

БЕРДНИКОВ Андрей Анатольевич

ПРОНИЦАЕМОСТЬ ТОНКОЙ КИШКИ И НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ
ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России)

Научный руководитель:

Бавыкина Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Брыксина Евгения Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, профессор

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», отдел педиатрии, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 26 мая 2025 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте университета [http:// vrngmu.ru/](http://vrngmu.ru/).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Бавыкина Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Кишечная проницаемость важнейший компонент поддержания гомеостаза, направленный на предотвращение транслокации антигенов, токсинов и защиту от воспаления, также обеспечение трансмембранного транспорта микро- и макронутриентов. В норме динамическая вариативность кишечного барьера возможна благодаря обратимой изменчивости плотности соединений реализуемой экспрессией различных белков: зонулин, окклюдин, клаудины. Многие факторы, такие как укорочение срока гестации, искусственное вскармливание, антибактериальная терапия могут негативно влиять на кишечный барьер у новорожденного [Łoniewska et al. B., 2020, Kaczmarczyk M. et al, 2021]. Незрелость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у недоношенных обуславливает снижение переносимости энтерального кормления и вызывает серьезную озабоченность у клиницистов, связанную с высокими рисками развития НЭК и/или генерализации инфекционного процесса [Ahmed F. et al., 2020; Karpen H. et al, 2024]. Помимо этого, функциональные нарушения ЖКТ у младенцев считаются факторами риска развития ряда патологий пищеварительного тракта в будущем: рецидивирующих абдоминальных болей, синдрома раздражённого кишечника, нарушений нутритивного статуса, поведенческих и когнитивных проблем в старшем возрасте, а также ассоциированы со снижением качества жизни семей, осуществляющих уход за ребенком [Indrio F. et al., 2015; Salvatore S., 2022].

Несмотря на, казалось бы, различные заболевания ЖКТ, отмеченные выше, существуют общие патогенетические механизмы, расшифровка и понимание которых может лечь в основу качественной диагностики и выработки эффективных терапевтических стратегий. Например, на сегодняшний день существуют различные взгляды на патогенез функциональных нарушений ЖКТ у новорождённых. Однако, часть гипотез объясняет это состояние через реализацию феномена «дырявой кишки» – состояние, связанное с повышенной проницаемостью кишечной стенки [Giorgio V. et al., 2022]. И это при том, что состоятельность функции кишечного барьера во многом определяет адаптационный потенциал новорожденного. В экспериментальных работах на животных моделях отмечено увеличение кишечной проницаемости у лабораторных животных грудного возраста, что по мнению авторов, является физиологическим процессом, направленным на повышение всасывания нутриентов [Beggs M.R. et al., 2023]. Также, ряд работ демонстрирует изменение кишечной проницаемости у новорожденных при НЭК [Пупышева А.Ф. и соавт. 2023, Ким Л.В. и соавт., 2022; Маммадова Т.А., 2021; Пургина Д.С., 2023; Ким Л.В. и соавт., 2022; Хасанова С.С. и соавт., 2019; Liu X.-C. et al. 2022], активно ведётся поиск высокоспецифичных и чувствительных маркеров данной патологии. Среди

них, в центре внимания, Claudin-2 и интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (Intestinal fatty acid-binding protein - I-FABP) [Ким Л. В. и соавт., 2022, Ahmed R. et al., 2020; Blackwood M. D. et al, 2015; Coufal S. et al., 2020]. При этом нами отмечен дефицит исследований, посвященных изучению кишечной проницаемости у здоровых младенцев, в том числе недоношенных, не перенесших в неонатальном периоде тяжелых заболеваний ЖКТ.

Понимание фундаментальных изменений, происходящих с ребенком в периоде новорожденности, и, прежде всего, смены парадигмы питания с гематотрофного типа у плода на лактотрофный у новорожденного, а также роли кишечного барьера в обеспечении ребенка нутриентами ставит перед исследователями задачи по поиску эффективных инструментов оценки готовности и способности кишечного барьера выполнять свои функции в контексте принципиальных изменений характера нутритивного обеспечения. Поиск подобных инструментов сформировал концепцию проведенного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Состояние кишечного барьера, а именно селективная проницаемость кишечника, обеспеченная главным образом плотными контактами и целостностью эпителиального слоя, играет ключевую роль в развитии заболеваний, таких как пищевая аллергия, целиакия или синдром раздражённого кишечника, что доказано в ряде научных работ, установлены подверженные изменениям биохимические показатели [Быкова С. В. и соавт., 2022; Приходченко Н. Г. и соавт., 2021; Venugopal S. et al, 2019]. Активно ведутся исследования, направленные на изучение кишечной проницаемости у новорожденных с развившимся НЭК, в том числе, изучается прогностическая роль маркеров кишечной проницаемости, Claudin-2 и I-FABP [Пупышева А.Ф. и соавт. 2023, Ким Л.В. и соавт., 2022; Маммадова Т.А., 2021; Савельева Е.И., 2023; Griffiths V. et al, 2021; Abdel-Haie O. M. et al, 2017; Coufal S. et al, 2020].

Анализ доступных литературных источников показал недостаточность исследований, посвященных изучению кишечной проницаемости у условно здоровых новорожденных в зависимости от гестационной или постнатальной зрелости. Как следствие, на сегодняшний день не до конца ясна вариативность кишечной проницаемости у условно здоровых новорожденных, их роль в развитии адаптационных и патологических процессов. Научные работы, направленные на разработку нормативных значений биомаркеров, могут способствовать внедрению имеющихся научных данных в клиническую практику и способствовать повышению эффективности выхаживания недоношенных детей за счет персонификации энтерального вскармливания с учетом показателей кишечной проницаемости.

Цель исследования: оценка значимости маркеров проницаемости кишечного барьера у новорожденных с различным гестационным возрастом для прогнозирования гастроэнтерологических нарушений.

Задачи исследования:

1. Определить концентрацию маркеров кишечной проницаемости Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни;
2. Установить факторы, влияющие на состояние кишечного барьера и содержание Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни;
3. Изучить выраженность гастроэнтерологических нарушений и показатели нутритивного статуса у младенцев с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни;
4. Оценить клинико-диагностическое значение изменений Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни;
5. Разработать алгоритм оценки маркеров кишечной проницаемости у новорожденных детей с гестационным возрастом 33-41 неделя;

Научная новизна

1. Впервые проведена оценка концентрации Claudin-2 и I-FABP у недоношенных детей, рожденных на 33-36 неделе гестации, и доношенных младенцев в первые месяцы жизни.
2. Определены факторы, влияющие на состояние кишечного барьера, и как следствие на концентрацию Claudin-2 и I-FABP, у детей первых месяцев жизни. Установлено, что степень гестационной зрелости ребенка обратно связана с содержанием Claudin-2 в сыворотке крови. Гастроэнтерологические симптомы, (метеоризм, срыгивание и слизь в стуле) ассоциированы с повышением циркулирующего I-FABP. Антибактериальная терапия и характер вскармливания не оказывали влияния на уровень Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни.
3. Впервые выявлено, что нутритивный статус детей (базовые и показатели второй линии согласно Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации) с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни не коррелирует со значениями концентрации маркеров проницаемости кишечника Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови.
4. Установлено, что у детей первых месяцев жизни независимо от гестационного возраста при рождении, присутствие в клиническом статусе

признаков сниженной толерантности к энтеральной нагрузке ассоциировано с повышением концентрации циркулирующего I-FABP.

