термін гестації при народженні, ніж діти контрольної групи. Діти I та II груп мали нижчу масу тілі та термін гестації, ніж діти контрольної групи без достовірної різниці. Було встановлено, що чим важча стадія НЕК, тим менша маса тіла ($p < 0,05$) та термін гестації.

Для оцінки важкості стану на момент народження був проведений аналіз оцінок за шкалою Апгар. Так, на 1-й хвилині життя оцінка менше 4 балів була у 4 дітей (20,0 %) I групи, у 5 дітей (16,7 %) II групи, у 2 дітей (28,6 %) з III групи та у жодної дитини з контрольної групи; 4-6 балів – відповідно 14 (70,0 %), 24 (80,0 %), 5 (71,4 %) та 2 (20,0 %) дітей. На 5-й хвилині життя оцінка за

шкалою Апгар менше 4 балів була у 2 (10,0 %) дітей I групи, 4 (13,3 %) дітей II групи та у 1 (14,3 %) дитини з III групи; 4-6 балів – відповідно у 11 (55,0 %), 20 (66,7 %) та 3 (42,9 %) дітей, і лише у 1 (10,0 %) дитини з контрольної групи. Було встановлено, що суттєвих відмінностей між групами не спостерігалось.

Важкість стану дітей після народження була зумовлена ураженням центральної нервової системи (ЦНС) та інфекційними ураженнями (внутрішньоутробна інфекція, сепсис). Найчастіше НЕК у I групі пацієнтів виникав на фоні гіпоксично-ішемічного пошкодження ЦНС - 18 (90,0 %) дітей, внутрішньоутробної інфекції - у 9 (45,0 %) дітей, сепсису - у 1 (5,0 %) дитини. НЕК у дітей II

групи виникав на фоні гіпоксично-ішемічного пошкодження ЦНС у 29 (96,7 %) дітей, внутрішньо-утробної інфекції - у 23 (76,7 %) дітей, сепсису - у 4 (13,3 %) дітей. НЕК у дітей III групи виникав на фоні гіпоксично-ішемічного пошкодження ЦНС у 6 (85,7 %) дітей, яка поєднувалася з внутрішньо-утробною інфекцією - у 5 (71,4 %) дітей та сепсисом - у 2 (28,6 %) дітей.

Перші клінічні симптоми НЕК діагностовано на $7,5 \pm 1,2$ день життя у дітей I групи, на $6,7 \pm 1,7$ добу життя у дітей II групи та на $7,9 \pm 3,4$ добу життя у

дітей III групи. В клінічній картині дітей III групи серед неспецифічних симптомів достовірно частіше зустрічалися позитивний симптом «білої плями», тромбоцитопенія та брадикардія ($p < 0,05$), серед абдомінальних проявів - відсутність перистальтики, контурування петель кишки, помірний набряк передньої черевної стінки, а також збільшення живота в об'ємі та кров у випорожненнях ($p < 0,05$).

Вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), в сироватці крові передчасно народжених дітей, залучених у дослідження (рисунку 1).

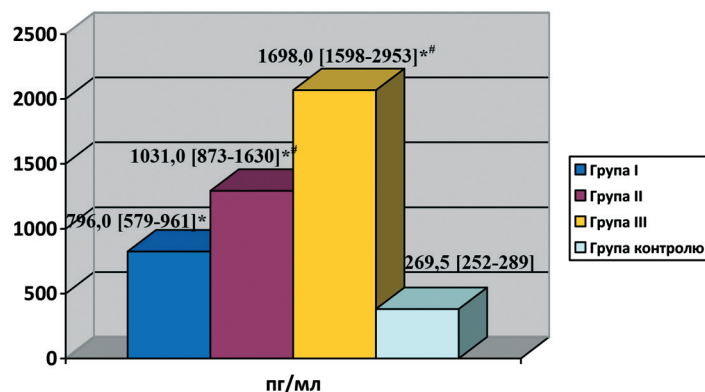


Рис. 1. Вміст I-FABP (пг/мл) в сироватці крові у передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом, залучених у дослідження

Примітки: * - достовірна різниця між відповідними показниками щодо контрольної групи, $p < 0,05$;

- достовірна різниця між відповідними показниками дітей III групи щодо I та II груп, $p < 0,05$.

