

# Интер-альфа ингибиторные белки как предиктор некротизирующего энтероколита у новорожденных

С. А. Эльменеза\*, Н. М. Арафат, И. М. Эль-Багури, А. Габер

Медицинский факультет, Университет Аль-Азхар  
Египет, 11751, Каир, г. Наср, ул. Юссефа Аббаса, 383С+QMC

**Для цитирования:** С. А. Эльменеза, Н. М. Арафат, И. М. Эль-Багури, А. Габер. Интер-альфа ингибиторные белки как предиктор некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (2): 33–39. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-2-2304> [На русск. и англ.]

\*Адрес для корреспонденции: С. А. Эльменеза (Safaa A. ELMeneza), safaa5@hotmail.com

## Резюме

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — острое заболевание многофакторного генеза с неблагоприятным прогнозом. Интер-альфа ингибиторный белок относится к ингибиторам сериновых протеаз, которые участвуют во многих процессах в норме и патологии.

**Цель.** Оценка роли интер-альфа ингибиторного белка в прогнозе и повышении точности диагностики НЭК у новорожденных с неспецифическими абдоминальными и кишечными проявлениями.

**Материалы и методы.** В проспективное, продольное исследование включили 80 новорожденных детей с неспецифическими абдоминальными симптомами, которых разделили на две группы. В группу А включили детей с НЭК II или III стадии в соответствии с модифицированными критериями Белла. В группу В вошли новорожденные без НЭК. Содержание интер-альфа ингибиторного белка в сыворотке определяли методом ИФА.

**Результаты.** В группе с НЭК средняя концентрация интер-альфа ингибиторного белка составила 9,38 мг/л, что было значительно ниже, чем в группе без НЭК (44,40 мг/л). Содержание интер-альфа ингибиторного белка у новорожденных было ниже на стадии IA НЭК, чем на стадии IIIB ( $p < 0,01$ ). Его концентрация была снижена у недоношенных и доношенных новорожденных с чувствительностью 98% и специфичностью 96%, с точкой отсечения  $< 19,42$  и  $< 19,96$  мг/л, соответственно. Для пациентов с летальным исходом точка отсечения составила  $> 13,29$  мг/л, с чувствительностью 53,33% и специфичностью 92,31%.

**Заключение.** Содержание интер-альфа ингибиторного белка снижается как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных с НЭК, в связи с чем контроль этого показателя позволяет улучшить точность диагностики данного заболевания. Показатель ассоциирован с тяжестью заболевания и может применяться для прогноза летального исхода.

**Ключевые слова:** некротизирующий энтероколит; новорожденные; хирургическая неонатальная неотложная помощь; недоношенные дети; интер-альфа-ингибиторный белок

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Какие-либо финансовые или нематериальные выгоды от любой стороны, прямо или косвенно связанной с темой данной статьи, не были получены на момент публикации и не планируются в будущем.

## Inter-Alpha Inhibitor Proteins as a Predictor of Necrotizing Enterocolitis in Newborn Infants

Safaa A. ELMeneza\*, Neveen M. Arafat, Iman M. El-Bagoury, Amal Gaber

Faculty of Medicine for Girls, AL-Azhar University  
383C+QMC Youssef Abbas Str., Nasr city, 11751 Cairo, Egypt

## Summary

Necrotizing enterocolitis is a devastating emergency, multifactorial disease. Inter-alpha inhibitor proteins are serine protease inhibitors involved in many physiological and pathological activities.

**Aim:** this study was designed in order to assess the value of inter-alpha inhibitor proteins in predicting and improving accuracy of diagnosis of NEC in newborn infants with non- precise abdominal and intestinal manifestations.

**Materials and Methods.** This study was prospective longitudinal research that included 80 newborn infants presented with non-specific abdominal manifestations. Infants were divided into two groups. Group A; infants who developed necrotizing enterocolitis, they had stage II or III necrotizing enterocolitis according to modified Bell's criteria. Group B; included infants who did not develop necrotizing enterocolitis. Serum inter alpha inhibitor proteins level was measured by ELISA.