5. На основании результатов, полученных в ходе исследования, впервые разработана программа ЭВМ, позволяющая оценить концентрацию маркеров проницаемости кишечника Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови, с учетом клинико-анамнестических данных новорожденного.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования демонстрируют особенности кишечной проницаемости у детей с различным гестационным возрастом и дополняют существующие представления о патогенезе гастроэнтерологических нарушений у младенцев с гестационным возрастом 33-41 неделя. Изучение концентрации Claudin-2 и I-FABP у детей, не имеющих тяжелых заболеваний желудочно-кишечного тракта, способствует формированию референсных интервалов для данных биомаркеров, и приближает реализацию перспективы внедрения их в широкую клиническую практику. Определены значения Claudin-2 и I-FABP у детей первых месяцев жизни, не имеющих гастроэнтерологических жалоб, а также динамика значений биомаркеров у детей, в клиническом статусе которых отмечены симптомы интолерантности к энтеральной нагрузке. Результаты исследования, дают основание считать перспективными разработку индивидуальных программ вскармливания с учетом показателей, характеризующих проницаемость кишечного барьера, Claudin-2 и I-FABP, у новорожденных с гестационным возрастом 33-41 неделя. Определение Claudin-2 и I-FABP у детей может быть полезным для разработки персонализированного плана вскармливания ребенка с учетом степени зрелости кишечного барьера и переносимости энтерального кормления, что способствует профилактике нарушений нутритивного статуса у детей раннего возраста.

По результатам проведенного исследования создана база данных «Взаимосвязь срока гестации при родоразрешении с гастроэнтерологической симптоматикой и нутритивным статусом в неонатальном периоде» (RU 2024623425, 06.08.2024) и разработана программа для ЭВМ «Интерпретация и прогноз динамики маркеров кишечной проницаемости у новорожденных» (RU2024691353, 20.12.2024), которые могут служить основой для формирования федерального регистра детей, входящих в группу риска по возникновению заболеваний, связанных с нарушением проницаемости тонкой кишки, и определения референсных значений маркеров, а также предоставить возможность оценки уровня Claudin-2 и I-FABP в конкретном клиническом случае.

Методология и методы исследования

Дизайн диссертационного исследования разработан в соответствии с поставленной целью и задачами. Использованы общенаучные методы, в том числе метод сравнения, проспективное наблюдение 115 новорожденных с гестационным возрастом 33-41 неделя, а также специальные методики – лабораторные и клинические. В ходе исследования выполнен обзор актуальных литературных источников в контексте анатомо-физиологических особенностей ЖКТ у новорожденных и детей раннего возраста, различных аспектов эпидемиологии гастроэнтерологических нарушений и клинико-диагностического значения Claudin-2 и I-FABP у детей. Данные обработаны статистическими методами с использованием программы StatTech v. 4.3.2. Все стадии исследования одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 21.09.2020 г.). Родители пациентов давали информированное согласие на участие ребёнка в исследовании.

Достоверность и обоснованность результатов

Теоретической основой исследования послужили существующие на сегодняшний день представления о роли нарушений кишечной проницаемости в патогенезе заболеваний ЖКТ у детей в различные возрастные периоды. Практические результаты исследования нацелены на уточнение данных о кишечной проницаемости у младенцев с гестационным возрастом 33-41 неделя в первые месяцы жизни, а также установление факторов, меняющих проницаемость кишечника, и конкретных клинических следствиях дисбаланса кишечного барьера.

Основные результаты работы обеспечиваются достаточным размером и репрезентативностью выборки, тщательностью количественного и качественного анализа первичного материала, системностью исследовательских процедур и приверженности внутренней логики разработанного дизайна поставленной цели и задачам исследования, использованием известных в клинической практике и новых современных высокочувствительных лабораторных методов, использованием релевантных и адекватных методов статистической обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Концентрация Claudin-2 в сыворотке крови у детей в первые 1-1,5 месяца жизни значимо зависит от срока гестации и связана обратной корреляционной связью с гестационным возрастом при рождении, что дает основание рассматривать Claudin-2 как маркер зрелости кишечного барьера.

2. Динамика Claudin-2 в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 37-41 неделя характеризуется повышением содержания Claudin-2 в возрасте 1-1,5

месяца жизни. У детей с гестационным возрастом 33-36 недель концентрация Claudin-2 в первые месяцы жизни выше, не меняется в первые 1-1,5 месяца жизни и в постменструальном возрасте 40-41 не достигает уровня у доношенных неонатальный период.

3. Концентрация I-FABP в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя не подвержена влиянию со стороны гестационной и постнатальной зрелости, но значительно выше у младенцев со сниженной переносимостью энтерального питания и коррелирует со степенью выраженности гастроэнтерологических симптомов. Таким образом, I-FABP можно рассматривать как кандидата в биомаркеры степени переносимости энтеральной нагрузки у младенцев с гестационным сроком 33-41 неделя не зависимо от гестационного или постнатального возраста.

4. Концентрация Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 33-36 недель в первые 1-1,5 месяца жизни не связана с показателями нутритивного статуса. У детей, рожденных на 37-41 неделе гестации, с показателями физического развития при рождении крупными к сроку, характерно более высокое содержание Claudin-2 в первые 10 суток жизни. Патологическая убыль массы тела связана с более низкими значениями Claudin-2 в первые 10 дней после рождения у доношенных новорожденных.

Личный вклад автора

Автор лично принимал участие в получении результатов на каждом этапе диссертационного исследования. Автором выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, сформулирована цель и задачи исследования, составлены дизайн и программа исследования, разработаны индивидуальные регистрационные карты, проведен подбор пациентов в группы, сбор и анализ анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных данных, полностью выполнено диссертационное исследование на преаналитическом этапе, интерпретация и изложение полученных данных, статистический анализ данных, публикация результатов исследования, написание текста диссертации. Все дети, включенные в исследование, осмотрены автором, им проведена оценка физического развития, определены симптомы снижения переносимости энтеральной нагрузки. Лабораторные исследования проведены сертифицированными специалистами с включенным участием автора. Вклад автора в работах, выполненных в соавторстве, соответствует доле более 85%.

Соответствие диссертационного исследования паспорту специальности

Направление и результаты исследования соответствуют пунктам 1, 2, 3 паспорта научной специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Апробация результатов

Результаты исследования представлены на VI Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости», (Санкт-Петербург, 2023), VII Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости», (Санкт-Петербург, 2024), межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения профессора В.И. Ситниковой «Практика педиатра: традиции и инновации в нефрологии, ревматологии и педиатрии» (Воронеж, 2024), межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье ребенка – здоровье нации. С первых шагов жизни», (Воронеж, 2024), научно-практической конференции студентов, ординаторов, молодых ученых в рамках Научно-образовательного медицинского кластера Центрального Федерального округа «Восточно-Европейский» «Актуальные вопросы педиатрии», (Воронеж, 2024), VIII Российском конгрессе «Функциональные заболевания в терапевтической и педиатрической практике», (Санкт-Петербург, 2024), межрегиональной научно-практической конференции «Вопросы современной педиатрии. Платоновская осень», посвященная профессору В.А. Платоновой (Воронеж, 2024).

Внедрение результатов в практическую деятельность

Результаты работы используются в практической деятельности лечебных учреждений и внедрены в клиническую практику отделений патологии новорожденных БУЗ ВО ВОДКБ№1, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей БУЗ ВО ВОКБ№1 Перинатальный центр.