У всіх дітей з НЕК, залучених у дослідження, було підвищення вмісту I-FABP в сироватці крові. Так, у I групі вміст I-FABP склав $796,0 [579-961]$ пг/мл, в II групі - $1031,0 [873-1630]$ пг/мл, в III групі - $1698,0 [1598-2953]$ пг/мл, що достовірно перевищувало значення I-FABP у дітей контрольної групи - $269,5 [252-289]$ пг/мл ($p < 0,05$). Також відмічалася достовірна різниця вмісту I-FABP у передчасно народжених дітей з НЕК в залежності від важкості захворювання, чим важча стадія, тим вищий був вміст I-FABP. Так, вміст I-FABP у дітей III групи достовірно переважав над вмістом I-FABP у дітей з II та I груп, а у дітей з II групи вміст I-FABP достовірно переважав над вмістом даного показника у дітей з I групи ($p < 0,05$).

Максимальний показник I-FABP у дітей I групи був 1520 пг/мл, мінімальний - 370 пг/мл; в II групі - максимальний показник I-FABP - 2874 пг/мл, а мінімальний - 441 пг/мл; у III групі - максимальний показник I-FABP - 3262 пг/мл, а мінімальний - 1290 пг/мл.

Діагностична цінність I-FABP в сироватці крові передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом в залежності від ступеню важкості, визначена за допомогою ROC-аналізу. Найбільшу діагностичну цінність I-FABP має для діагностики НЕК III ступеню (рисунк 2).

Результати ROC-аналізу показали, що показник I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл дозволяє ідентифікувати передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом III ступеню з чутливістю $85,7\%$ та специфічністю $82,0\%$. Площа під кривою (AUC) становить $0,880 [95\% \text{ ДІ } 0,784-0,976]$, що говорить про високу діагностичну цінність моделі.

Вміст I-FABP для НЕК II ступеню має середню діагностичну цінність. Аналіз оцінки специ-

фічності та чутливості показника вмісту I-FABP для прогнозування розвитку некротичного ентероколіту II ступеню за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала $0,595 [0,444-0,746 \text{ 95\% ДІ}]$. Точка відсічки знаходяться на рівні $1000,50$ пг/мл (чутливість $63,3\%$, специфічність $63,0\%$). Наші дані співпадають з даними Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, et al. (2011), в роботі яких було показано, що I-FABP крові дозволяє виділити немовлят на ранніх стадіях НЕК та корелює із важкістю захворювання.

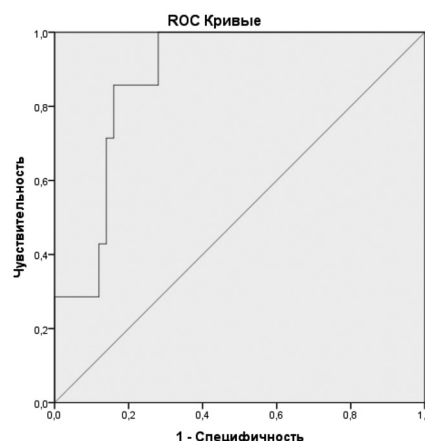


Рис. 2. ROC-крива залежності вмісту I-FABP в сироватці крові у передчасно народжених дітей для прогнозування розвитку некротичного ентероколіту III ступеню

На сьогодні відомо, що після смерті ентероциту його цитоплазматичний вміст виділяється в кров, і підвищення I-FABP в сироватці крові описане як на тваринних моделях [7], так і у немов-

лят, народжених передчасно, з НЕК [8]. I-FABP крові дозволяє виділити немовлят на ранніх стадіях НЕК та корелює із важкістю захворювання. Недавній мета-аналіз показав, що I-FABP в сироватці крові є перспективним маркером для ранньої діагностики НЕК, який може суттєво знизити високі хибні негативні показники поточних діагностичних процедур [9].

Таким чином, отримані нами дані вказують на те, що клінічна діагностика некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей є складною. Визначення у якості діагностичного критерію вмісту I-FABP у сироватці крові дозволить диференціювати дітей, перебіг НЕК у яких матиме катастрофічний перебіг, на ранніх стадіях та своєчасно застосувати превентивні заходи.