**Results.** In necrotizing enterocolitis group, the median inter-alpha inhibitor protein level was (9.38 mg/L), this was significantly lower than non- necrotizing enterocolitis group (44.40 mg/L),  $P < 0.01$ . Inter-alpha inhibitor protein was reduced in stage IA than stage IIIB. Inter-alpha inhibitor protein values were decreased in

preterm and full term infants with sensitivity of 98 % and specificity of 96% at cutoff <19.42 and <19.96 mg/L. The cut off in non-survival cases was >13.29 mg/L with sensitivity of 53.33 % and specificity of 92.31%.

**Conclusion.** Inter-alpha inhibitor protein levels were reduced in full term and preterm infants with necrotizing enterocolitis, consequently it may improve diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborn infants. It has prognostic value and correlate with severity of necrotizing enterocolitis. It might predict non-survival cases.

**Keywords:** *necrotizing enterocolitis; newborn infants; inter-alpha inhibitor proteins; surgical neonatal emergencies; newborn infants; preterm infants*

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. There are no financial or nonfinancial benefits have been received or will be received from any party related directly or indirectly to the subject of this article.

Read the full-text English version at [www.reanimatology.com](http://www.reanimatology.com)

## Введение

Некротизирующий энтероколит (НЭК) — это многофакторное заболевание со стремительным течением, начинающееся обычно без каких-либо предвестников [1]. Диагностика НЭК может быть затруднена, поскольку его клинические проявления бывают неспецифическими, особенно у новорожденных с непереносимостью кормления и неопределенной абдоминальной симптоматикой, вне зависимости от степени доношенности. При подозрении на НЭК ограничивают энтеральное питание по крайней мере на 3 дня. Большое значение для подтверждения диагноза и определения степени тяжести НЭК имеют биомаркеры. Ранняя диагностика способствует своевременному началу лечения, повышает его безопасность и улучшает исходы у новорожденных с подозрением на НЭК, а также предотвращает неоправданное прекращение энтерального питания, назначение парентерального питания и антибиотиков, особенно в развивающихся странах с ограниченными ресурсами [2].

Молекулы интер-альфа ингибиторных белков (ИАИБ) относятся к системе врожденного иммунитета и играют важную роль во время воспаления. Они обладают уникальным иммуномодулирующим действием, снижая концентрацию ФНО- $\alpha$  при системном воспалении и повышая концентрацию противовоспалительного ИЛ-10 при сепсисе у новорожденных крыс [3–5], однако их роль в диагностике НЭК подтверждается лишь несколькими исследованиями.

Исследование касалось оценки возможности использования ИАИБ для прогноза и повышения точности диагностики НЭК у новорожденных с неспецифическими абдоминальными и кишечными проявлениями.

## Материал и методы

В проспективное, продольное исследование включили 80 новорожденных, поступивших в отделение интенсивной терапии.

**Разрешение этического комитета.** Протокол исследования был одобрен комитетом по этике педиатрического медицинского факультета Университета Аль-Азхар (протокол 202010422 от 06.10.2020).

Информированное согласие получили от родителей после объяснения цели исследования. Цель и

этапы исследования обсудили с родителями. Обеспечили конфиденциальность всех данных. Исследователи в доступной форме объяснили родителям суть исследования и его возможную пользу. Дополнительные риски/болезненные ощущения или инвазивные процедуры отсутствовали, поскольку дополнительные исследования проводили в рамках стандартного обследования. Родителей информировали о возможности отказа от исследования в любой момент.

К критериям включения относили наличие у новорожденных неспецифических абдоминальных и кишечных проявлений в виде непереносимости кормления, повышенного количества желудочного аспирата, вздутия живота и его болезненности при пальпации.

Критерии исключения: врожденные аномалии и клинические проявления врожденных нарушений метаболизма.

По результатам исследований новорожденных разделили на две группы. Группа А включала детей, у которых развился НЭК, группа Б — новорожденных без НЭК. Для оценки стадий НЭК использовали модифицированные критерии стадийности Белла [6].