Результаты исследования включены в учебный процесс на кафедрах факультетской и паллиативной педиатрии, госпитальной педиатрии, неонатологии и педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России в обучении по программам специалитета и при подготовке кадров высшей квалификации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 5 статей в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, 2 из которых входят в международную базу цитирования данных SCOPUS, получены свидетельства о государственной регистрации базы данных и программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка использованных сокращений, списка

литературы и приложений. Диссертация изложена на 143 листах компьютерного текста, иллюстрирована 47 таблицами и 20 рисунками. Библиографический указатель включает 186 источников (56 отечественных и 130 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

Проведено проспективное сплошное исследование, включившее 115 новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) 33-41 нед. (Ме 38,0 [36,0-39,0] недель). Последовательно включали детей, поступивших на второй этап выхаживания в отделения патологии новорожденных БУЗ ВО ВОДКБ№1. Группы сформированы по признаку ГВ: 1 группа – доношенные дети (ГВ Ме 39,0 [38,0; 40,0] нед., n=80); 2 группа – недоношенные дети (ГВ Ме 35,0 [34,5; 36,0] нед., n=35). Повторное обследование и забор крови проводились в рамках амбулаторного приема на базе Детского консультативно-диагностического центра БУЗ ВО ВОДКБ№1. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии соответствия для включения в исследование: ГВ 33-41 неделя; возраст на момент первого забора крови до 10 суток; информированное согласие законного представителя на участие в исследовании;

Критерии невключения в исследование: наличие хирургической патологии и врожденных пороков развития ЖКТ, генерализованных инфекционно-воспалительных заболеваний, сопутствующих генетических синдромов; установленный диагноз дисахаридазная недостаточность или другая форма энтеропатий; установленный диагноз некротизирующий энтероколит; потребность в полном парентеральном питании;

Критерии исключения из исследования: возраст при 2 обследовании: для пациентов 1 группы – постнатальный возраст более 1-1,5 месяца; для пациентов 2 группы – постменструальный возраст (ПМВ) более 40-41 неделя; отказ законного представителя продолжать участие в исследовании.

На первом этапе в группах подробно изучены акушерско-гинекологический, соматический анамнез матерей, течение настоящей беременности, оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, вид вскармливания, перенесенные заболевания в неонатальном периоде, исследована концентрация I-FABP, Claudin-2 в сыворотке крови, базовые показатели нутритивного статуса (НС) при рождении и показатели НС второй линии: общий анализ крови – гемоглобин, эритроциты, биохимический анализ крови – общий белок, кальций, проведена оценка симптомов сниженной переносимости энтерального кормления (метеоризм, срыгивание, слизь в стуле).

На втором этапе в обеих группах повторно определены I-FABP и Claudin-2 в сыворотке крови, базовые показатели НС, вскармливание, наличие гастроэнтерологической симптоматики.

Характеристика групп пациентов

Анализ состояния здоровья матерей детей, включенных в исследование, показал, что группы сопоставимы по таким характеристикам перинатального анамнеза как паритет 1,0 [1,0;2,0] vs 1,0 [1,0;2,0], $p=0,374$, тип родоразрешения: кесарево сечение 36,3% ($n=29$) vs 40,0% ($n=14$), $p=0,702$, возраст матери 29,0 [25,0;34,75] лет vs 31,0 [26,0;33,5] лет, $p=0,775$ в 1 и 2 группе соответственно. Различия по некоторым аспектам материнского анамнеза, являющимися причиной досрочного родоразрешения, закономерно чаще отмечены во 2 группе: преждевременный разрыв плодных оболочек и дородовое излитие околоплодных вод (7,5%, $n=6$ vs 28,6%, $n=10$, $p=0,006$), угроза преждевременных родов (1,2%, $n=1$ vs 22,9%, $n=8$, $p<0,001$). Антропометрические показатели при рождении, оценка по шкале Апгар представлены в таблице №1.

Таблица 1 – Антропометрические показатели при рождении и оценка по ш. Апгар

Показатель	1 группа/37-41 неделя	2 группа/ 33-36 недель
ш. Апгар 1 минута (балл), Ме [IQR]	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [6,0; 7,0]
ш. Апгар 5 минута (балл), Ме [IQR]	9,0 [8,0; 9,0]	8,0 [8,0; 8,0]
Масса тела (г), Ме [IQR]	3450,0 [3075,0; 3705,0]	2600,0 [2195,0; 2855,0]
Длина тела (см), Ме [IQR]	53,0 [52,0; 55,0]	49,0 [47,0; 51,0]
Окружность головы (см), Ме [IQR]	35,0 [34,0; 35,5]	33,0 [31,0; 33,0]

Дети, включенные в исследование, на момент забора крови для определения биомаркеров кишечной проницаемости усваивали энтеральное питание, никто из детей не нуждался в полном парентеральном питании. Все дети имели стул со следующими характеристиками по шкале Беккали: количество 2-3, консистенция 2-3, цвет 2-5.

Таблица 2 – Характер вскармливания детей обеих групп исследования

Группа	Вскармливание	Этапы наблюдения		p
		1	2	
1	Искусственное асб.(%)	5 (6,2)	23 (28,7)	<0,001*
	Грудное асб. (%)	17 (21,2)	29 (36,2)	<0,001*
	Смешанное асб. (%)	58 (72,5)	28 (35,0)	<0,001*
2	Искусственное асб.(%)	12 (34,3)	13 (37,1)	0,655
	Грудное асб. (%)	3 (8,6)	4 (11,4)	0,333
	Смешанное асб. (%)	20 (57,1)	18 (51,4)	0,317
	p	< 0,001*	0,024*	–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Грудное вскармливание (ГрВ) на 1 и на 2 этапе достоверно чаще встречалось в 1 группе (табл.2). Отмечено увеличение доли детей, получающих (ГрВ) на 2 этапе, в 1 группе изменения статистически значимы ($p < 0,001$).