Висновки

1. Важчий перебіг некротичного ентероколіту асоціюється з меншою масою тіла ($908,6 \pm 73,7$ г) ($p < 0,05$) та нижчим терміном гестації ($27,3 \pm 0,5$ тижнів).

2. У всіх передчасно народжених дітей із некротичним ентероколітом вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP) у сироватці крові був підвищений. Найвищий рівень білка, що зв'язує жирні кислоти

(I-FABP), у сироватці крові ($1698,0 [1598-2953]$ пг/мл) спостерігався у недоношених дітей з некротичним ентероколітом дітей III групи ($p < 0,05$).

3. Показник I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл дозволяє діагностувати некротичний ентероколіт III ступеню з чутливістю $85,7\%$ та специфічністю $82,0\%$, площа під ROC-кривою (AUC) становить $0,880 [95\% \text{ ДІ } 0,784-0,976]$.

Перспективи подальших наукових досліджень

Необхідно встановити динаміку вмісту I-FABP у дітей з НЕК на тлі лікування.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом науково-дослідної роботи «Патогенетична роль порушень метаболізму у формуванні патології новонароджених та дітей раннього віку» (державний реєстраційний № 0109U005503).

Конфлікт інтересів: Автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Література

1. Mavropulo TK, Makedonskyi IO. Некротичний ентероколіт новонароджених (із засад доказової медицини). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;4(3):110-20.
2. Merhar SL, Ramos Y, Meinzen-Derr J, Kline-Fath BM. Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. J Pediatr. 2014;164(2):410-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.09.055.
3. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatric Clin North Am. 1986;33(1):179-201.
4. Patel AL, Trivedi S, Bhandari NP, Ruf A, Scala CM, Witowitch G, et al. Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality-improvement methods. J Perinatol. 2014;34(11):850-7. doi: 10.1038/jp.2014.123.
5. Relja B, Szermutzky M, Henrich D, Maier M, de Haan JJ, Lubbers T, et al. Intestinal-FABP and live-FABP: Novel markers for severe abdominal injury. Acad Emerg Med 2010;17(7):729-35. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00792.x.
6. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Indian J Pediatr. 2016;83(12-13):1410-19. doi: 10.1007/s12098-016-2144-9.
7. Gollin G, Marks C, Marks WH. Intestinal fatty acid-binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. Surgery. 1993;113(5):545-51.
8. Guthmann F, Borchers T, Wolfrum C, Wustrack T, Bartholomäus S, Spener F. Plasma concentration of intestinal- and liver-FABP in neonates suffering from necrotizing enterocolitis and in healthy preterm neonates. Mol Cell Biochem. 2002;239(1-2):227-34.
9. Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, Ulu HO, Uras N, Erdev O, et al. Serum intestinal fatty acid-binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis. Early Human Development. 2011;87(10):659-61. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.05.004.

References

1. Mavropulo TK, Makedonskyi IO. Nekrotichnyi enterokolit novonarodzhenykh (iz zasad dokazovoi medytsyny) [Neonatal necrotizing enterocolitis (from the point of the view of evidencebased medicine)]. Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna. 2014;4(3):110-20 (in Ukrainian).
2. Merhar SL, Ramos Y, Meinzen-Derr J, Kline-Fath BM. Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. J Pediatr. 2014;164(2):410-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.09.055.
3. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatric Clin North Am. 1986;33(1):179-201.
4. Patel AL, Trivedi S, Bhandari NP, Ruf A, Scala CM, Witowitch G, et al. Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality-improvement methods. J Perinatol. 2014;34(11):850-7. doi: 10.1038/jp.2014.123.
5. Relja B, Szermutzky M, Henrich D, Maier M, de Haan JJ, Lubbers T, et al. Intestinal-FABP and live-FABP: Novel markers for severe abdominal injury. Acad Emerg Med 2010;17(7):729-35. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00792.x.
6. Yang G, Wang Y, Jiang X. Diagnostic Value of Intestinal Fatty-Acid-Binding Protein in Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Indian J Pediatr. 2016;83(12-13):1410-19. doi: 10.1007/s12098-016-2144-9.
7. Gollin G, Marks C, Marks WH. Intestinal fatty acid-binding protein in serum and urine reflects early ischemic injury to the small bowel. Surgery. 1993;113(5):545-51.
8. Guthmann F, Borchers T, Wolfrum C, Wustrack T, Bartholomäus S, Spener F. Plasma concentration of intestinal- and liver-FABP in neonates suffering from necrotizing enterocolitis and in healthy preterm neonates. Mol Cell Biochem. 2002;239(1-2):227-34.
9. Aydemir C, Dilli D, Oguz SS, Ulu HO, Uras N, Erdev O, et al. Serum intestinal fatty acid-binding protein level for early diagnosis and prediction of severity of necrotizing enterocolitis. Early Human Development. 2011;87(10):659-61. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.05.004.

