

<https://doi.org/10.30546/745034.2026.001.426>

ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА У МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

ПАНАХОВА Н.Ф.^{2,3}, ПОЛУХОВА А.А.^{2,3}, АДИЛОВА А.И.^{2,3}, НАСИРОВА С.Р.³,
МАМЕДОВА С.Н.¹, ИСМАЙЛОВА С.ДЖ.^{1,3}

¹Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра детских болезней I, Баку, Азербайджан

²Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра детских болезней II, Баку, Азербайджан

³Научно-Исследовательский Институт Педиатрии им. К. Фараджевой, Баку, Азербайджан

(E-mail: mushaba2009@yandex.ru)

Study of biochemical markers for predicting necrotizing enterocolitis in low birth weight neonates
Panakhova N.F.^{1,3}, Polukhova A.A.^{2,3}, Adilova A.I.^{2,3}, Nasirova S.R.³, Mamedova S.N.¹, Ismayilova S.J.^{1,3}

Summary. Necrotizing enterocolitis (NEC) remains one of the leading causes of morbidity and mortality among preterm neonates. Early diagnosis and prediction of NEC development are challenging due to the lack of specific clinical signs in the initial stages of the disease.

Objective. To develop prognostic criteria for necrotizing enterocolitis in preterm neonates based on biochemical markers of intestinal injury and inflammation. **Materials and Methods.** A prospective study was conducted in neonatal intensive care units and included 155 preterm neonates exposed to perinatal hypoxia. Seventeen infants who developed NEC constituted the 1-st group, while the remaining preterm neonates (n=138) formed the 2-nd group. Twenty-five healthy preterm neonates served as the control group. Blood samples were collected on days 1–3 and 7–10 of life. Serum levels I-FABP and LBP were measured using ELISA. Regression analyses were performed to assess the prognostic value of the studied biomarkers.

Results. Serum I-FABP levels significantly increased during the manifestation of NEC (days 7–10 of life), confirming its diagnostic relevance for intestinal injury, but did not demonstrate prognostic significance. In contrast, LBP levels measured on days 1–3 of life were significantly higher in neonates who subsequently developed NEC. Regression analysis revealed a statistically significant positive association between early LBP levels and NEC development ($Exp(B)=1.034$; $p=0.045$).

Conclusion. LBP may serve as an early predictor of necrotizing enterocolitis in low birthweight neonates.

Keywords: necrotizing enterocolitis, preterm neonates, I-FABP, LBP, biomarkers, prognosis.

Aşağı doğum çəkili yenidoğulanlarda nekrotik enterokolitin proqnozlaşdırılmasında
biokimyəvi markerlərin öyrənilməsi

Pənahova N.F.^{2,3}, Poluxova A.A.^{2,3}, Adilova A.İ.^{2,3}, Nəsirova S.R.³, Məmmədova S.N.², İsmayılova S.C.¹

Xülasə. Nekrotik enterokolit (NEK) vaxtından əvvəl doğulmuş körpələr arasında xəstələnmə və ölüm hallarının əsas səbəblərindən biri olaraq qalır. Xəstəliyin erkən mərhələlərində spesifik klinik əlamətlərin olmaması NEK-in vaxtında diaqnostikası və proqnozlaşdırılmasını çətinləşdirir.

Məqsəd. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda NEK-in biokimyəvi göstəricilər əsasında proqnozlaşdırılması üçün meyarların işlənib hazırlanması.

Material və metodlar. Prospektiv tədqiqat perinatal hipoksiyaya məruz qalmış 155 vaxtından əvvəl doğulanları əhatə etmişdir. NEK inkişaf edən 17 yenidoğulan 1-ci qrupu, NEK inkişaf etməyən vaxtından əvvəl doğulan körpələr (n=138) 2-ci qrupu təşkil etmişdir. Nəzarət qrupuna 25 şərti sağlam vaxtından əvvəl doğulan daxil edilmişdir. Qan nümunələri həyatın 1–3 və 7–10-cu günlərində götürülmüşdür. Qan zərdabında I-FABP və LBP səviyyəsi İFA üsulu ilə müəyyən edilmişdir. Biomarkerlərin proqnostik əhəmiyyəti reqressiya analizləri vasitəsilə qiymətləndirilmişdir.