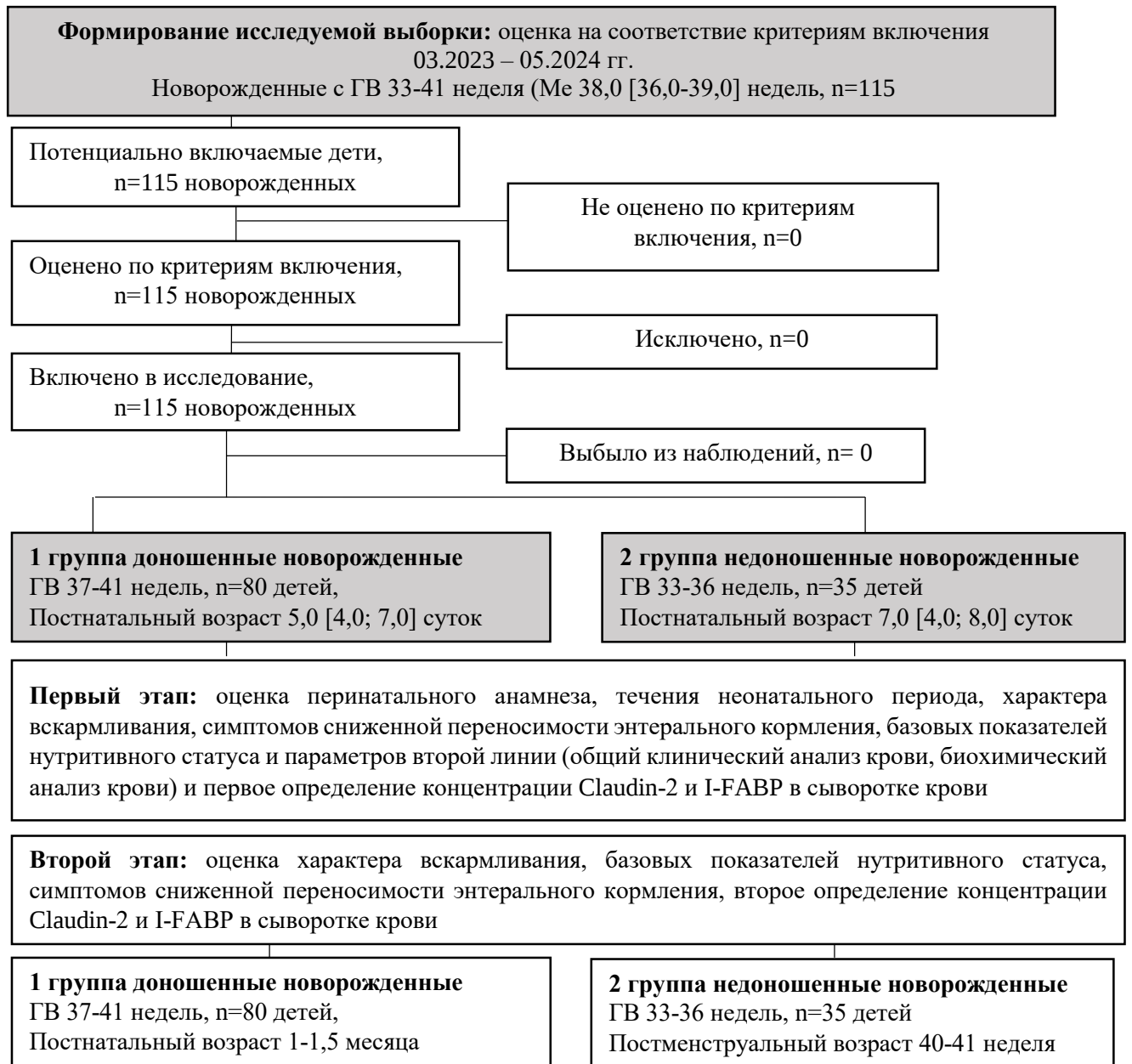


Рисунок 1 – Блок-схема дизайна исследования

Оценка базовых показателей НС: антропометрические измерения выполнены по стандартной методике с использованием откалиброванных электронных медицинских весов, горизонтального ростомера, сантиметровой ленты. Оценены длина тела, масса тела, окружность головы, массо-ростовое отношение при рождении и степень соответствия их ГВ и полу по шкалам INTERGROWHT-21. В возрасте 1-1,5 месяца в 1 группе масса тела, длина тела, окружность головы, ИМТ оценены с помощью норм роста, разработанных ВОЗ (компьютерная программа Antro). Во 2 группе базовые показатели НС оценивались в ПМВ 40-41 неделя по международным проспективным нормам постнатального роста недоношенных детей INTERGROWHT-21 (веб-версия <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/preterm>). Во 2 группе ИМТ не оценивался по причине отсутствия шкал для определения соответствия ИМТ ПМВ у недоношенных детей. Симптомы сниженной

переносимости энтерального кормления определены при общем осмотре ребенка и в устной беседе с матерью.

Лабораторные тесты для определения показателей НС второй линии: общий клинический анализ крови с определением концентрации гемоглобина, определение концентрации общего белка и общего кальция в сыворотке крови проводилось по стандартным общепринятым методикам.

Определение I-FABP и Claudin-2 в сыворотке крови: концентрация Claudin-2 исследована с помощью набора реагентов для иммуноферментного анализа (ИФА) Human CLDN2 (Claudin-2) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (Fine Test), Китай) на анализаторе «Multiskan Go» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием планшета-отмывателя для ИФА Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) и термощейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Концентрацию I-FABP определяли с помощью набора реагентов для ИФА Human IFABP/FABP2 (Intestinal Fatty Acid Protein) ELISA Kit (компания производитель Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (Fine Test), Китай) на анализаторе «Multiskan Go» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием планшета-отмывателя для ИФА Wellwash (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) и термощейкера PST-60HL-4 (Biosan, Латвия). Сыворотку крови для получения стандартным методом.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.3.2 (ООО «Статтех», Россия). Расчет необходимого размера выборки для двусторонней альтернативной гипотезы проводился исходя из мощности 80%, частоты ошибок I рода 5%, соотношения n_1/n_2 1,5 и допущения о том, что стандартизованный размер эффекта (d Коэна) равен 0.53, что соответствует эффекту среднего размера (d Коэна от 0,5 до 0,8). Оценка необходимого размера выборки: $n_1 = 51$, $n_2 = 34$. Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений, процентных долей. Количественные показатели оценены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова ($n \geq 50$), Шапиро-Уилка ($n \leq 50$). Учитывая отсутствие нормального распределения, количественные данные описаны с помощью непараметрической статистики (Me, $[Q_1-Q_3]$). Сравнение двух независимых групп по количественному показателю выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни, зависимых – критерия Уилкоксона, трех и более независимых групп – критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе таблиц сопряженности выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера (для четырехпольных – минимальное предполагаемое число менее 10, многопольных – ожидаемое число наблюдений менее 5 более

чем в 20% ячеек), в зависимых выборках – теста МакНемара. Направление и теснота корреляционной связи оценены с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностические модели, используемые в написании кода программы для ЭВМ и характеризующие зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывались с помощью метода линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Уровень Claudin-2 и I-FABP у детей с ГВ 33-41 неделя в первые месяцы жизни

Установлено статистически значимое увеличение содержания Claudin-2 на 2 этапе исследования, уровень I-FABP не был подвержен изменениям (табл.3).

Таблица 3 – Динамика концентрации Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови в общей когорте исследования в первые месяцы жизни

Показатель	1 этап		2 этап		p
	Me	$Q_1 - Q_3$	Me	$Q_1 - Q_3$	
Claudin-2 (нг/мл)	3,434 (n=115)	1,198 – 7,866	5,147 (n=115)	3,529 – 8,211	0,02*
I-FABP (нг/мл)	1,134 (n=115)	0,854 – 1,846	1,182 (n=115)	0,913 – 1,711	0,487

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

На 1 этапе установлена умеренной тесноты прямая связь между биомаркерами ($r_s = 0,44$, $p < 0,001$), на 2 – связь не зарегистрирована. Динамика Claudin-2 и I-FABP в аспекте гестационной и постнатальной зрелости представлена в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Уровень Claudin-2 в сыворотке крови в первые месяцы жизни в зависимости от ГВ

Группа	1 этап Claudin-2, нг/мл		2 этап Claudin-2, нг/мл		p
	Me	$Q_1 - Q_3$	Me	$Q_1 - Q_3$	
1	1,508 (n=80)	1,004 – 4,33	4,302 (n=80)	3,188 – 5,776	$< 0,001^*$
2	8,124 (n=35)	6,448 – 13,676	7,991 (n=35)	6,055 – 12,36	0,169
p	$< 0,001^*$		$< 0,001^*$		

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

У детей 2 группы отмечен более высокий уровень Claudin-2 на 1 и 2 этапе ($p < 0,001$). В 1 группе зарегистрировано увеличение концентрации Claudin-2 на 2 этапе ($p < 0,001$), во 2 группе – уровень Claudin-2 практически не менялся ($p = 0,169$) (табл. 4). На 1 этапе установлена заметной тесноты обратная связь Claudin-2 и ГВ ($r_s = -0,507$, $p < 0,001$), на 2 этапе связь ГВ и Claudin-2 ослабевает ($r_s = -0,342$, $p < 0,001$).
Таблица 5 – Уровень I-FABP в сыворотке крови в первые месяцы жизни в зависимости от ГВ

Группа	1 этап I-FABP, нг/мл		2 этап I-FABP, нг/мл		p
	Me	$Q_1 - Q_3$	Me	$Q_1 - Q_3$	
1	1,13 (n=80)	0,796 – 1,911	1,122 (n=80)	0,859 – 1,628	0,423
2	1,134 (n=35)	1,05 – 1,614	1,393 (n=35)	0,947 – 1,857	0,966
p	0,440		0,254		

Концентрация I-FABP не имела статистически значимых различий на этапах исследования в группах сравнения и при анализе в зависимости от ГВ. (табл. 5.).

Корреляционный анализ показал отсутствие связи между уровнем I-FABP и ГВ на всех этапах исследования ($r_s = -0,176$, $p = 0,059$; $r_s = -0,098$, $p = 0,299$).

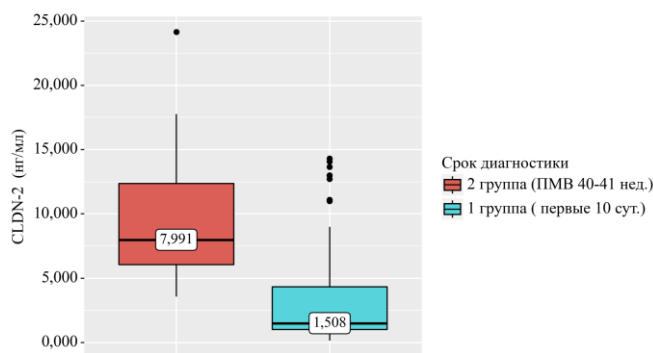


Рисунок 2 – Claudin-2 у доношенных новорожденных в первые 10 дней жизни и недоношенных в ПМВ 40-41 нед.