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКА,
СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (I-FABP),
У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ
С НЕКРОТИЧЕСКИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ**

О.С. Яблонь, Н.П. Русак

**Винницкий национальный медицинский
университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины
(г. Винница, Украина)**

Резюме

Введение. Некротический энтероколит (НЭК) характеризуется потерей целостности стенки кишки. I-FABP крови позволяет выделить младенцев на ранних стадиях НЭК и коррелирует с тяжестью заболевания. Данный белок участвует в транспортировке полярных липидов, таких как жирные кислоты из просвета тонкой кишки.

Цель: установить диагностическое значение содержания белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), в сыворотке крови у преждевременно рожденных детей с некротическим энтероколитом.

Материалы и методы. Было обследовано 67 преждевременно рожденных детей, находившихся на стационарном лечении по поводу НЭК. Детей было разделено на группы в зависимости от тяжести НЭК. К I группе привлечены 20 преждевременно рожденных детей с НЭК IA и IB стадии, до II группы привлечены 30 детей рожденных преждевременно с НЭК IIA и IIB стадии, к III группе 7 преждевременно рожденных детей с НЭК IIIA стадии. Группу контроля составили 10 детей рожденных преждевременно без НЭК. Содержание белка, связывающего жирные кислоты, кишечная форма (I-FABP), в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с набором "Human I-FABP" (Hycult Biotech, Netherlands) в соответствии с инструкцией фирмы производителя.

Результаты и их обсуждение. Дети III группы имели достоверно более низкую массу тела ($p < 0,05$) и срок гестации при рождении, чем дети контрольной группы.

У всех детей с НЭК, вовлеченных в исследования, было повышение содержания I-FABP в сыворотке крови. Так, в I группе содержание I-FABP составило 796,0 [579-961] пг/мл, во II группе - 1031,0 [873-1630] пг/мл, в III группе - 1698,0 [1598-2953] пг/мл, что достоверно превышало значения I-FABP у детей контрольной группы - 269,5 [252-289] пг/мл ($p < 0,05$). Достоверная разница отмечалась в содержании I-FABP у преждевременно рожденных детей с НЭК в зависимости от тяжести заболевания, чем тяжелее стадия, тем выше было содержание I-FABP ($p < 0,05$). Диагностическая ценность I-FABP в сыворотке крови преждевременно рожденных детей с некротическим энтероколитом в зависимости от степени тяжести, определялась с помощью ROC-анализа. Наибольшую диагностическую ценность I-FABP имеет для диагностики НЭК III степени. I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл позволяет идентифицировать преждевременно рожденных детей с некротическим энтероколитом III степени с чувствительностью 85,7% и специфичностью 82,0%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составляет 0,880 [95% ДИ 0,784-0,976].

Выводы. Тяжелое течение НЭК ассоциируется с меньшей массой тела ($p < 0,05$) и ниже сроком гестации. У всех преждевременно рожденных детей с некротическим энтероколитом содержание белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), в сыворотке крови был повышен. Самый высокий уровень I-FABP (1698,0 [1598-2953] пг/мл) наблюдался у детей с некротическим энтероколитом III степени ($p < 0,05$). Показатель I-FABP $\geq 1484,0$ пг/мл позволяет идентифицировать преждевременно рожденных детей с некротическим энтероколитом III степени с чувствительностью 85,7% и специфичностью 82,0%, площадь под ROC-кривой (AUC) составляет 0,880 [95% ДИ 0,784-0,976].

