

## Возможности интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в оценке степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных различного гестационного возраста: одномоментное когортное исследование

И.А. Бавыкина<sup>1</sup>✉, А.А. Бердников<sup>1,2</sup>, А.А. Звягин<sup>1</sup>, А.В. Кубышкина<sup>1,3</sup>, С.В. Баранников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

<sup>2</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», ул. Ломоносова, д. 114, г. Воронеж, 394087, Россия

<sup>3</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», Московский проспект, д. 151, г. Воронеж, 394066, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта имеют высокую распространенность среди детей раннего возраста и создают определенное бремя для амбулаторной медицинской службы. Причиной функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта может быть повышенная проницаемость кишечника. В настоящее время изучаются маркеры, характеризующие трансклеточный путь. В качестве маркера целостности слизистой кишечника служит интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP) — цитозольный белок, который играет ключевую роль во внутриклеточном транспорте и метаболизме жирных кислот в энтероцитах и высвобождается при их гибели. **Цель исследования** — оценить диагностическое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, как маркера степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя. **Методы.** Проведено одномоментное когортное исследование 115 новорожденных, поступивших в отделения второго этапа выхаживания бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» из родовспомогательных учреждений Воронежской области в период с марта 2023 по май 2024 г., из них мальчиков  $n = 72$ , 62,6%; девочек  $n = 43$ , 37,4%. Дети разделены на две группы: первая — доношенные (гестационный возраст 37–41 неделя,  $n = 80$ ); вторая — недоношенные (гестационный возраст 33–36 недель,  $n = 35$ ). Возраст на момент исследования в группе доношенных составил 5,0 [4,0; 7,0] суток, недоношенных — 7,0 [4,0; 8,0] суток. Концентрацию I-FABP определяли однократно с использованием набора реагентов для иммуноферментного анализа Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Protein) ELISA на анализаторе «Multiskan Go». В зависимости от наличия симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке в неонатальном периоде группы были разделены на подгруппы 1 А ( $n = 39$ ) и 2 А ( $n = 10$ ) без симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки, 1 Б ( $n = 41$ ) и 2 Б ( $n = 25$ ) с симптомами сниженной переносимости энтеральной нагрузки. Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.3.2 (ООО «Статтех», Россия). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Уровень циркулирующего I-FABP в неонатальный период у доношенных составил 1,130 [0,796–1,911] нг/мл, недоношенных — 1,134 [1,050–1,614] нг/мл и не зависел от характера вскармливания ( $p > 0,05$ ). У доношенных младенцев, не имеющих гастроэнтерологических симптомов в неонатальном периоде, концентрация I-FABP составила 0,920 [0,695–1,160] нг/мл, у доношенных детей с гастроэнтерологической симптоматикой — 1,900 [0,965–2,564] нг/мл ( $p < 0,001$ ). У недоношенных новорожденных отмечена аналогичная тенденция: уровень I-FABP у детей, не имеющих в клиническом статусе симптомов сниженной толерантности к энтеральной нагрузке, концентрация I-FABP составила 1,002 [0,867–1,073] нг/мл против 1,312 [1,102–1,972] нг/мл у детей, имеющих гастроэнтерологические симптомы ( $p = 0,002$ ). Уровень I-FABP связан со степенью переносимости энтерального кормления: наиболее высокие значения отмечены у новорожденных, в клиническом статусе которых одномоментно присутствовали все 3 симптома, — 2,802 [1,641–3,402] нг/мл. **Заключение.** Циркулирующий I-FABP в неонатальный период не зависит от гестационного возраста, характера вскармливания и повышается у младенцев с гастроинтестинальными симптомами, что дает основание рассматривать I-FABP как биомаркер степени толерантности к энтеральной нагрузке у новорожденных. Дальнейшее изучение I-FABP может быть полезным в разработке инструментов для принятия решений в сложных клинических ситуациях, таких как старт и наращивание объемов энтерального питания у крайне незрелых новорожденных или после энтеральной паузы, в дифференциальной диагностике начальных стадий хирургической патологии желудочно-кишечного тракта у новорожденных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кишечная проницаемость, I-FABP, новорожденные, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, энтероциты

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Баранников С.В. Возможности интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в оценке степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных различного гестационного возраста: одномоментное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2025;32(1):39–51. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-39-51>

**ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Баранников С.В., 2025

**ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ:** данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия), протокол № 4 от 21.09.2020.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, А. А. Звягин, А. В. Кубышкина, С. В. Баранников — разработка концепции и дизайна исследования; И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, — сбор данных; И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, А. А. Звягин, А. В. Кубышкина — анализ и интерпретация результатов; И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, А. В. Кубышкина, С. В. Баранников — обзор литературы, проведение статистического анализа; И. А. Бавыкина, А. А. Бердников — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; И. А. Бавыкина, А. А. Звягин — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Бавыкина Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия. E-mail: i-bavikina@yandex.ru.

Получена: 31.05.2024 / Получена после доработки: 04.12.2024 / Принята к публикации 17.01.2025

## Potential of intestinal fatty acid-binding protein in assessing enteral tolerance in neonates of different gestational ages: A cross-sectional cohort study

Irina A. Bavykina<sup>1</sup>✉, Andrey A. Berdnikov<sup>1,2</sup>, Aleksandr A. Zvyagin<sup>1</sup>, Anastasiya V. Kubyshkina<sup>1,3</sup>, Sergey V. Barannikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia

<sup>2</sup> Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Lomonosova str., 114, Voronezh, 394087, Russia

<sup>3</sup> Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Moskovsky Prospect, 151, Voronezh, 394066, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Functional gastrointestinal disorders are highly prevalent among young children and pose a significant burden on outpatient healthcare services. Functional disorders of the gastrointestinal tract may be caused by increased intestinal permeability. Markers characterizing the transcellular pathway are currently being studied. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) serves as a marker of intestinal mucosal integrity, represents a cytosolic protein that plays a crucial role in intracellular transport and metabolism of fatty acids in enterocytes, and is released upon their death. **Objectives.** To evaluate the diagnostic value of the intestinal fatty acid-binding protein as a marker for enteral tolerance in neonates with gestational ages ranging from 33 to 41 weeks. **Methods.** A cross-sectional cohort study involved 115 newborns admitted to the second-stage care units of Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1 from maternity facilities in Voronezh Oblast between March 2023 and May 2024. The cohort included boys  $n = 72$ , 62.6%; girls  $n = 43$ , 37.4%. The participants were divided into two groups: Group 1 consisted of term neonates (gestational age 37–41 weeks,  $n = 80$ ), while Group 2 included preterm neonates (gestational age 33–36 weeks,  $n = 35$ ). The age of term patients accounted for 5.0 [4.0; 7.0] days, while the age of preterm neonates was 7.0 [4.0; 8.0] days. I-FABP concentration was measured once using the Human IFABP/FABP2 ELISA kit on a Multiskan Go analyzer. Based on the presence of symptoms indicating impaired enteral tolerance during the neonatal period, the groups were further subdivided into Subgroups 1A ( $n = 39$ ) and 2A ( $n = 10$ ) without symptoms of reduced enteral tolerance, 1B ( $n = 41$ ) and 2B ( $n = 25$ ) with symptoms of reduced enteral tolerance. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.3.2 (Stattech, Russia). The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . **Results.** The circulating intestinal fatty acid-binding protein level in term neonates accounted for 1.130 [0.796–1.911] ng/ml, while in preterm neonates, it was 1.134 [1.050–1.614] ng/ml, showing no dependence on the type of feeding ( $p > 0.05$ ). In term newborns without gastroenterological symptoms in the neonatal period, the concentration of I-FABP amounted to 0.920 [0.695–1.160] ng/ml, compared to 1.900 [0.965–2.564] ng/ml in those with gastrointestinal symptoms. ( $p < 0.001$ ). A similar tendency was observed in preterm neonates: those without clinical signs of reduced enteral tolerance had an I-FABP concentration of 1.002 [0.867 to 1.073] ng/mL versus 1.312 [1.102 to 1.972] ng/mL in neonates with gastroenterological symptoms ( $p = 0.002$ ). The level of intestinal fatty acid-binding protein was associated with the degree of enteral tolerance: the highest values were noted in newborns with all three symptoms, measuring 2.802 [1.641–3.402] ng/ml. **Conclusion.** Circulating intestinal fatty acid-binding protein during the neonatal period is independent of gestational age and feeding type but increases in neonates with gastrointestinal symptoms, suggesting that intestinal fatty acid-binding protein may serve as a biomarker for assessing enteral tolerance in neonates. Further investigation of intestinal fatty acid-binding protein may contribute to the development of decision-making tools for complex clinical situations, including the initiation and expansion of enteral nutrition in extremely preterm neonates or following an enteral pause, as well as in the differential diagnosis of early stages of surgical gastrointestinal pathology in newborns.