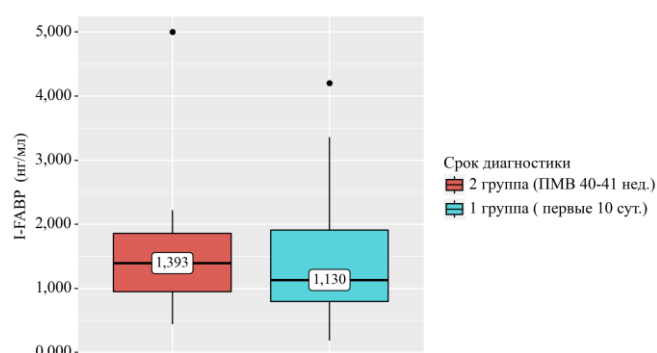


Рисунок 3 – I-FABP у доношенных новорожденных в первые 10 дней жизни и недоношенных в ПМВ 40-41 нед.

Отмечено более высокое содержание Claudin-2 во 2 группе ($p < 0,01$) в ПМВ 40-41 нед. по сравнению с доношенными в первые 10 дней жизни (рис.2). Таким образом, у недоношенных значение биомаркера, а соответственно, и проницаемость кишечника, не достигает уровня у доношенных. При анализе концентрации I-FABP у доношенных и недоношенных детей в этих точках статистически значимые различия не установлены ($p = 0,391$) (рис. 3).

Антропометрические показатели при рождении и уровень биомаркеров кишечной проницаемости

В общей когорте исследования уровень Claudin-2 на 1 этапе имел обратную корреляционную связь с массой ($r_s -0,335$, $p < 0,001$), длиной тела ($r_s -0,277$, $p = 0,003$) и окружностью головы ($r_s -0,316$, $p < 0,001$) при рождении, что согласуется с результатами оценки связи ГВ и уровня Claudin-2. На 2 этапе отмечена только слабая обратная связь Claudin-2 и окружности головы при рождении ($r_s -0,255$, $p = 0,006$). Статистически значимые корреляционные связи уровня I-FABP и антропометрических показателей при рождении не установлены.

Характер вскармливания и уровень биомаркеров кишечной проницаемости

Анализ влияния характера вскармливания на концентрацию маркеров кишечной проницаемости в сыворотке крови представлен в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Характер вскармливания и уровень Claudin-2 и I-FABP в 1 группе

Этап	Вид вскармливания	n	Claudin-2, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p	I-FABP, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p
1	Искусственное	5	2,793 [1,51 – 5,514]	0,270	1,312 [0,92 – 1,641]	0,519
	Грудное	17	3,296 [1,247 – 5,996]		1,376 [0,908 – 1,944]	
	Смешанное	58	1,438 [0,929 – 3,567]		1,105 [0,777 – 1,647]	
2	Искусственное	23	4,078 [3,316 – 5,229]	0,113	1,181 [0,701 – 1,595]	0,723
	Грудное	29	5,064 [3,329 – 9,65]		1,104 [0,943 – 1,67]	
	Смешанное	28	4,014 [2,115 – 5,43]		1,125 [0,951 – 1,643]	

Таблица 7 – Характер вскармливания и уровень Claudin-2 и I-FABP во 2 группе

Этап	Вид вскармливания	n	Claudin-2, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p	I-FABP, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p
1	Искусственное	12	9,89 [6,181 – 14,758]	0,960	1,168 [0,871 – 1,733]	0,889
	Грудное	3	9,124 [4,844 – 11,949]		1,134 [1,11 – 1,15]	
	Смешанное	20	8,029 [6,657 – 10,323]		1,135 [1,07 – 1,777]	
2	Искусственное	13	9,45 [5,351 – 16,884]	0,602	0,978 [0,873 – 1,736]	0,556
	Грудное	4	9,454 [7,135 – 12,417]		1,67 [1,126 – 2,761]	
	Смешанное	18	7,281 [6,182 – 10,019]		1,49 [0,997 – 1,762]	

Таким образом установлено, что характер вскармливания не влиял на концентрацию изучаемых биомаркеров.

Антибактериальная терапия в неонатальном периоде и уровень биомаркеров кишечной проницаемости, Claudin-2 и I-FABP

Детям 1 группы статистически значимо реже назначали АТ (p=0,017): 70% детей 1 группы (n=56) АТ в неонатальном периоде не назначались, 26,2% (n=21) назначена монотерапия, 3,8% (n=3) – комбинированная АТ. Во 2 группе 42,9% детей (n=15) АТ не назначалась, 45,7% (n=16) назначена монотерапия и 11,4% (n=4) – комбинированная АТ.

Таблица 8 – Уровень биомаркеров кишечной проницаемости у детей 1 группы в зависимости от назначения АТ в неонатальном периоде

Этап	Антибактериальная терапия	n	Claudin-2, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p	I-FABP, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p
1	Не назначалась	56	1,533 [1,004 – 4,325]	0,921	1,096 [0,75–1,911]	0,215
	Назначалась	24	1,472 [1,014 – 4,466]		1,232 [0,935 – 1,711]	
2	Не назначалась	56	4,245 [3,188 – 5,478]	0,875	1,155 [0,921 – 1,634]	0,871
	Назначалась	24	4,611 [2,771 – 6,154]		1,091 [0,711 – 1,531]	

Таблица 9 – Уровень биомаркеров кишечной проницаемости у детей 2 группы в зависимости от назначения АТ в неонатальном периоде

Этап	Антибактериальная терапия	n	Claudin-2, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p	I-FABP, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p
1	Не назначалась	15	7,123 [6,332 – 9,129]	0,243	1,11 [1,077 – 1,479]	0,777
	Назначалась	20	8,637 [6,771 – 14,702]		1,24 [1,017 – 1,62]	
2	Не назначалась	15	7,135 [6,219 – 11,447]	0,920	1,601 [0,931 – 1,969]	0,301
	Назначалась	20	9,287 [5,941 – 11,66]		1,282 [0,96 – 1,655]	

Таким образом, факт назначения АТ не оказывал влияние на концентрацию биомаркеров кишечной проницаемости (табл.8 и 9)

Маркеры кишечной проницаемости у детей с различными симптомами нарушения толерантности к энтеральной нагрузке

На 1 этапе гастроэнтерологическая симптоматика (ГС) отмечена у 51,25% (n=41) детей 1 группы, из них у 51,2% (n=21) отмечен 1 симптом, у 36,6% (n=15) – 2, у 12,2% (n=5) – 3. Во 2 группе у 71,4% (n=25) детей, из них 60% (n=15) имели 1

симптом, 24% (n=6) – 2, 16% (n=4) – 3. На 2 этапе ГС имели 45% (n=36) детей 1 группы, из них 14 (38,9%) – 1 симптом, 38,9% (n=14) – 2 и 22,2% (n=8) – 3. Во 2 группе в ПМВ 40-41 нед. 65,7% (n=23) детей имели ГС, из них 52,2% (n=12) – 1 симптом, 34,8% (n=8) – 2, 13,0% (n=3) – 3. Группы сопоставимы по частоте конкретных ГС (табл. 10), характер вскармливания не влиял на частоту ГС ($p>0,05$).