У всех новорожденных собирали полный пре- и перинатальный анамнез, выполнили тщательный клинический осмотр, инструментальные и лабораторные исследования, включая определение сыровоточного уровня интер-альфа ингибиторного белка на момент поступления.

ИАИБ в плазме измеряли количественно с помощью конкурентного иммуноферментного анализа с моноклональными антителами против человеческого ИАИБ.

У всех новорожденных обращали внимание на увеличение объема живота, болезненность при пальпации или гиперемии кожи живота, отсутствие кишечных шумов, а также количество и цвет содержимого желудка. Оценивали признаки дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения, а также наличие нарушений системы гемостаза в виде ДВС-синдрома. Также оценивали нестабильность температуры тела, апноэ, брадикардию, вялость, гипотонию, наличие крови в рвотных массах или стуле. На выбор стратегии лечения влияли и такие лабораторные отклонения, как метаболический ацидоз и тромбоцитопения, а также данные инструментальных исследований.

Новорожденных, у которых выявляли НЭК, оценивали на предмет необходимости вентиляционной поддержки при частых апноэ или дыхательной не-

достаточности, а также потребности в применении вазопрессоров/инотропов, кроме того, им проводили консультацию хирурга.

**Статистический анализ.** Для сбора, ввода и анализа данных были использованы программы SPSS (Statistical Package for Social Science) в версии 20. Критерием статистической значимости считали значение  $p \leq 0,05$ .

Нормальность распределения параметров и описательные данные оценивали с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для измерения диагностического значения ИАИБ применяли ROC-кривую, отображающую чувствительность в зависимости от всех возможных значений точки отсечения между случаями и контролем.

В качестве точки отсечения выбирали значение на кривой, обеспечивающее наилучший баланс чувствительности и специфичности. Точка отсечения, соответствующая данным значениям чувствительности и специфичности, находилась ближе всего к точке (0,1) и позволила лучше всего дифференцировать НЭК от других заболеваний.

## Результаты

**Описательная статистика.** Исследуемая популяция включала 80 новорожденных детей. В тридцати случаях это были доношенные новорожденные, а в пятидесяти — недоношенные. В 28 случаях развился НЭК II и III стадии по

классификации Белла, у 52 пациентов были другие заболевания.

Значительных различий гестационного возраста, пола, способа родоразрешения и антропометрических показателей между новорожденными с НЭК и без него не выявили ( $p > 0,05$ ).

В группе НЭК 17 (60,7%) новорожденных были недоношенными и 11 (39,3%) — доношенными (табл. 1).

Частота вздутия живота в группах А и Б не различалась и составляла 82,1 и 73,1%, соответственно ( $p > 0,05$ ). Характер содержимого желудка может быть признаком развития НЭК. У всех пациентов в группе НЭК выявили изменения состава желудочного аспирата: в 92,86% случаев наблюдали содержимое кроваво-коричневого вида, а в 7,10% — примесь желчи (табл. 2).

### Результаты лабораторных исследований.

В группе НЭК средняя концентрация интер-альфа ингибиторного белка составила 9,38 мг/л, что было значимо ниже, чем в группе без НЭК (44,40 мг/л) ( $p < 0,01$ ). Концентрация интер-альфа ингибиторного белка была ниже на стадии ПІВ заболевания, чем на стадии ІА (табл. 3, 4).

Общее число лейкоцитов в крови было значительно выше в группе НЭК ( $p < 0,001$ ),