Nəticələr. I-FABP səviyyəsi NEK-in klinik manifestasiyası dövründə (həyatın 7–10-cu günləri) əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır ki, bu da onun bağırsağ zədələnməsinin diaqnostik göstəricisi olduğunu təsdiqləyir. Lakin I-FABP NEK-in inkişafının proqnozlaşdırılmasında müstəqil əhəmiyyət göstərməmişdir. Bunun əksinə olaraq, reqressiya analizi erkən dövrdə LBP səviyyəsi ilə NEK-in inkişafı arasında müsbət və statistik cəhətdən əhəmiyyətli əlaqəni müəyyən etmişdir ($\text{Exp}(B)=1,034$; $p=0,045$).

Yekun. LBP aşağı doğum çəkili yenidoğulanlarda nekrotik enterokolitin erkən prediktoru kimi istifadə oluna bilər.

Açar sözlər: nekrotik enterokolit, vaxtından əvvəl doğulan yenidoğulanlar, I-FABP, LBP, proqnoz.

Актуальность. Некротизирующий энтероколит (НЭК) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди недоношенных новорожденных. Ранняя диагностика и прогнозирование развития НЭК затруднены вследствие отсутствия специфических клинических признаков на начальных стадиях заболевания.

Цель. Разработать прогностические критерии некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных на основе биохимических маркеров повреждения кишечника и воспаления.

Материалы и методы. Проспективное исследование проведено в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и включало 155 недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Семнадцать детей, у которых развился НЭК, составили 1-ю группу, остальные недоношенные новорожденные ($n = 138$) — 2-ю группу. Контрольную группу составили 25 здоровых недоношенных новорожденных. Забор крови проводился на 1–3-и и 7–10-е сутки жизни. Уровни I-FABP и LBP в сыворотке крови определяли методом ИФА (ELISA). Для оценки прогностической значимости изучаемых биомаркеров проводили регрессионный анализ.

Результаты. Уровни I-FABP в сыворотке крови достоверно повышались в период манифестации НЭК (7–10-е сутки жизни), что подтверждает его диагностическую значимость при повреждении кишечника, однако прогностической ценности данный показатель не продемонстрировал. В то же время уровни LBP, измеренные на 1–3-и сутки жизни, были значительно выше у новорожденных, у которых в дальнейшем развился НЭК. Регрессионный анализ выявил статистически значимую положительную связь между ранними уровнями LBP и развитием НЭК ($\text{Exp}(B)=1,034$; $p=0,045$).

Заключение. LBP может рассматриваться как ранний предиктор некротизирующего энтероколита у новорожденных с низкой массой тела при рождении.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, недоношенные новорожденные, I-FABP, LBP, прогноз.

Введение. Некротизирующий энтероколит (НЭК) является одной из основных причин заболеваемости и смертности у недоношенных детей с летальностью 15–30%, приводящей к необратимому повреждению толстой и тонкой кишки и, впоследствии, к инвалидизации на фоне стриктур кишечника и синдрома короткой кишки. На современном этапе диагностики и лечения показатели заболеваемости снижаются благодаря специализированной профилактике. При этом летальность остается на одном уровне в течение последних тридцати лет. С клинической точки зрения НЭК отличается широким спектром вариантов течения заболевания: от легких случаев до тяжелых форм, осложняющихся некрозом кишки, перфорацией, перитонитом и сепсисом. Как правило, болезнь развивается в первые две недели жизни, однако у 16% пациентов возникает сразу после рождения. Повреждение кишечной стенки у маловесных новорожденных, сопровождается развитием эндотоксинемии с отдаленным повреждением органов и систем, развитием полиорганной недостаточности. На практике детские хирурги и неонатологи чаще встречаются с НЭК уже на стадии перитонита, когда прогноз для жизни больных ухудшается, и летальность достигает 70%, а при обширном некрозе кишечника - 100%. Прогнозирование патологического процесса с первых дней постнатального онтогенеза на основании органоспецифических маркеров и маркеров воспаления позволит провести правильный выбор лечебной тактики и предупредить развитие этого тяжелого недуга [1,2]. Перспективным в этом отношении представляется использование маркеров интестинальной ишемии и воспаления, в частности кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты – IFABP (Intestinal Fatty Acid-binding Protein), и липополисахарид связывающего белка (LBP – Lipopolysaccharide binding protein) [3,4,5].