Таблица 10 – Частота симптомов интолерантности к ЭН в первые месяцы жизни

Гастроинтестинальные симптомы	1 этап			2 этап		
	1 группа, n=80	2 группа, n=35	p	1 группа, n=80	2 группа, n=35	p
Срыгивание, абс. (%)	26 (32,5)	14 (40,0)	0,437	25 (31,2)	11 (31,4)	0,985
Вздутие живота, абс. (%)	23 (28,7)	14 (40,0)	0,235	28 (35,0)	15 (42,9)	0,423
Слизь в стуле, абс., (%)	17 (21,2)	11(31,4)	0,242	13 (16,2)	11 (31,4)	0,065

Таблица 11 – Уровень Claudin-2 и I-FABP в общей когорте исследования в зависимости от присутствия симптомов интолерантности к ЭН

Этапы	Симптомы	n	Claudin-2, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p	I-FABP, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p
1	нет	49	1,51 [1,009 – 5,327]	0,002*	0,973 [0,697 – 1,131]	< 0,001*
	есть	66	5,623 [1,456 – 9,132]		1,542 [1,099 – 2,526]	
2	нет	56	5,229 [3,439 – 7,151]	0,455	0,952 [0,608 – 1,105]	< 0,001*
	есть	59	5,128 [3,781 – 9,832]		1,659 [1,239 – 2,039]	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Уровень I-FABP возрастает с увеличением количества ГС: на 1 этапе медиана I-FABP у детей без ГС составила 0,973 [0,697 – 1,131] нг/мл, имеющих 1 симптом – 1,151 [0,89 – 1,952] нг/мл, 2 – 1,972 [1,279 – 2,494] нг/мл, 3 – 2,802 [1,641 – 3,402] нг/мл ($p<0,001$, p_1 симптом – нет симптомов = 0,010, p_2 симптом – нет симптомов < 0,001, p_3 симптома – нет симптомов < 0,001, p_2 симптома – 1 симптом = 0,046, p_3 симптома – 1 симптом = 0,046), на 2 этапе 0,952 [0,608 – 1,105] нг/мл, 1,411 [1,108 – 1,735] нг/мл, 1,69 [1,559 – 1,990] нг/мл, 2,217 [1,827 – 2,836] нг/мл соответственно ($p<0,001$, p_1 симптом – нет симптомов < 0,001; p_2 симптома – нет симптомов < 0,001, p_3 симптома – нет симптомов < 0,001). На 1 этапе установлена статистически значимая прямая заметная по тесноте связь между количеством симптомов и I-FABP ($r_s=0,567$, $p<0,001$), на 2 этапе – $r_s=0,654$ ($p<0,001$).

Симптомы нарушения толерантности к ЭН и уровень Claudin-2 и I-FABP у детей 1 группы

Таблица 12 – Уровень Claudin-2 и I-FABP в зависимости от присутствия симптомов интолерантности к энтеральной нагрузке

Этап	Симптомы	n	Claudin-2, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p	I-FABP, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p
1	нет	39	1,391 [0,957 – 2,865]	0,019*	0,92 [0,695 – 1,16]	<0,001*
	есть	41	2,7 [1,197 – 5,996]		1,9 [0,965 – 2,564]	
2	нет	44	4,67 [3,188 – 5,932]	0,585	0,948 [0,631 – 1,063]	<0,001*
	есть	36	4,155 [3,182 – 5,515]		1,684 [1,253 – 2,145]	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Для детей, со сниженной переносимостью ЭН, характерно повышение содержания I-FABP в сыворотке крови на 1 и 2 этапе, достоверные различия по Claudin-2 установлены только на 1 этапе (табл. 12). Анализ концентрации Claudin-2 и I-FABP у детей 1 группы в зависимости от количества симптомов, одновременно присутствующих в клиническом статусе приведен в таблице 13.

Таблица 13 – Уровень Claudin-2 и I-FABP в зависимости от количества ГС

Показатель / этап	Кол-во симптомов	Me [Q ₁ – Q ₃]	n	p
Claudin-2, нг/мл 1 этап	нет	1,391 [0,957 – 2,865]	39	0,034*
	1	1,404 [0,99 – 5,026]	21	
	2	2,793 [1,318 – 6,421]	15	
	3	4,28 [3,568 – 6,072]	5	
I-FABP, нг/мл 1 этап	нет	0,92 [0,695 – 1,16]	39	$< 0,001^*$ $p_1 \text{ симптом} - \text{нет симптомов} = 0,044$ $p_2 \text{ симптома} - \text{нет симптомов} < 0,001$ $p_3 \text{ симптома} - \text{нет симптомов} = 0,021$
	1	1,496 [0,80 – 2,348]	21	
	2	2,078 [1,232 – 2,515]	15	
	3	2,802 [1,641 – 2,804]	5	
Claudin-2, нг/мл 2 этап	нет	4,67 [3,188 – 5,932]	44	0,440
	1	3,564 [2,428 – 4,702]	14	
	2	4,343 [4,080 – 5,716]	14	
	3	4,239 [3,304 – 8,361]	8	
I-FABP, нг/мл 2 этап	нет	0,948 [0,631 – 1,063]	44	$< 0,001^*$ $p_1 \text{ симптом} - \text{нет симптомов} < 0,001$ $p_2 \text{ симптома} - \text{нет симптомов} < 0,001$ $p_3 \text{ симптома} - \text{нет симптомов} < 0,001$
	1	1,40 [1,143 – 1,723]	14	
	2	1,761 [1,585 – 2,023]	14	
	3	2,242 [1,430 – 2,66]	8	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

На 1 этапе связь между количеством ГС и Claudin-2 описывается коэффициентом корреляции r_s 0,314 ($p < 0,005$), уровнем I-FABP – r_s 0,537 ($p < 0,001$), на 2 этапе связь с концентрацией Claudin-2 отсутствовала (r_s -0,013, $p = 0,911$), уровнем I-FABP составила r_s 0,665 ($p < 0,001$) соответственно.

Симптомы нарушения толерантности к ЭН и уровень Claudin и I-FABP у детей 2 группы

Таблица 14 – Уровень Claudin-2 и I-FABP в зависимости от присутствия симптомов интолерантности к энтеральной нагрузке

Этап	Симптомы	n	Claudin-2, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p	I-FABP, нг/мл Me [Q ₁ – Q ₃]	p
1	нет	10	8,13 [6,547 – 13,091]	0,971	1,002 [0,867 – 1,073]	0,002*
	есть	25	7,935 [6,431 – 13,878]		1,312 [1,102 – 1,972]	
2	нет	12	7,073 [6,096 – 8,642]	0,237	0,957 [0,587 – 1,26]	0,004*
	есть	23	9,124 [5,806 – 14,761]		1,654 [1,152 – 1,933]	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Во 2 группе на 1 и 2 этапе исследования не установлены статистически значимые различия уровня Claudin-2 в зависимости от наличия ГС (табл.14), также

и в зависимости от количества ГС: на 1 ($p=0,719$) и 2 этапе ($p=0,620$). Отмечено статистически значимое повышение уровня I-FABP на 1 и 2 этапах при наличии у детей ГС (табл. 14), установлены статистически значимые различия в зависимости от количества ГС (табл. 15). Установлены прямые корреляционные связи I-FABP и количества ГС: на 1 этапе – $r_s0,659$, $p<0,001$; на 2 – $r_s0,629$, $p<0,001$, для Claudin-2 статистически значимые связи с количеством ГС на всех этапах отсутствовали.

Таблица 15 – Уровень I-FABP у детей 2 группы в зависимости от количества ГС

Показатель / этап	Кол-во симптомов	Me [$Q_1 - Q_3$]	n	p
I-FABP, нг/мл 1 этап	нет	1,002 [0,867 – 1,073]	10	0,002* p_2 симптома – нет симптомов = 0,011 p_3 симптома – нет симптомов = 0,008
	1	1,134 [1,084 – 1,442]	15	
	2	1,848 [1,415 – 2,182]	6	
	3	3,002 [2,235 – 3,537]	4	
I-FABP, нг/мл 2 этап	нет	0,957 [0,587 – 1,26]	12	0,002* p_2 симптома – нет симптомов = 0,043* p_3 симптома – нет симптомов = 0,005*
	1	1,456 [0,926 – 1,751]	12	
	2	1,627 [1,496 – 1,942]	8	
	3	2,217 [2,20 – 3,609]	3	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

По нашему мнению, выявленные нарушения носят физиолого-динамический характер, обосновываемый тем, что дисбаланс кишечной проницаемости приводит к низкоинтенсивному воспалению, нарушению моторики ЖКТ, что является субстратом для появления ГС – проявления функциональных нарушений ЖКТ у условно здоровых новорожденных, включенных в исследование.