**KEYWORDS:** intestinal permeability, intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP, neonates, newborns, gastrointestinal functional disorders, enterocytes

**FOR CITATION:** Bavykina I.A., Berdnikov A.A., Zvyagin A.A., Kubyshkina A.V., Barannikov S.V. Potential of intestinal fatty acid-binding protein in assessing enteral tolerance in neonates of different gestational all ages: A cross-sectional cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2025;32(1):39–51. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2025-32-1-39-51>

**FUNDING:** The authors declare that no funding was received for this study.

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest.

**DATA AVAILABILITY STATEMENT:** Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data and statistical methods presented in the paper have been statistically reviewed by the journal editor, a certified biostatistician.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:** The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia), Minutes No. 4 of September 21, 2020.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov, A.A. Zvyagin, A.V. Kubyshkina, S.V. Barannikov — concept statement and contribution to the scientific layout; I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov, — data collection; I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov, A.A. Zvyagin, A.V. Kubyshkina — analysis and interpretation of the results; I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov, A.V. Kubyshkina, S.V. Barannikov — literature review, statistical analysis; I.A. Bavykina, A.A. Berdnikov — drafting the manuscript and preparing its final version; I.A. Bavykina, A.A. Zvyagin — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Irina A. Bavykina, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty and Palliative Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Russia. Address: Studencheskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia. E-mail: i-bavikina@yandex.ru

**Received:** 31.05.2024 / **Revised:** 04.12.2024 / **Accepted:** 17.01.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Множество пренатальных и неонатальных факторов являются предикторами состояния здоровья у ребенка. Течение беременности, наличие острых и хронических заболеваний у будущей матери, срок и вид родоразрешения, время прикладывания к груди, характер вскармливания и целый ряд других обстоятельств оказывают влияние на формирование органов и систем новорожденного [1, 2]. Преждевременные роды и сокращение срока гестации приводят к нарушению процессов созревания плода, что влечет за собой не только развитие заболеваний в неонатальном периоде, но и более выраженное течение патологий в первые годы жизни [3–5].

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеют высокую распространенность среди детей раннего возраста. По данным S.G. Robin с соавт. [6] они отмечаются у 24,7% детей в возрасте от 0 до 3 лет в соответствии с IV Римскими критериями, а в первые месяцы жизни доля детей с функциональными расстройствами ЖКТ (ФР ЖКТ) достигает 70–75% [7, 8]. Метаанализ, проведенный группой исследователей под руководством Y. Vandenplas [9], демонстрирует широкий диапазон частоты ФР ЖКТ у детей в возрасте от 0 до 12 месяцев: от 2 до 73% — младенческие колики (30 исследований), от 3 до 87% — срыгивания (12 исследований) и от 0,1 до 39% — функциональные запоры (8 исследований), доля функциональной диареи и дисхезии стабильно была ниже 10%.

Патогенез функциональных нарушений ЖКТ остается до конца не ясным. Существуют различные гипотезы, объясняющие данное состояние: возрастные особенности ЖКТ, висцеральная гиперчувствительность, аномальная перистальтика, избыточный рост бактерий в тонкой кишке, психосоциальные факторы, нарушение регуляции оси «кишечник — мозг» [10]. По мнению некоторых авторов причиной может быть и феномен «дырявой кишки» — повышенная проницаемость кишечника [11].

Кишечный барьер регулирует перемещение интестинального содержимого — микро- и макронутриентов, антигенов, бактерий между эпителиальными клетками (парацеллюлярный путь) либо через клетки (трансклеточный путь) в подлежащую слизистую оболочку [12], а функциональная состоятельность этих путей определяет проницаемость кишечника. Активно изучающийся маркер, характеризующий трансклеточный путь, интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP), — цитозольный белок, который играет ключевую роль во внутриклеточном транспорте и метаболизме жирных кислот в энтероцитах и высвобождается при их гибели, что дает основание рассматривать I-FABP как маркер целостности слизистой кишечника [13, 14]. В физиологическом состоянии I-FABP обнаруживается в сыворотке крови в минимальной концентрации (57–310 пг/мл), следовательно, увеличение циркулирующего I-FABP может отражать степень повреждения кишечного эпителия [15]. Опубликованные в 2016 году результаты метаанализа [16] демонстрируют значительный диагностический потенциал повышенного содержания I-FABP у пациентов с острой ишемией кишечника (AUC 0,86, Se 0,80, Sp 0,85). Результаты другого метаанализа демонстрируют умеренную чувствительность (Se 64%), высокую специфичность (Sp 91%) I-FABP у новорожденных с некротизирующим энтероколитом (НЭК) при значении AUC SROC равном 0,87, что позволяет рассматривать I-FABP как кандидата в биомаркеры НЭК [17]. Также свою эффективность не только как диагностического, но и прогностического маркера I-FABP показал у новорожденных с НЭК [18, 19]. В исследовании S. Soufal и соавт. [19] выявлено повышение уровня I-FABP за 6 часов до клинической манифестации НЭК. Значимая корреляционная связь уровня I-FABP в сыворотке крови с морфологическими изменениями кишечной стенки продемонстрирована в исследовании, включившем детей с белок-индуцированной энтеропатией [20]. Таким образом,

имеющиеся литературные данные позволяют рассматривать I-FABP как перспективный неинвазивный биомаркер состояния энтероцитов кишечной стенки.

Гастроинтестинальные симптомы — наиболее частая причина дискомфорта, боли и плача у детей первых месяцев. Долгосрочное влияние ФР ЖКТ, возникших в младенчестве, подтверждается в ряде исследований развитием ФР ЖКТ в более старшем возрасте и у взрослых [21, 22]. Также в публикациях последних лет приводятся данные о связи «кишечной» боли в раннем возрасте с формированием хронического болевого синдрома у школьников [23].