Цель исследования. Разработка прогностических критериев развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорождённых на основании биохимических маркеров повреждения кишечника и воспаления.

Материал и методы исследования. В проспективное исследование, проведённое в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорождённых НИИ педиатрии и 5-го родильного дома им. Ш. Алескеровой, были включены 155 недоношенных новорождённых с признаками перинатальной гипоксии. У 17 новорождённых в ходе наблюдения развился некротизирующий энтероколит — они составили 1-ю группу. Остальные недоношенные новорождённые ($n=138$) были включены в 2-ю группу. Контрольную группу составили 25 условно здоровых недоношенных новорождённых. Забор крови проводился на 1–3 и 7–10 сутки жизни в утренние часы из периферических вен одновременно с плановыми биохимическими исследованиями. В сыворотке периферической крови методом ИФА определяли концентрацию кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), и липополисахарид-связывающего белка (LBP). Для проведения статистической оценки полученных в ходе исследования данных были использованы вариационной, корреляционной и регрессионный анализ.

Результаты исследований. Маркер ишемического поражения кишечника (I-FABP) у новорожденных 1-й группы на 1-3 сутки жизни незначительно превышал показатели здоровых новорожденных и был несколько ниже по сравнению с таковым во 2-й группе младенцев (график 1). Достоверное повышение данного маркера к концу раннего неонатального периода отмечается у новорожденных с НЭК. Уровень его статистически значимо превышает не только показатели здоровых новорожденных, но и новорожденных 2-ой группы, что в очередной раз доказывает диагностическую значимость данного белка при поражении кишечника ($p_{1-3}=0,981$, $p_{7-10}=0,036$ – для плазменной концентрации).

Повреждение кишечной стенки у маловесных новорожденных, подверженных перинатальной гипоксии, сопровождается развитием эндотоксинемии, имеющей более выраженный характер у младенцев с НЭК, о чем свидетельствует достоверно высокий уровень LBP на 1-3 сутки жизни ($39,4\pm 6,4$ нг/мл, $p<0,05$) по отношению, как к контрольной группе ($7,92\pm 1,14$ нг/мл), так и 2-й группе младенцев ($28,8\pm 2,1$ нг/мл). Корреляционный анализ между IFABP и LBP не выявил достоверную зависимость на 1-3 сутки жизни ($r=-0,14$, $p=0,33$). Положительная корреляция установлена между уровнем маркера антиэндотоксинового иммунитета на 1-3 сутки и маркером интестинальной ишемии на 7-10 сутки жизни ($r=-0,51$, $p=0,04$). Проведенный регрессионный анализ для прогнозирования развития НЭК у маловесных новорожденных, показал, достоверную положительную регрессию между LBP, измеренным в первые дни жизни и НЭК (табл. 1).