НС и маркеры кишечной проницаемости новорожденных с различным ГВ в первые месяцы жизни

Оценка базовых показателей НС при рождении приведена в таблице 16.

Таблица 16 – Оценка базовых показателей НС при рождении у детей 1 и 2 группы

Категории	1 группа абс.,(%)	2 группа абс.,(%)	p
Соответствует ГВ	47 (58,8)	23 (65,7)	0,804
Маловесный для ГВ	5 (6,2)	1 (2,9)	
Малый размер плода для ГВ	1 (1,2)	1 (2,9)	
Недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или маленьком для ГВ	8 (10,0)	4 (11,4)	
Крупные для срока дети	19 (23,8)	6 (17,1)	

В 1 группе медиана центильной оценки длины тела при рождении составила 90,48 [79,37 – 99,57], массы тела - 69,30 [38,74 – 88,65], окружности головы 80,04 [53,36 – 92,44], массо-ростового отношения 29,8 [13,8 – 56,3]; во 2 группе 79,95 [70,69 – 88,52], 62,85 [45,61 – 75,54], 64,39 [21,30 – 85,78], 28,8 [21,6 – 50,45] соответственно. Доля детей с физическим развитием несоответствующем ГВ сопоставима в группах и с признаками недостаточности питания не превышала 20%. Максимальная убыль массы тела (МУМТ) в 1 группе составила 5,95 [2,48-

9,03]%, во 2 группе – 6,8 [3,6-9,7]%, $p=0,267$. Патологическая убыль массы тела (ПУМТ) в 1 группе отмечена у 20 (25,0%) детей, во 2 группе – у 13 (37,1%), $p=0,185$.

Проведена оценка показателей НС второй линии. Частота анемии в первые 10 дней жизни в 1 группе составила 11,25% ($n=9$), во 2 группе 37,1% ($n=13$), $p<0,001$, гипопроотеинемии 2,5% ($n=2$) и 31,4% ($n=11$), ($p<0,001$), гипокальцемии 13,8 ($n=11$) и 17,1% ($n=6$), $p=0,638$ соответственно. Таким образом, нарушения НС, связанные с недостаточностью питания, чаще отмечены у недоношенных и проявлялись высокой частотой анемии, гипопроотеинемии, частота нарушений базовых показателей нутритивного статуса и гипокальцемии сопоставима в группах.

При второй оценке базовых показателей НС средние значения z-score сопоставимы в группах: в 1 группе медиана Z-score длины тела составила 1,95 [1,02 – 2,62], массы тела – 0,71 [0,14 – 1,19], окружности головы – 0,22 [-0,44 – 0,87]; во 2 группе 1,41 [1,01 – 2,45], 0,33 [-0,11 – 0,7], 0,37[-0,80 – 1,07] соответственно. Длину тела выше +2 z-score имели 47,5% ($n=38$) детей 1 группы и 40% ($n=14$) 2 группы, от +1 до +2 z-score 26,2% ($n=21$) и 25,7% ($n=9$), от +1 до -1 z-score 26,2% ($n=21$) и 31,4% ($n=11$), от -1 до -2 z-score 0 и 2,9% ($n=1$) соответственно. Масса тела от -1 до +1 z-score отмечена у 67,5% ($n=54$) детей 1 группы и у 74,3% ($n=26$) – 2 группы, от +1 до +2 z-score у 26,2% ($n=21$) и 8,6% ($n=3$), выше +2 z-score 5,0% ($n=4$) и 8,6% ($n=3$) соответственно. Во 2 группе масса тела от -1 z-score до -2 z-score отмечена у 8,6% ($n=3$) детей против 1,2% ($n=1$) в 1 группе, в обеих группах не было детей массой тела менее -2 z-score. У 68,8% ($n=55$) детей 1 и 51,4% ($n=18$) 2 группы окружность головы соответствовала от +1 z-score до -1 z-score; от +1 до +2 z-score – 18,8% ($n=15$) и 28,6% ($n=10$); от -1 до -2 z-score – 11,2% ($n=9$) и 17,1% ($n=6$) соответственно. Значительные отклонения окружности головы от средних значений зарегистрированы у 2,9% ($n=1$) недоношенных (выше +2 z-score), у 1,2% ($n=1$) доношенных (ниже -2 z-score). Оценку ИМТ меньше -2 z-score имели 3,8% ($n=3$) детей 1 группы, от -1 до -2 z-score – 28,7% ($n=23$), от +1 до -1 z-score 66,2% ($n=53$), от +1 до +2 z-score – 1,2% ($n=1$). Таким образом, на втором этапе исследования, состояния связанные с недостаточностью питания, отмечены менее чем в 10%, несколько чаще встречались во 2 группе. В исследуемой когорте чаще встречалась длина тела «высокая» или «выше средней», выраженной задержки постнатального роста не отмечено ни у одного ребенка.

Уровень изучаемых биомолекул у новорожденных в зависимости от показателей НС исследован внутри групп. Дети с заключениями о физическом развитии после рождения маловесный для ГВ (P05.0), малый размер плода для ГВ (P05.1) и недостаточность питания плода без упоминания о «маловесном» или маленьком для ГВ (P05.2) объединены в одну группу, две другие группы составили дети с показателями физического развития соответствующими ГВ и крупными к сроку гестации. Установлено отсутствие статистически значимых различий в

концентрации I-FABP в зависимости от заключения о физическом развитии при рождении в обеих группах исследования, в 1 группе установлены статистически значимые различия для Claudin-2 ($p=0,014$), пост-хок анализ показал, что у детей крупных к сроку по сравнению с новорожденными, соответствующими сроку гестации, содержание Claudin-2 выше ($p=0,030$). У детей 1 группы, имеющих ПУМТ, отмечено более низкое значение Claudin-2 на 1 этапе ($p=0,024$). В 1 группе отмечена слабая обратная связь Claudin-2 на 1 этапе и убыли массы тела ($r_s -0,283$, $p=0,011$), для I-FABP ($p=0,085$) таких закономерностей не выявлено. Во 2 группе установлено отсутствие статистически значимых различий маркеров кишечной проницаемости в зависимости от ПУМТ, убыль массы тела не коррелировала со значениями I-FABP и Claudin-2. Установлено отсутствие статистически значимых корреляционных связей между значениями показателей НС второй линии и содержанием Claudin-2 и I-FABP в первые 10 дней жизни. При оценке концентрации Claudin-2 и I-FABP на 2 этапе у детей обеих групп с различной оценкой базовых показателей НС статистически значимые различия отсутствовали.

Программа для ЭВМ для интерпретации и оценки уровня Claudin-2 и I-FABP

Разработана программа для ЭВМ «Интерпретация и прогноз динамики маркеров кишечной проницаемости у новорожденных», облегчающая оценку значений Claudin-2 и I-FABP у конкретного пациента в зависимости от клинического статуса и постнатального возраста ребенка, что может способствовать накоплению информации об изучаемых биомаркерах и приблизит их внедрение в широкую практику. Наиболее выраженное влияние на уровень Claudin-2 оказывает ГВ, что послужило основанием для выбора данного показателя как предиктора для построения регрессионной модели прогноза уровня Claudin-2. На уровень I-FABP максимальное влияние оказывали ГС (вздутие живота, срыгивание, слизь в стуле), что послужило основанием для выбора данных показателей как предикторов для построения модели прогноза уровня I-FABP.