Функциональные нарушения ЖКТ у младенцев и детей раннего возраста создают определенное бремя для амбулаторной медицинской службы: они составляют до 50% причин обращения к детским гастроэнтерологам [24], приводят к значительному снижению качества жизни семей, осуществляющих уход за грудными детьми, и являются причиной чрезмерного волнения родителей, повторных анализов, обследований и врачебных консультаций [10]. Понимание многогранности влияния функциональных нарушений ЖКТ на качество жизни, здоровье и развитие ребенка определяет исследовательский интерес к данной теме, диктует поиск «клинических инструментов», позволяющих определить природу гастроинтестинальной симптоматики у конкретного ребенка с целью оптимизации плана питания, ранних терапевтических и профилактических подходов.

**Цель исследования** — оценить диагностическое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, как маркера степени переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одномоментное когортное исследование 115 новорожденных.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (БУЗ ВО «ВОДКБ № 1»). Анализировался уровень I-FABP в сыворотке крови, гестационный возраст, характер вскармливания новорожденных, поступивших в отделения второго этапа выхаживания БУЗ ВО «ВОДКБ № 1» из родовспомогательных учреждений Воронежской области в период с 03.2023 по 05.2024.

## Критерии соответствия

### Критерии включения

Гестационный возраст 33–41 неделя. Возраст на момент забора крови до 10 суток. Информированное согласие законного представителя на участие в исследовании.

### Критерии исключения

Установленный диагноз «дисахаридазная недостаточность» или другая форма энтеропатий; хирургическая патология и врожденные пороки развития ЖКТ, сопутствующие генетические синдромы.

### Критерии исключения

Отсутствие доступного для анализа результата исследования I-FABP. Отказ законных представителей ребенка продолжать исследование;

### Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

В базу данных исследования была внесена информация о сроке гестации, характере вскармливания в неонатальном периоде, зафиксированная в медицинской документации и дополненная данными, полученными в ходе сбора анамнеза, пол детей, постнатальный возраст на момент забора крови на исследование, результаты определения уровня I-FABP в сыворотке крови.

### Подбор участников в группы

Общая когорта исследования включила 115 новорожденных и была разделена на 2 группы в зависимости от гестационного срока: 1-я группа — доношенные дети (гестационный возраст (ГВ) 37–41 нед., Ме 39,0 [38,0; 40,0] нед.),  $n = 80$ , 2-я группа — недоношенные дети (ГВ 33–36 нед., 35,0 [34,5; 36,0] нед.),  $n = 35$ . В зависимости от наличия симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке в неонатальном периоде группы были разделены на подгруппы 1 А ( $n = 39$ ) и 2 А ( $n = 10$ ) — без симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки, 1 Б ( $n = 41$ ) и 2 Б ( $n = 25$ ) — с симптомами сниженной переносимости энтеральной нагрузки.

## Целевые показатели исследования

### Основной показатель исследования

Уровень концентрации I-FABP нг/мл в сыворотке крови у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя в зависимости от наличия симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке в неонатальном периоде.

### Дополнительные показатели исследования

Характер вскармливания, частота симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке в зависимости от гестационного срока и характера вскармливания.

### Методы измерения целевых показателей

У каждого ребенка исследован уровень I-FABP в сыворотке крови. Забор крови на исследование проводили из периферических вен утром натощак в пробирки «Vacuette» с красной крышкой («Greiner bio-one», Австрия). Лабораторные исследования выполнены на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Для определения уровня I-FABP использовали набор реагентов для иммуноферментного анализа Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Protein) ELISA Kit (компания-производитель «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd» (Fine Test), Китай). Исследования проведены на анализаторе «Multiskan Go» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Симптомы нарушения толерантности к энтеральной нагрузке определялись при стандартном общем осмотре новорожденных, а также в процессе сбора анамнеза.

Данные о сроке гестации, характере вскармливания получены из медицинской документации и в ходе беседы с законными представителями детей.

## **Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)**

Наиболее значимыми конфаундерами в исследовании выступают гестационный возраст и антропометрические характеристики при рождении. Проблема их потенциального искажающего влияния на концентрацию I-FABP у новорожденных решена в дизайне исследования, предусматривающем деление общей когорты на 2 группы: доношенные новорожденные (ГВ 37–41 неделя) и недоношенные новорожденные (ГВ 33–36 недель) с последующей оценкой концентрации биомаркера в зависимости от степени переносимости энтерального кормления внутри групп. Остальные факторы, потенциально приводящие к ошибке конфаундинга (пол, постнатальный возраст, характер родоразрешения), сопоставимы в группах исследования.

## **Статистические процедуры**

### **Принципы расчета размера выборки**

Объем выборки предварительно не рассчитывался.

### **Статистические методы**

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.3.2 (ООО «СтатТех», Россия). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка. Учитывая отсутствие нормального распределения, количественные данные описаны с помощью непараметрической статистики (Me [ $Q_1$ – $Q_3$ ]). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнено с помощью *U*-критерия Манна — Уитни, трех и более групп — критерия Краскела — Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера, если ожидаемое число наблюдений принимало значения менее 5 более чем в 20 % ячеек. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Формирование выборки исследования**

Согласно протоколу исследования критериям включения соответствовали 115 новорожденных, которые составили общую когорту исследования, в окончательный анализ вошли показатели 115 детей (рис. 1).

### **Характеристики выборки (групп) исследования**

Итоговая выборка исследования составила 115 детей, из них мальчиков было 72 чел. (62,6%), девочек 43 чел. (37,4%). Группы сопоставимы по полу, характеру родоразрешения, перинатальным факторам риска, статистически значимы различия в оценке по шкале Апгар и антропометрическим показателям при рождении, что закономерно при делении детей на группы по признаку гестационного возраста (табл. 1).

Возраст на момент забора крови для исследования в 1-й группе составил 5,0 [4,0; 7,0] суток, во 2-й группе — 7,0 [4,0; 8,0] суток. Новорожденные, включенные в исследование, не нуждались в проведении парентерального питания, не имели установленного диагноза «дисахаридазная недостаточность» или других форм энтеропатий. У всех детей был стул со следующими характеристиками по шкале Беккали (баллы): количество — 2–3, консистенция — 2–3, цвет — 2–5. Характеристика пациентов в подгруппах исследования приведена в таблицах 2 и 3.

### **Основные результаты исследования**

В общей когорте пациентов, включенных в исследование ( $n = 115$ ), медиана концентрации I-FABP в неонатальный период составила 1,134 [0,854; 1,846] нг/мл. Далее проведен сравнительный анализ концентрации интестинального белка, связывающего жирные кислоты, у детей групп исследования. Установлено, что у доношенных новорожденных уровень концентрации I-FABP достигал 1,130 [0,796–1,911] нг/мл, что сопоставимо со значениями у детей, рожденных преждевременно на сроке гестации 33–36 недель (1,134 [1,050–1,614] нг/мл). Статистически значимых различий между доношенными и недоношенными новорожденными в отношении концентрации циркулирующего I-FABP в неонатальном периоде не выявлено ( $U = 1273, p = 0,440$ ).