Ключевые слова: преждевременно рожденные дети; некротический энтероколит; белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP).

**DIAGNOSTIC VALUE OF INTESTINAL FATTY
ACID-BINDING PROTEIN (I-FABP)
IN PRETERM INFANTS WITH NECROTIZING
ENTEROCOLITIS**

O. Yablun, N. Rusak

**Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University
(Vinnitsya, Ukraine)**

Summary

Introduction. Necrotizing enterocolitis (NEC) is characterized by loss of gut wall integrity. Fatty acid binding protein (I-FABP) in blood serum allows to isolate infants in the early stages of the NEC and correlates with the severity of the disease. This protein is involved in the transport of polar lipids, such as fatty acids from the lumen of the small intestine.

Aim of work: to determine diagnostic value of fatty acid binding protein (I-FABP) in blood serum in preterm children with necrotizing enterocolitis.

Materials and methods. Under supervision there were 67 preterm children with NEC. The children were divided into groups depending on the severity of the NEC. Prior to the first group were involved 20 preterm infants with the NEC of IA and IB stage, and to the second group were involved 30 premature infants from the NEC of IIA and IIB stage and to the third group were involved 7 preterm infants with NEC of IIIA stage. The control group comprised 10 preterm infants without NEC. The content of the protein bound to fatty acids, the intestinal form (I-FABP) in serum was determined by the immunoassay method of the Human I-FABP (Hycult Biotech, Netherlands) kit according to the manufacturer's instructions.

Results and discussion. Children of the III group had significantly lower body mass ($p < 0.05$) and gestational period at birth than children of the control group.

All children with NEC involved in the study had an increase in the serum I-FABP content. Thus, in the I group, the I-FABP content was 796,0 [579-961] pg/ml, in group II - 1031,0 [873-1630] pg/ml, in group III - 1698,0 [1598-2953] pg/ml, which significantly exceeded the value of I-FABP in control group children - 269,5 [252-289] pg/ml ($p < 0.05$). Also, there was a significant difference in I-FABP content in preterm infants with NEC, depending on the severity of the disease, the higher the stage, the higher the I-FABP content ($p < 0.05$). Diagnostic value of I-FABP in blood serum of prematurely born children with necrotizing enterocolitis, depending on severity, determined by ROC analysis. The most diagnostic value of I-FABP is for the diagnosis of NEC grade III. I-FABP ≥ 1484.0 pg/ml allows to identify NEC of III stage in preterm children with a sensitivity of 85.7% and a specificity of 82.0%. The area under the curve (AUC) is 0.880 [95% CI 0.784-0.976], which indicates a high diagnostic value of the model.

Conclusions. The heavier course of NEC is associated with lower body weight ($p < 0.05$) and lower gestational age. In all children who were born prematurely with necrotizing enterocolitis, the content of intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) in serum was elevated. The highest level of I-FABP (1698,0 [1598-2953] pg/ml) was observed in preterm infants with necrotizing enterocolitis of the third stage ($p < 0.05$). The I-FABP index ≥ 1484.0 pg/ml allows to identify preterm infants with necrotizing enterocolitis of III stage with a sensitivity of 85.7% and a specificity of 82.0%, the area under the curve 0.880 [95% CI 0.784-0.976], which confirms the results of the ROC analysis.

Keywords: children born prematurely; necrotizing enterocolitis; intestinal fatty acid-binding proteins (I-FABP).

Контактна інформація:

Яблонь Ольга Степанівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

Контакта адреса: вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21027, Україна.

Контактний телефон: +38 (067) 9548557

E-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0739-9101

Researcher ID: H-9290-2017

© О.С. Яблонь, Н.П. Русак, 2018

Контактная информация:

Яблонь Ольга Степановна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова (г. Винница, Украина).

Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г.Винница, 21027, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 9548557

E-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0739-9101

Researcher ID: H-9290-2017

© О. Yablon, N. Rusak, 2018

Contact Information:

Olga Yablon - MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Contact Address: Pirogov Str, 56, Vinnytsya, 21027, Ukraine.

Phone: +38 (067) 9548557

E-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-0739-9101

Researcher ID: H-9290-2017

Надійшло до редакції 04.01.2018

Підписано до друку 15.06.2018