ВЫВОДЫ

1. В первые 10 дней жизни уровень Claudin-2 у недоношенных новорожденных составил 8,124 [6,448 - 13,676] нг/мл, у доношенных 1,508 [1,004 - 4,33] нг/мл, $p<0,001$. По мере постнатального роста у доношенных отмечается возрастание Claudin-2 (4,302 [3,188 - 5,776] нг/мл), у недоношенных концентрация Claudin-2 существенно не менялась 7,991 [6,055 - 12,36] нг/мл. В первые 10 дней жизни уровень I-FABP у недоношенных составил 1,134 [1,05 - 1,614] нг/мл, доношенных – 1,13 [0,796 - 1,911] нг/мл, по мере роста детей концентрация I-FABP не менялась и составила в группах 1,393 [0,947 - 1,857] нг/мл, 1,122 [0,859 - 1,628] нг/мл соответственно.

2. Установлено влияние гестационного возраста на концентрацию Claudin-2 в сыворотке крови у детей в первые месяцы жизни, характеризующееся наличием заметной обратной корреляционной связи ($r_s = -0,507$, $p < 0,001$) в первые 10 дней после рождения и уменьшением её в возрасте 1-1,5 месяца жизни до умеренной ($r_s = -0,342$, ($p < 0,001$). Влияние гестационного возраста на уровень I-FABP в сыворотке крови в первые 10 дней и 1-1,5 месяца не установлено ($r_s = -0,176$, $p = 0,059$; $r_s = -0,098$, $p = 0,299$). Искусственное вскармливание и назначение антибактериальных препаратов не оказывали влияние на содержание Claudin-2 и I-FABP.

3. Гастроэнтерологические симптомы (метеоризм, срыгивание, слизь в стуле) в первые 10 дней жизни чаще отмечаются у недоношенных новорожденных по сравнению с доношенными (71,4% vs 51,25% $p = 0,045$). По мере роста детей частота симптомов уменьшается, но выявленная тенденция сохраняется (65,7% vs 45,0%, $p = 0,041$). Конкретные гастроэнтерологические нарушения одинаково часто встречались у пациентов обеих групп и не зависели от характера вскармливания.

4. У доношенных и недоношенных детей установлена связь наличия симптомов нарушения ЖКТ с повышением I-FABP в сыворотке крови, характеризующаяся заметной прямой корреляционной связью как в первые 10 дней жизни ($r_{s1\text{группа}} 0,537$ ($p < 0,001$); $r_{s2\text{группа}} 0,659$ ($p < 0,001$), так и в 1-1,5 месяца ($r_{s1\text{группа}} 0,665$ ($p < 0,001$), $r_{s2\text{группа}} 0,629$ ($p < 0,001$). Связь содержания Claudin-2 в сыворотке крови с гастроэнтерологическими нарушениями установлена только у доношенных детей в первые 10 суток жизни ($r_{s1\text{группа}} 0,314$, $p < 0,005$).

5. При оценке базовых показателей нутритивного статуса установлено, что доля младенцев с признаками недостаточности питания при рождении сопоставима в группах и не превышает 20%, при втором обследовании составила менее 10%. Установлена большая частота анемии ($p < 0,001$), гипопротеинемии ($p < 0,001$) у преждевременно рожденных детей в первые 10 суток жизни. У детей обеих групп не отмечено статистически значимых различий в концентрациях Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови в зависимости от состояния нутритивного статуса.

6. Разработанная программа «Интерпретация и прогноз динамики маркеров кишечной проницаемости у новорожденных» (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ RU2024691353 от 20.12.2024) позволяет с учетом гестационного и постнатального возраста, а также клинического статуса ребенка, проводить оценку концентрации Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки степени гестационной зрелости кишечного барьера у новорожденных детей целесообразно учитывать значения Claudin-2 в сыворотке крови.

2.Дополнительную информацию о степени переносимости энтеральной нагрузки у детей первых месяцев жизни дает определение уровня I-FABP в сыворотке крови, что может быть полезным при принятии решения в сложных клинических ситуациях.

3.Разработанная программа для ЭВМ «Интерпретация и прогноз динамики маркеров кишечной проницаемости у новорожденных» может быть рекомендована в качестве ассистента для оценки маркеров кишечной проницаемости Claudin-2 и I-FABP.

4. Установленные клиничко-анамнестические связи концентрации маркеров кишечной проницаемости Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови у детей с гестационным возрастом 33-41 неделя позволяют персонифицировать стратегии энтерального вскармливания на основании функционального состояния кишечного барьера, что может улучшить исходы выхаживания недоношенных и маловесных новорожденных.

5.Созданная по результатам исследования база данных «Взаимосвязь срока гестации при родоразрешении с гастроэнтерологической симптоматикой и нутритивным статусом в неонатальном периоде» может быть использована для создания единого регистра пациентов, входящих в группу риска по возникновению заболеваний, связанных с нарушением проницаемости тонкой кишки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективными могут быть исследования диагностической значимости проницаемости тонкой кишки у детей с различной соматической патологией, определение референтных значений Claudin-2 и I-FABP в различных возрастных группах, долгосрочная оценка проницаемости тонкой кишки у недоношенных и ее роли в нервно-психическом развитии детей 1 года жизни. Остаются перспективным исследования значения маркеров проницаемости тонкой кишки при НЭК

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Бавыкина И. А. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике некротизирующего энтероколита у детей / И. А. Бавыкина, А. А. Бердников // Лечащий врач. – 2020. – № 9. – С. 31-33.

2. Бердников А. А. Состояние слизистой оболочки тонкой кишки у недоношенных детей / А. А. Бердников, И. А. Бавыкина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – № 90. – С. 76-82.

3. Бердников А. А. Значение клаудина-2 в диагностике некротизирующего энтероколита у детей (краткий обзор) / А. А. Бердников, И. А. Бавыкина // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Том 29, № 4. – С. 65-68.

4. База данных № RU 2024623425 Российская Федерация. Взаимосвязь срока гестации при родоразрешении с гастроэнтерологической симптоматикой и нутритивным статусом в неонатальном периоде ; заявл. 25.07.2024 ; опубл.

06.08.2024 / Бердников А. А., Бавыкина И. А., Савченко А. П. ; правообладатель Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко.

5. Бердников А. А. Физическое развитие новорождённых детей города Воронежа / А. А. Бердников, И. А. Бавыкина, В. С. Леднева // Вопросы современной педиатрии. Платоновская осень : сборник трудов научно-практической конференции (18.11.2024 ; Воронеж). – Воронеж, 2024. – С. 14-17.

6. Бердников А. А. Лабораторные показатели нутритивного статуса новорождённых детей г. Воронежа / А. А. Бердников, И. А. Бавыкина // Сборник трудов научно-практической конференции молодых ученых «Рубежи научных исследований: опыт и инновации». Воронеж, 2024. С. 2-8.

7. Динамика уровня белка плотных контактов энтероцитов claudin-2 у детей первых месяцев жизни / И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, А. А. Звягин, А. В. Кубышкина, Л. Н. Антакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2024. – Том 69, № 6. – С. 59-65.

8. Программа для ЭВМ № 2024691353 Российская Федерация Интерпретация и прогноз динамики маркеров кишечной проницаемости у новорожденных : № 2024691098 ; заявл. 09.12.2024; опубл. 20.12.2024 / Бавыкина И. А., Кубышкина А. В., Бердников А. А. ; правообладатель Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко.

9. Бердников А. А. Влияние перинатальных факторов на характер вскармливания новорождённых / А. А. Бердников // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2024. – Том 25, № 3 (97). – С. 60-64.

10. Бавыкина И. А. Возможности интестинального белка, связывающего жирные кислоты в оценке степени преносимости энтеральной нагрузки у новорожденных различного гестационного возраста / И. А. Бавыкина, А. А. Бердников, А. А. Звягин, А. В. Кубышкина, С. В. Баранников // Кубанский научный медицинский вестник. – 2025. – № 1. – С. 39-51.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АТ – антибактериальная терапия

ГВ – гестационный возраст

ГрВ – грудное вскармливание

ГС – гастроинтестинальные симптомы

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

НС – нутритивный статус

ПМВ – постменструальный возраст

ПУМТ – патологическая убыль массы тела

ЭН – энтеральная нагрузка

МУМТ – максимальная убыль массы тела