С учетом значительных морфофункциональных различий преждевременно рожденных детей и детей, рожденных в срок, дизайн исследования предусматривает анализ концентрации I-FABP внутри групп. Подгруппы сформированы на основании общего клинического осмотра детей и оценки степени переносимости энтерального кормления. В подгруппы 1 А и 2 А вошли дети, не имеющие в неонатальный период симптомов сниженной толерантности к энтеральной нагрузке; в подгруппы 1 Б и 2 Б вошли дети, в клиническом статусе которых отмечены симптомы сниженной переносимости энтерального кормления, а именно: вздутие живота, срыгивание, слизь в стуле. Подгруппы 1 А и 1 Б сопоставимы по полу, сроку гестации, постнатальному возрасту, в котором был осуществлен забор крови на исследование, антропометрическим характеристикам при рождении, оценке по шкале Апгар, характеру родоразрешения и перинатальным факторам риска (табл. 2). Подгруппы 2 А и 2 Б сопоставимы по факторам, потенциально приводящим к ошибке конфаундинга, за исключением оценки по шкале Апгар на 5-й минуте (табл. 3). Результаты сравнительного анализа уровня концентрации сывороточного интестинального белка, связывающего жирные кислоты, внутри групп представлены на рисунках 2 и 3.

Сравнительный анализ в подгруппах показал, что у новорожденных со сниженной переносимостью энтерального кормления в неонатальном периоде зарегистрирована более высокая концентрация I-FABP. Медиана концентрации I-FABP у новорожденных из подгруппы 1 Б, включившей доношенных детей со сниженной переносимостью энтерального кормления, составила 1,900 [0,965–2,564] нг/мл против 0,920 [0,695–1,160] нг/мл у детей из подгруппы 1 А, различия были статистически значимыми ( $U = 344$ ,

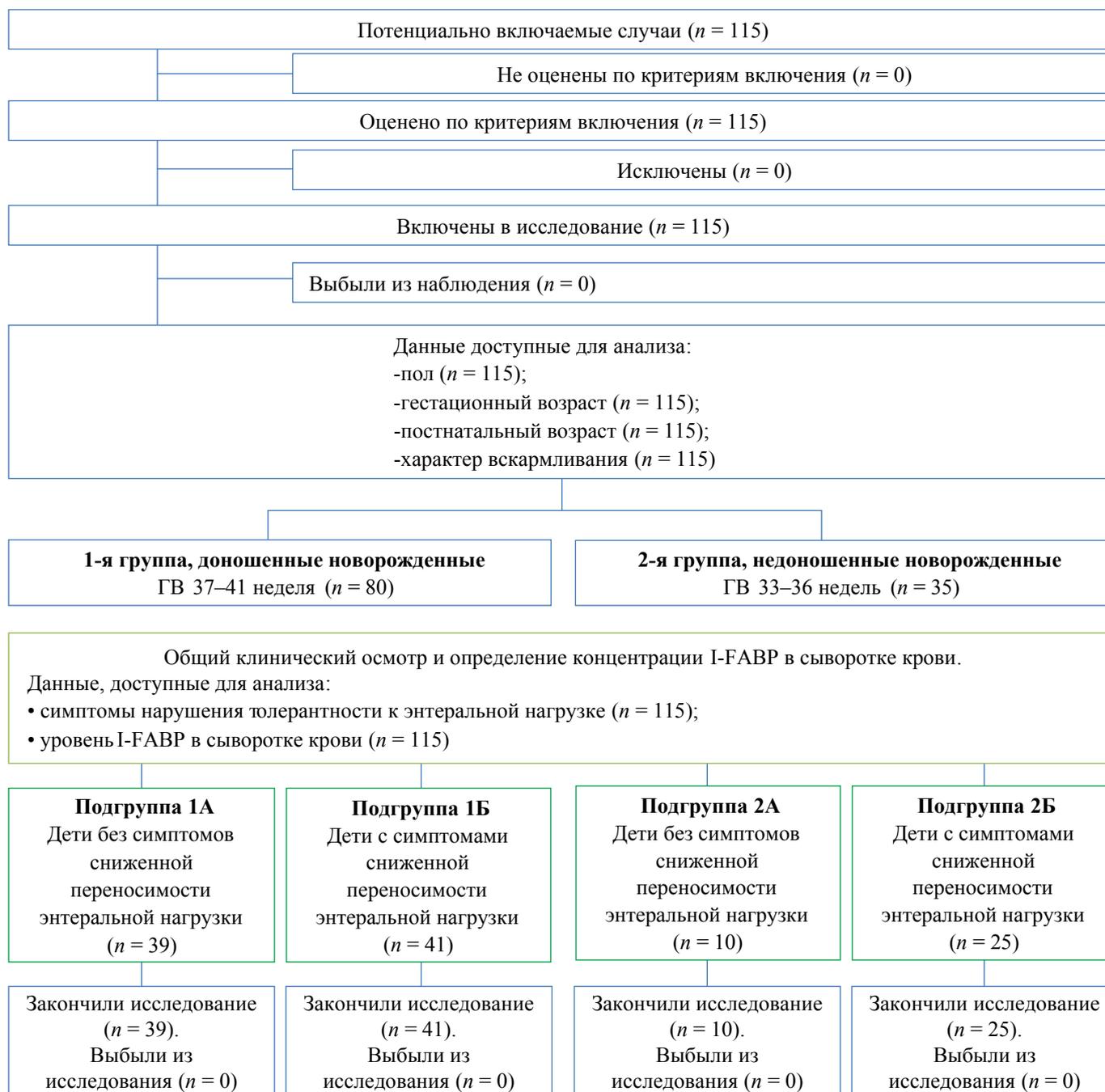


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: Блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ГВ — гестационный возраст; I-FABP — кишечный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein).

Fig. 1. Research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: ГВ — gestational age; I-FABP — intestinal fatty acid-binding protein.

$p < 0,001$ ). Анализ в подгруппах недоношенных детей показал наличие аналогичной тенденции: медиана концентрации I-FABP выше у недоношенных новорожденных, имеющих гастроинтестинальные симптомы (подгруппа 2 Б) и составила 1,312 [1,102–1,972] нг/мл против 1,002 [0,867–1,073] нг/мл в подгруппе 2 А ( $U = 42, p = 0,002$ ).

Учитывая данные, демонстрирующие отсутствие влияния со стороны гестационного возраста на концентра-

цию I-FABP, в общей когорте исследования проведена оценка медианы концентрации I-FABP у детей в зависимости от переносимости энтерального кормления в неонатальном периоде. Установлено, что в общей выборке исследования у новорожденных с клиническими признаками сниженной переносимости энтеральной нагрузки медиана концентрации I-FABP значимо выше и составляет 1,542 [1,099–2,526] нг/мл по сравнению с детьми без га-

Таблица 1. Характеристика групп исследования  
Table 1. Characteristics of the study groups

Показатель	1-я группа (n = 80)	2-я группа (n = 35)	Уровень значимости, p
Гестационный возраст (нед.), Ме [IQR]	39,0 [38,0; 40,0]	35,0 [34,50; 36,0]	<0,001*
Возраст (сут.), Ме [IQR]	5,0 [4,0; 7,0]	7,0 [4,0; 8,0]	0,117
Беременность по счету, Ме [IQR]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,514
Роды по счету, Ме [IQR]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,374
Кесарево сечение, абс. (%)	29 (36,3)	14 (40,0)	0,702
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	51 (63,7)	21 (60,0)	
Девочки, абс. (%)	32 (40,0)	11 (31,4)	0,382
Мальчики, абс. (%)	48 (60,0)	24 (68,6)	
Вес при рождении (г), Ме [IQR]	3450,0 [3075,0; 3705,0]	2600,0 [2195,0; 2855,0]	<0,001*
Рост при рождении (см), Ме [IQR]	53,0 [52,0; 55,0]	49,0 [47,0; 51,0]	<0,001*
Окружность головы при рождении (см), Ме [IQR]	35,0 [34,0; 35,5]	33,0 [31,0; 33,0]	<0,001*
ш. Апгар 1 минута (балл), Ме [IQR]	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [6,0; 7,0]	<0,001*
ш. Апгар 5 минута (балл), Ме [IQR]	9,0 [8,0; 9,0]	8,0 [8,0; 8,0]	<0,001*

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: IQR — межквартильный интервал (interquartile range); ш — шкала.  
Note: compiled by the authors. Abbreviations: IQR — interquartile range; ш — scale.