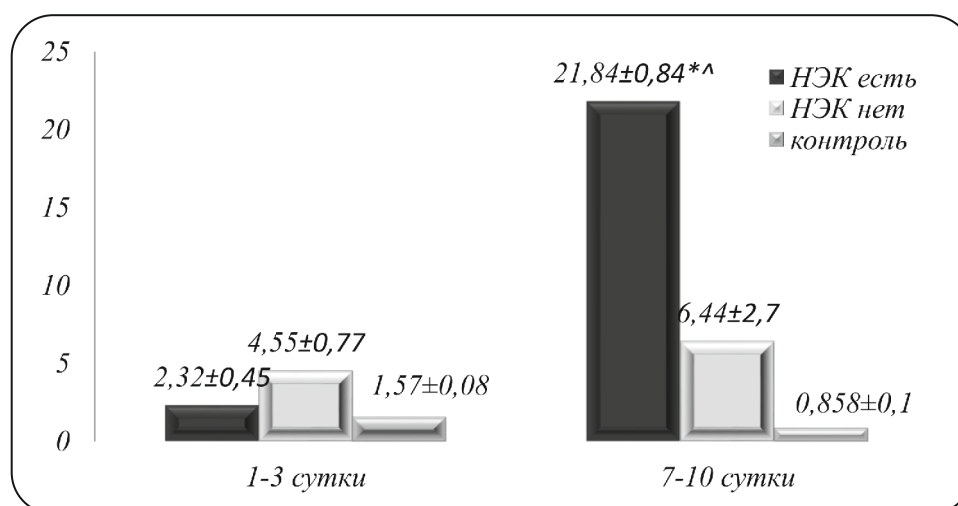


График 1. Плазменная концентрация IFABP у новорожденных сравниваемых групп.

Таблица 1.

Биомаркеры, влияющие на развитие НЭК

Биомаркеры	В	Стд. Ошибка	Вальд	Знч.	Exp (B)
LBP, 1-3 сутки	0,034	0,018	3,528	0,048	1,034
LBP, 7-10 сутки	0,026	0,027	0,895	0,344	1,026
IFABP, 1-3 сутки	-0,166	0,126	1,719	0,190	0,847
IFABP 7-10 сутки	0,063	0,033	3,567	0,059	1,064

Обсуждение полученных результатов.

Несмотря на существенный прогресс в неонатологии, НЭК по-прежнему характеризуется высокой частотой осложнений и неблагоприятных исходов, что подчёркивает критическую потребность в выявлении и внедрении надёжных прогностических биомаркеров. Поскольку НЭК характеризуется утратой целостности кишечной стенки, кишечный белок, связывающий жирные кислоты (IFABP) рассматривается как один из наиболее перспективных биомаркеров данного заболевания. Этот низкомолекулярный цитозольный белок, преимущественно экспрессируемый в энтероцитах тонкой кишки, высвобождается в системный кровоток при повреждении и разрушении клеток [5]. Исследования подтвердили высокую чувствительность I-FABP как биомаркера для ранней диагностики НЭК. В экспериментальном исследовании на модели мышей было показано, что повышение уровня сывороточного I-FABP может быть зарегистрировано уже через 15 минут после начала кишечной ишемии, при этом его концентрация продолжает нарастать по мере увеличения продолжительности ишемического повреждения [6]. Это позволяет выявлять ранние признаки кишечного повреждения ещё до появления типичных клинических симптомов НЭК, создавая предпосылки для своевременной идентификации заболевания. Результаты нашего исследования также подтверждают диагностическую ценность этого биомаркера. Низкие значения в первые дни жизни достоверно увеличиваются на 7-10 сутки в период манифестации НЭК. В исследовании Su W и соавт. [6] было отмечено, что повышение уровня I-FABP в моче ассоциировано с протяженностью поражения кишечника: при более обширном вовлечении кишечной стенки регистрируются более высокие концентрации мочевого I-FABP. Это дополнительно подтверждает способность данного биомаркера отражать степень тяжести кишечного повреждения на основании различий его уровней. Несмотря на то что в ряде исследований была изучена диагностическая значимость I-FABP на момент дебюта заболевания, единичные работы оценивают его прогностическую ценность для данного недуга [7]. Несмотря на данные Gregory KE и соавторов [8] о прогностической значимости IFABP для развития энтероколита, согласно результатам нашего исследования плазменная концентрация IFABP повышается во время манифестации заболевания и может служить ранним диагностическим маркером патологического процесса, но не прогнозирует возможность развития болезни. Прогностическую ценность в отношении развития НЭК на основании проведенного нами регрессионного анализа демонстрирует липополисахарид связывающий белок. Липополисахарид (LPS), один из наиболее мощных провоспалительных бактериальных факторов вирулентности, напрямую индуцирует сигнальные пути TLR. Белок, связывающий липополисахарид (LBP), секретируется энтероцитами в ответ на воспалительные стимулы и оказывает эффекты, зависящие от его концентрации. При базальных концентрациях LBP усиливает воспалительный ответ, представляя LPS его рецептору; однако при высоких концентрациях LBP способен нейтрализовать LPS и предотвращать чрезмерный воспалительный ответ [9]. Таким образом, нацеливание на LBP может представлять собой новую терапевтическую стратегию для содействия заживлению ран после острой фазы некротизирующего энтероколита.