Таблица 2. Характеристика детей 1-й группы исследования  
Table 2. Characteristics of children in Group 1

Показатель	Подгруппа 1 А (n = 39)	Подгруппа 1 Б (n = 41)	Уровень значимости, p
Гестационный возраст (нед.), Ме [IQR]	39,0 [38,0; 40,0]	39,0 [38,0; 40,0]	0,745
Возраст (сут.), Ме [IQR]	4,00 [3,0; 6,0]	6,00 [4,0; 7,0]	0,127
Беременность по счету, Ме [IQR]	1,00 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,426
Роды по счету, Ме [IQR]	1,00 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,905
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	24 (61,5)	27 (65,9)	0,688
Кесарево сечение, абс. (%)	15 (38,5)	14 (34,1)	
Девочки, абс. (%)	14 (35,9)	18 (43,9)	0,456
Мальчики, абс. (%)	25 (64,1)	23 (56,1)	
Вес при рождении (г), Ме [IQR]	3500,0 [3090,0; 3715,0]	3395,0 [3037,5; 3672,5]	0,407
Рост при рождении (см), Ме [IQR]	53,0 [52,0; 55,0]	53,0 [51,75; 55,0]	0,674
Окружность головы при рождении (см), Ме [IQR]	35,0 [34,0; 36,0]	35,0 [34,0; 35,0]	0,447
ш. Апгар 1 минута (балл), Ме [IQR]	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,028
ш. Апгар 5 минута (балл), Ме [IQR]	9,0 [8,0; 9,0]	8,0 [8,0; 9,0]	0,415

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: IQR — межквартильный интервал (interquartile range); ш — шкала.  
Note: compiled by the authors. Abbreviations: IQR — interquartile range; ш — scale.

строэнтерологических симптомов — 0,973 [0,697–1,131] нг/мл ( $U = 682, p < 0,001$ ).

Дальнейший анализ полученных результатов показал, что содержание I-FABP в сыворотке крови возрастает не только при наличии гастроинтестинальных симптомов, но и по мере утяжеления степени intolerance к энтеральной нагрузке. Динамика изменений концентрации I-FABP в зависимости от переносимости кормления сопоставима у доношенных новорожденных и младенцев, рожденных преждевременно, поэтому влияние степени переносимости энтерального питания на содержание I-FABP в сыворотке крови также анализировалось в общей когорте исследования. Установлено, что максимально высокие значения I-FABP регистрируются у детей, имеющих в клиническом статусе соче-

тание трех гастроинтестинальных симптомов (табл. 4). Апостериорные сравнения демонстрируют наличие статистически значимых различий при сопоставлении значений I-FABP у детей с различным количеством симптомов по сравнению с детьми без гастроинтестинальной симптоматики.

Взаимосвязь между количеством симптомов и уровнем I-FABP у новорожденных описывается коэффициентом ранговой корреляции Спирмена, равном 0,567 ( $p < 0,001$ ), что соответствует прямой, заметной по классификации Чеддока, тесноте связи между показателями.

Учитывая полученные данные об отсутствии влияния со стороны гестационного возраста на I-FABP, анализ концентрации биомаркера в зависимости от субстрата для энтерального кормления у новорожденных проведен

Таблица 3. Характеристика детей 2-й группы исследования  
Table 3. Characteristics of children in Group 2

Показатель	Подгруппа 2 А (n = 10)	Подгруппа 2 Б (n = 25)	Уровень значимости, p
Гестационный возраст (нед.), Ме [IQR]	35,0 [34,25;35,0]	35,0 [35,0; 36,0]	0,51
Возраст (сут.), Ме [IQR]	8,0 [4,75; 8,0]	7,0 [4,0; 8,0]	0,268
Беременность по счету, Ме [IQR]	1,00 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 3,0]	0,762
Роды по счету, Ме [IQR]	1,00 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,931
Кесарево сечение, абс. (%)	2 (20,0)	12 (48,0)	0,252
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	8 (80,0)	13 (52,0)	
Девочки, абс. (%)	5 (50,0)	6 (24,0)	0,227
Мальчики, абс. (%)	5 (50,0)	19 (76,0)	
Вес при рождении (г), Ме [IQR]	2370,0 [2025,0; 2667,5]	2740,0 [2400,0; 2880,0]	0,258
Рост при рождении (см), Ме [IQR]	47,0 [47,0; 48,75]	53,0 [47,0; 51,0]	0,232
Окружность головы при рождении (см), Ме [IQR]	32,5 [31,25;33,0]	33,0 [31,0; 33,0]	0,791
ш. Апгар 1 минута (балл), Ме [IQR]	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	0,410
ш. Апгар 5 минута (балл), Ме [IQR]	8,0 [7,0; 9,0]	8,0 [8,0; 8,0]	0,017*

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: IQR — межквартильный интервал (interquartile range); ш — шкала.  
Note: compiled by the authors. Abbreviations: IQR — interquartile range; ш — scale.

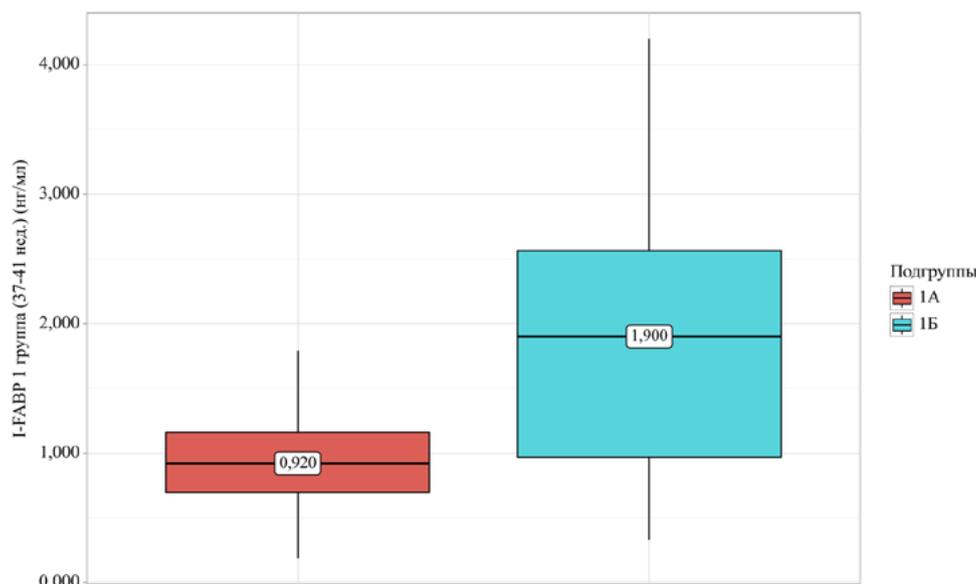


Рис. 2. Уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в подгруппах 1 А и 1 Б

Примечания: рисунок выполнен авторами; подгруппа 1 А — доношенные дети без симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки, подгруппа 1 Б — доношенные дети с симптомами сниженной переносимости энтеральной нагрузки.

Fig. 2. Levels of intestinal fatty acid-binding protein in Subgroups 1A and 1B

Notes: the drawing was made by the authors; Subgroup 1A — term neonates without symptoms of reduced enteral tolerance, Subgroup 1B — term neonates with symptoms of reduced enteral tolerance.

в общей когорте исследования. Результаты анализа концентрации I-FABP у детей, находящихся на различных типах вскармливания в неонатальном периоде, представлены в таблице 5.

Исходя из результатов, представленных в таблице 5, можно заключить, что характер вскармливания не оказывал влияния на уровень I-FABP в неонатальном периоде у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя.

#### Дополнительные результаты исследования

Установлена следующая характеристика энтерального вскармливания в группах исследования. Среди доношен-

ных новорожденных на исключительно грудном вскармливании находился 21,2% ( $n = 17$ ) детей, смешанном — 72,5% ( $n = 58$ ), искусственном — 6,2% ( $n = 5$ ). Среди детей, рожденных преждевременно, лишь 8,6% ( $n = 3$ ) получали исключительно грудное вскармливание, 57,1% ( $n = 20$ ) детей получали докорм адаптированной молочной смесью и 34,3% ( $n = 12$ ) с рождения находились на искусственном вскармливании.

В 1-й группе исследования гастроэнтерологические симптомы зарегистрированы у каждого второго ребенка (51,25%,  $n = 41$ ), у половины из них (51,2%,  $n = 21$ ) в кли-

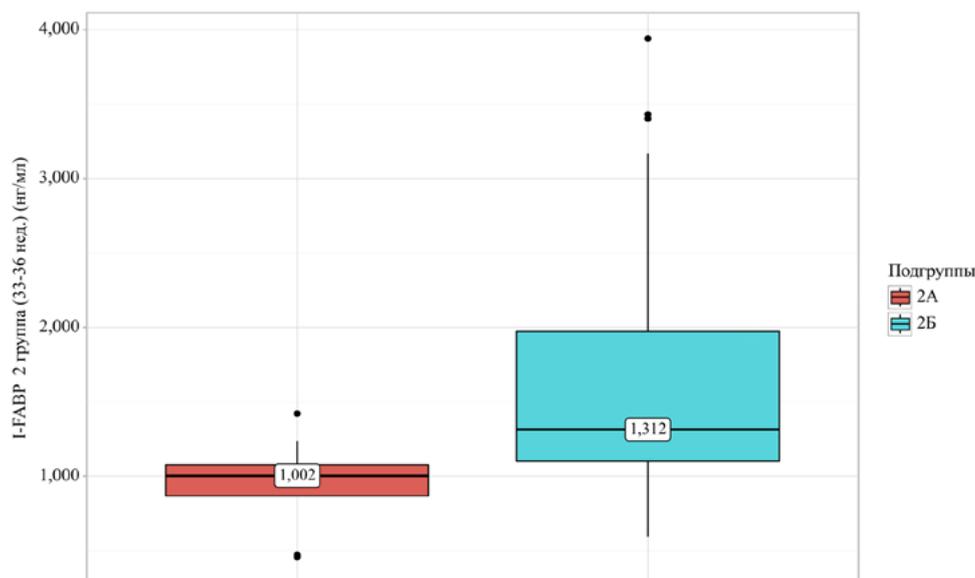


Рис. 3. Уровень кишечного белка, связывающего жирные кислоты, в подгруппах 2 А и 2 Б  
 Примечания: рисунок выполнен авторами; подгруппа 2 А — недоношенные дети без симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки, подгруппа 2 Б — недоношенные дети с симптомами сниженной переносимости энтеральной нагрузки.  
 Fig. 3. Levels of intestinal fatty acid-binding protein in Subgroups 2A and 2B  
 Notes: the drawing was made by the authors; Subgroup 2A — preterm neonates without symptoms of reduced enteral tolerance, Subgroup 2B — preterm neonates with symptoms of reduced enteral tolerance.

Таблица 4. Концентрация кишечного белка, связывающего жирные кислоты, у новорожденных с различным количеством гастроэнтерологических симптомов в неонатальный период  
 Table 4. Concentration of intestinal fatty acid-binding protein in neonates with varying gastroenterological symptoms in the neonatal period

Количество симптомов	Концентрация I-FABP Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ], нг/мл	Количество детей, n	Значение статистического критерия Краскела — Уоллиса, H	Уровень значимости, p
Нет симптомов	0,973 [0,697; 1,131]	49	37,042	<0,001* P <sub>1</sub> симптома — нет симптомов = 0,010 P <sub>2</sub> симптома — нет симптомов < 0,001 P <sub>3</sub> симптома — нет симптомов < 0,001 P <sub>2</sub> симптома — 1 симптом = 0,046 P <sub>3</sub> симптома — 1 симптом = 0,046
1 симптом	1,151 [0,890; 1,952]	36		
2 симптома	1,972 [1,279; 2,494]	21		
3 симптома	2,802 [1,641; 3,402]	9		

Примечания: таблица составлена авторами; \* различия показателей статистически значимы (p < 0,05). Сокращение: I-FABP — кишечный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein).  
 Notes: compiled by the authors; \*differences are considered statistically significant (p ≤ 0.05). Abbreviation: I-FABP — intestinal fatty acid-binding protein.

Таблица 5. Уровень кишечного белка, связывающего жирные кислоты у обследованных новорожденных в зависимости от типа вскармливания  
 Table 5. Level of intestinal fatty acid-binding protein in examined newborns based on feeding type

Тип вскармливания	Концентрация I-FABP, Ме [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ], нг/мл	Количество детей, n	Значение статистического критерия Краскела — Уоллиса, H	Уровень значимости, p
Искусственное	1,234 [0,873; 1,641]	17	0,724	0,696
Грудное	1,181 [0,978; 1,911]	20		
Смешанное	1,121 [0,819; 1,710]	78		

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: I-FABP — кишечный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein).  
 Note: compiled by the authors. Abbreviation: I-FABP — intestinal fatty acid-binding protein.

ническом статусе отмечен 1 симптом, у 36,6% ( $n = 15$ ) детей наблюдалось 2 симптома, у 12,2% ( $n = 5$ ) выявлены все 3 симптома. Ниже приводим частоту симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке у пациентов 1-й группы: вздутие живота диагностировано у 28,7% ( $n = 23$ ), срыгивания отмечались у каждого третьего пациента (32,5%,  $n = 26$ ), слизь в стуле обнаруживалась у 21,2% ( $n = 17$ ) обследуемых.

Во 2-й группе желудочно-кишечные симптомы наблюдались чаще, чем у доношенных новорожденных, и отмечены у 71,4% ( $n = 25$ ) детей, из них у 60% ( $n = 15$ ) в клиническом статусе зарегистрирован 1 симптом, каждый четвертый пациент (24%,  $n = 6$ ) имел 2 симптома и у 16% ( $n = 4$ ) недоношенных детей выявлено 3 симптома. Во 2-й группе исследования зарегистрирована следующая частота симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки: вздутие живота установлено у 40,0% ( $n = 14$ ) пациентов, аналогичные данные получены в отношении жалоб на срыгивание (40%,  $n = 14$ ), слизь в стуле установлена в 31,4% ( $n = 11$ ) случаев. Структура гастроэнтерологических жалоб также демонстрирует несколько более высокую частоту встречаемости конкретных клинических симптомов у недоношенных новорожденных в сравнении с доношенными детьми.