Положительная корреляция между уровнем LBP на 1-3 сутки и интести-нальным FABP на 7-10 сутки не исключает тот факт, что под влиянием эндо-токсина происходит снижение кровотока, сопровождающееся интестинальной ишемией. На основании экспериментальных исследований, проводимых на культурах клеток из резецированных препаратов кишечника новорожденных с ЯНЭК установлено, что у плодов и недоношенных новорожденных имеется чрезмерная воспалительная реакция на послеродовую микробную колонизацию, сопровождающаяся повреждением эпителиальных клеток кишечника [10].

Заклучение. Обнаруженная закономерность позволяет использовать LBP в качестве предиктора развития НЭК. Дальнейшие научные исследования с влиянием на LBP могут представлять собой новую терапевтическую стратегию для предупреждения НЭК или облегчения течения воспалительного процесса в уязвимом кишечнике маловесных новорожденных детей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Necrotizing enterocolitis, gut microbes, and sepsis / J. W. Duess, M. E. Sampah, C. M. Lopez [et al.] // *Gut Microbes*. – 2023. – Т. 15. – № 1. – P. 2221470
2. Long-term outcomes of severe surgical necrotizing enterocolitis / S. M. Han, J. Knell, O. Henry [et al.] // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2020. – Т. 55. – № 5. – P. 848-851.
3. Intestinal fatty acid binding protein: A rising therapeutic target in lipid metabolism / X. Huang, Y. Zhou, Y. Sun, Q. Wang // *Progress in Lipid Research*. – 2022. – Т. 87. – Intestinal fatty acid binding protein. – P. 101178.
4. Intestinal fatty acid binding protein is a disease biomarker in paediatric coeliac disease and Crohn's disease / M. Logan, M. Mac Kinder, C. M. Clark [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2022. – Т. 22. – № 1. – P. 260.
5. Ren L, Hei M, Wu H et al. The value of intestinal fatty acid binding protein as a biomarker for the diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *BMC Pediatrics* 2025, 25:338 <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05687-5>.
6. Su W, Li Y, Wang Y, Li L, Yan J. Correlation between 1-FABP, Blood Routine and Grading of Necrotising Enterocolitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021; 31(02):238-239.
7. Liu A, Liang T, Zhang R, et al. Predictive value of biomarkers in neonatal necrotizing enterocolitis. *Front. Pediatr.* 2025, 13:1661371. doi:10.3389/fped.2025.1661371
8. Gregory K.E., Winston A.B., Yamamoto H. S. et al. Elevated Urinary iFABP Predicts Necrotizing Enterocolitis within Seven Days Prior to Clinical Onset. *J Pediatr*, - 2014. v. 164, no 6, - p. 1486-1488.
9. McElroy, S.J. Innate Immunity in the Small Intestine of the Preterm Infant / S.J. McElroy, J.H. Weitkamp // *Neoreviews*, - 2011. v. 12, no 9, - p. 517–526. doi:10.1542/neo.12-9-e517
10. Richter JM, Schanbacher BL, Huang H, Xue J, Bauer JA, Giannone PJ. LPS-binding protein enables intestinal epithelial restitution despite LPS exposure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:639–644.