Отмечена следующая частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у новорожденных 1-й группы, получающих различные типы энтерального вскармливания: 11,8% ( $n = 2$ ), находящихся на исключительно грудном вскармливании, имели в клиническом статусе синдром срыгиваний, 29,4% ( $n = 5$ ) — метеоризм, 17,6% ( $n = 3$ ) — слизь в стуле. Дети 1-й группы, получающие докорм адаптированной молочной смесью, имели следующую частоту симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке: синдром срыгиваний — 37,9% ( $n = 22$ ), вздутие живота 27,6% ( $n = 16$ ), слизь в стуле — 22,4% ( $n = 13$ ). Отмечена следующая частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у доношенных новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании с рождения: синдром срыгиваний — 40,0% ( $n = 2$ ), вздутие живота 40,0% ( $n = 2$ ), слизь в стуле — 20,0% ( $n = 1$ ).

Отмечена следующая частота симптомов сниженной переносимости энтеральной нагрузки у новорожденных 2-й группы, находящихся на различных типах вскармливания: 33,3% ( $n = 1$ ), получающих исключительно грудное вскармливание, имели в клиническом статусе синдром срыгиваний, 66,7% ( $n = 2$ ) — метеоризм, 33,3% ( $n = 1$ ) — слизь в стуле. Дети 2-й группы, получающие докорм адаптированной молочной смесью, имели следующую частоту симптомов нарушения толерантности к энтеральной нагрузке: синдром срыгиваний — 45% ( $n = 9$ ), вздутие живота 45% ( $n = 9$ ), слизь в стуле — 30% ( $n = 6$ ). Отмечена следующая частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у недоношенных новорожденных, находящихся на искусственном вскармливании с рождения: синдром срыгиваний — 33,3% ( $n = 4$ ), вздутие живота 25,0% ( $n = 3$ ), слизь в стуле — 33,3% ( $n = 4$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Целью исследования было определение уровня I-FABP у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 недели, а также связи концентрации I-FABP с гастроинтестинальными симптомами и характером вскармливания в неонатальном периоде. Уровень I-FABP возрастает при присутствии в клиническом статусе симптомов нарушения переносимости энтерального кормления, но не связан с гестационным возрастом и характером вскармливания новорожденных.

### Ограничения исследования

Важным считаем обозначить существующие ограничения исследования, которые связаны с размером выборки и контингентом детей, не включившим новорожденных с гестационным возрастом менее 33 недель, а также применением наборов реагентов для определения уровня I-FABP, используемых только в научных целях, и отсутствием в этой связи референсных значений при интерпретации результатов исследования.

### Интерпретация результатов исследования

В ходе исследования установлено, что уровень I-FABP в неонатальный период сопоставим в группах исследования и не зависит от гестационного возраста и характера вскармливания. Результаты проведенного исследования указывают на связь гастроинтестинальных симптомов и повышенного уровня I-FABP в неонатальном периоде. Уровень I-FABP статистически значимо выше у новорожденных, имеющих симптомы сниженной переносимости энтеральной нагрузки (вздутие живота, срыгивания, слизь в стуле), и повышается в 2,1 и 1,3 раза в подгруппах доношенных и недоношенных новорожденных с гастроэнтерологическими симптомами.

Опираясь на выявленную закономерность, можно предположить, что в патогенезе нарушений толерантности к энтеральной нагрузке в неонатальном периоде лежат изменения кишечной проницаемости, связанные с трансклеточным путем. Отметим однонаправленность изменений циркулирующего I-FABP у новорожденных с различным гестационным возрастом: повышение концентрации сывороточного I-FABP в равной степени характерно для доношенных и недоношенных новорожденных, имеющих симптомы снижения толерантности к энтеральной нагрузке. Вышеизложенное позволяет рассматривать I-FABP как перспективный маркер состояния кишечного барьера у младенцев вне зависимости от гестационной зрелости.

Полученные нами результаты, демонстрирующие отсутствие статистически значимых различий по содержанию I-FABP в сыворотке крови у доношенных и недоношенных с гестационным возрастом 33–36 недель, согласуются с выводами, к которым приходят в своей работе D. R. Shores et al. [25] Несмотря на то что авторами установлены статистически значимые различия по уровню I-FABP ( $p = 0,039$ ) в аспекте гестационной зрелости, значимость обнаруженных закономерностей недостаточно велика, чтобы делать вывод о влиянии гестаци-

онного возраста на уровень I-FABP. Авторы приходят к выводу, что на первой неделе жизни для новорожденных независимо от их срока гестации характерны низкие значения I-FABP. Медиана уровня I-FABP варьировала от 0,01 до 0,86 нг/мл, что несколько ниже полученных нами значений. Данные различия могут быть связаны с постнатальным возрастом, на котором производился забор крови для исследования, характеристиками пациентов и размерами групп, что требует дальнейшего уточнения в более расширенных исследованиях включающих большее количество исследуемых разных возрастных групп и может быть перспективным для разработки нормативных значений I-FABP.

В современной литературе встречаются исследования, демонстрирующие значительное увеличение концентрации I-FABP у новорожденных по мере прогрессирования патологического процесса в кишечнике — уровень I-FABPкратно возрастает в соответствии со стадией НЭК по Bell [17, 18].

В общей когорте исследования удалось выявить увеличение циркулирующего I-FABP, связанное с количеством симптомов, имеющихся у новорожденных: установлено, что значение I-FABP в 2,4 раза выше у новорожденных, в клиническом статусе которых есть сочетание трех симптомов одновременно, по сравнению со значениями у детей, имеющих изолированный симптом (табл. 4).

Важным считаем отметить, что в исследование вошли новорожденные, не имеющие тяжелых заболеваний ЖКТ, и выявленные в этой группе закономерности позволяют рассматривать I-FABP не только как эффективный маркер

интестинальной недостаточности, но и как маркер минимальных изменений кишечной проницаемости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркулирующий I-FABP в неонатальный период не зависит от гестационного возраста, характера вскармливания и повышается у младенцев с гастроинтестинальными симптомами, что дает основание рассматривать I-FABP как перспективный биомаркер степени толерантности к энтеральной нагрузке у новорожденных независимо от их гестационной зрелости и субстрата для кормления. Отдельно отметим, что колебания концентрации I-FABP отражают степень гастроэнтерологических нарушений у новорожденных: наиболее высокие значения биомаркера зарегистрированы у младенцев, имеющих в клиническом статусе сочетание трех гастроинтестинальных симптомов. Учитывая полученные результаты и физиологическую роль I-FABP — цитозольного белка, регулирующего внутриклеточный транспорт жирных кислот, можно предположить, что патогенез сниженной толерантности к энтеральной нагрузке у новорожденных с гестационным возрастом 33–41 неделя реализуется через трансклеточный путь кишечной проницаемости. Дальнейшее изучение I-FABP в качестве маркера состояния кишечной стенки у новорожденных может быть полезным в разработке инструментов для принятия решений в сложных клинических ситуациях, таких как старт и наращивание объемов энтерального питания у крайне незрелых младенцев или после энтеральной паузы, в дифференциальной диагностике начальных стадий хирургической патологии ЖКТ у новорожденных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Eisfeld H, Glimm AM, Burmester GR, Ohrndorf S, Backhaus M. Pregnancy outcome in women with different rheumatic diseases: a retrospective analysis. *Scand J Rheumatol*. 2021;50(4):299–306. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1849788>
2. Malaza N, Masete M, Adam S, Dias S, Nyawo T, Pheiffer C. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10846. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710846>
3. Huang X, Xiang H, Bao J, Zhu J, Chen J, Zhou P, Zhou T, Xu Z. The effects of intrauterine growth on physical and intellectual development of one-year-old infants: a study on monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol*. 2023;43(1):2125300. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2125300>
4. Kim SY, Kim EK, Song H, Cheon JE, Kim BN, Kim HS, Shin SH. Association of Brain Microstructure and Functional Connectivity With Cognitive Outcomes and Postnatal Growth Among Early School-Aged Children Born With Extremely Low Birth Weight. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e230198. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0198>
5. Бавыкина И.А., Бердников А.А., Звягин А.А., Кубышкина А.В., Антакова Л.Н. Динамика уровня белка плотных контактов энтероцитов Claudin-2 у детей первых месяцев жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2024;69(6):59–65. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-6-59-65>  
Bavykina IA, Berdnikov AA, Zvyagin AA, Kubyshkina AV, Antakova LN. Dynamics of Claudin-2 tight junction protein levels in enterocytes of infants during the first months of life. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(6):59–65 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-6-59-65>
6. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Shulman RJ, Hyams JS, Palsson O, van Tilburg MAL. Prevalence of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders Utilizing the Rome IV Criteria. *J Pediatr*. 2018;195:134–139. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.012>
7. Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, Gottrand F, Guarino A, Lifschitz C, Lionetti P, Orel R, Papadopoulou A, Ribes-Koninckx C, Ruemmele FM, Salvatore S, Shamir R, Schäppi M, Staiano A, Szajewska H, Thapar N, Wilschanski M. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr*. 2016;105(3):244–252. <https://doi.org/10.1111/apa.13270>
8. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
9. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, Çokura F, Harb T, Hegar B, Lifschitz C, Ludwig T, Miqdady M, de Moraes MB, Osatakul S, Salvatore S, Shamir R, Staiano A, Szajewska H, Thapar N. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):531–537. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000949>
10. Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Печкуров Д.В., Приворотский В.Ф., Тяжева А.А., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):150–161. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161>  
Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA, Novikova VP, Pechkurov DV, Privorotskiy VF, Tyazheva AA, Faizullina RA, Khavkin AI, Erdes SI. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroen-

- terologists, Hepatologists and Nutritionists. Part I. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020; 65(4): 150–161 (In Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161>
11. Giorgio V, Margiotta G, Stella G, Di Cicco F, Leoni C, Proli F, Zampino G, Gasbarrini A, Onesimo R. Intestinal Permeability in Children with Functional Gastrointestinal Disorders: The Effects of Diet. *Nutrients.* 2022;14(8):1578. <https://doi.org/10.3390/nu14081578>
  12. Schoultz I, Keita AV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells.* 2020;9(8):1909. <https://doi.org/10.3390/cells9081909>
  13. Хавкин А.И., Новикова В.П., Шаповалова Н.С. Перспективные неинвазивные биомаркеры: кишечинальные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4):155–160. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>  
Khavkin AI, Novikova VP, Shapovalova NS. Perspective non-invasive biomarkers: intestinal proteins in the diagnosis for diagnosis and control of intestinal mucosal damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;188(4):155–160 (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>
  14. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Насташева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):29–33. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33>  
Zvyagin AA, Bavykina IA, Nastasheva TL, Bavykin DV. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a promising marker of small intestine permeability. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020;65(6):29–33 (In Russ). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33>
  15. Voth M, Duchene M, Auner B, Lustenberger T, Relja B, Marzi I. I-FABP is a Novel Marker for the Detection of Intestinal Injury in Severely Injured Trauma Patients. *World J Surg.* 2017;41(12):3120–3127. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4124-2>
  16. Sun DL, Cen YY, Li SM, Li WM, Lu QP, Xu PY. Accuracy of the serum intestinal fatty-acid-binding protein for diagnosis of acute intestinal ischemia: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6(1):34371. <https://doi.org/10.1038/srep34371>
  17. 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):1410–1419. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2144-9>
  18. Ким Л.В., Желев В.А., Слизовский Г.В. Диагностическое значение белка, связывающего жирные кислоты, при некротизирующем энтероколите новорожденных. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(4):13–16. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-13-16>  
Kim LV, Zhelev VA, Slizovsky GV. Diagnostic value of fatty acid-binding protein in newborns with necrotizing enterocolitis. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(4):13–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-13-16>
  19. Coufal S, Kokesova A, Tlaskalova-Hogenova H, Frybova B, Snajdauf J, Rygl M, Kverka M. 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>
  20. 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;66(4):58–63. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-58-63>  
Prihodchenko NG, Shumatova TA, Nee AN, Zernova ES. Clinical and diagnostic significance of the intestinal fraction of fatty acid binding protein in children with protein-induced enteropathy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(4):58–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-58-63>
  21. Walker LS, Sherman AL, Bruehl S, Garber J, Smith CA. Functional abdominal pain subtypes in childhood predict functional gastrointestinal disorders with chronic pain and psychiatric comorbidities in adolescence and adulthood. *Pain.* 2012;153(9):1798–1806. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.03.026>
  22. Horst S, Shelby G, Anderson J, Acra S, Polk DB, Saville BR, Garber J, Walker LS. Predicting persistence of functional abdominal pain from childhood into young adulthood. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2026–2032. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.034>
  23. Pavlova M, Noel M, Orr SL, Walker A, Madigan S, McDonald SW, Tough SC, Birnie KA. Early childhood risk factors for later onset of pediatric chronic pain: a multi-method longitudinal study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):508. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04951-4>
  24. Boronat AC, Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2017;23(21):3915–3927. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i21.3915>
  25. Shores DR, Fundora J, Go M, Shakeel F, Brooks S, Alaish SM, Yang J, Sodhi CP, Hackam DJ, Everett A. Normative values for circulating intestinal fatty acid binding protein and calprotectin across gestational ages. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):250. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02142-5>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бавыкина Ирина Анатольевна** ✉ — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

**Бердников Андрей Анатольевич** — ассистент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по клинико-экспертной работе бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница № 1».

<https://orcid.org/0009-0009-5232-0704>

**Звягин Александр Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронеж-

ский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3896-3297>

**Кубышкина Анастасия Васильевна** — кандидат медицинских наук, заместитель начальника центра подготовки научных и научно-педагогических кадров федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1».

<https://orcid.org/0000-0001-6251-2579>

**Баранников Сергей Викторович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры urgentной и факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2620-9836>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Irina A. Bavykina** ✉ — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Faculty and Palliative Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

<https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

**Andrey A. Berdnikov** — Assistant, Department of Faculty and Palliative Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1, Russian Federation.

<https://orcid.org/0009-0009-5232-0704>

**Aleksandr A. Zvyagin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pro-paedeutics of Children's Diseases and Outpatient Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.

<https://orcid.org/0000-0002-3896-3297>

**Anastasiya V. Kubyshkina** — Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Center for the Training of Scientific and Scientific-Pedagogical Personnel, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; Intensivist, Resuscitation and Intensive Care Department, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6251-2579>

**Sergey V. Barannikov** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urgent and Faculty Surgery, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2620-9836>

---

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author