**Таблица 1. Сравнительная характеристика групп новорожденных с НЭК и другими заболеваниями.**

| Показатель                                          | Значение показателя в группе |                  | Тест         |        |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|------------------|--------------|--------|
|                                                     | Без НЭК                      | С НЭК            | $\chi^2/t^*$ | $p$    |
| <b>Пол, n (%)</b>                                   |                              |                  |              |        |
| Мужской                                             | 30 (57,70)                   | 15 (53,60)       | 0,126        | 0,723  |
| Женский                                             | 22 (42,30)                   | 13 (46,40)       |              |        |
| <b>Гестационный возраст, нед</b>                    |                              |                  |              |        |
| Среднее $\pm$ СО                                    | 33,96 $\pm$ 3,85             | 34,39 $\pm$ 3,56 | -0,490*      | 0,625  |
| <b>Степень доношенности, n (%)</b>                  |                              |                  |              |        |
| Недоношенные                                        | 33 (63,5)                    | 17 (60,7)        | 0,059        | 0,809  |
| Доношенные                                          | 19 (36,5)                    | 11 (39,3)        |              |        |
| <b>Тип родоразрешения, n (%)</b>                    |                              |                  |              |        |
| Вагинальные роды                                    | 15 (28,8)                    | 8 (28,6)         | 0,001        | 0,979  |
| <b>Постнатальный возраст, дни, n (%)</b>            |                              |                  |              |        |
| Среднее $\pm$ СО                                    | 1,84 $\pm$ 1,45              | 1,82 $\pm$ 1,44  | 0,064*       | 0,949  |
| <b>Потомство от близкородственного брака, n (%)</b> |                              |                  |              |        |
| Нет                                                 | 41 (78,8)                    | 19 (67,9)        | 1,172        | 0,279  |
| Есть                                                | 11 (21,2)                    | 9 (32,1)         |              |        |
| <b>Исход, n (%)</b>                                 |                              |                  |              |        |
| Смерть                                              | 10 (19,2)                    | 18 (64,8)        | 16,24        | <0,001 |

Примечание. \* — тест Стьюдента; СО — стандартное отклонение.

**Таблица 2. Сравнительная характеристика данных абдоминального обследования у пациентов в исследуемых группах.**

| Показатель                             | Частота регистрации показателя в группе, n (%) |            | Тест     |        |
|----------------------------------------|------------------------------------------------|------------|----------|--------|
|                                        | Без НЭК                                        | С НЭК      | $\chi^2$ | $p$    |
| Увеличение живота                      | 38 (73,1)                                      | 23 (82,1)  | 0,826    | 0,363  |
| Болезненность при пальпации            | 14 (26,9)                                      | 5 (17,9)   |          |        |
| <b>Скрытая кровь в кале</b>            |                                                |            |          |        |
| Отрицательно                           | 47 (90,4)                                      | 0 (0,0)    | 21,945   | <0,001 |
| Положительно                           | 5 (9,6)                                        | 28 (100,0) |          |        |
| <b>Аспират желудочного содержимого</b> |                                                |            |          |        |
| С примесью крови                       | 2 (3,8)                                        | 26 (92,86) | 27,619   | <0,001 |
| С примесью желчи                       | 0 (0,0)                                        | 2 (7,14)   |          |        |
| Отрицательно                           | 50 (96,2)                                      | 0 (0,0)    |          |        |

Таблица 3. Сравнение групп по содержанию интер-альфа ингибиторного белка, *Me* [IQR].

| Группы                    | Концентрация интер-альфа ингибиторного белка, мг/л | Критерий Манна-Уитни |          |
|---------------------------|----------------------------------------------------|----------------------|----------|
|                           |                                                    | <i>U</i>             | <i>P</i> |
| Все случаи                |                                                    |                      |          |
| Без НЭК                   | 44,40 (28,8–62,02)                                 | –7,344               | <0,001   |
| С НЭК                     | 9,38 (4,45–14,64)                                  |                      |          |
| Недоношенные              |                                                    |                      |          |
| Без НЭК                   | 29,04 (13,04–57,73)                                | –5,745               | <0,001   |
| С НЭК                     | 7,75 (3,17–13,04)                                  |                      |          |
| Доношенные                |                                                    |                      |          |
| Без НЭК                   | 25,96 (15,33–44,38)                                | –4,497               | <0,001   |
| С НЭК                     | 13,52 (9,10–16,79)                                 |                      |          |
| Без НЭК                   |                                                    |                      |          |
| Недоношенные              | 29,04 (13,04–57,73)                                | –0,353               | 0,724    |
| Доношенные                | 25,96 (15,33–44,38)                                |                      |          |
| С НЭК                     |                                                    |                      |          |
| Недоношенные              | 7,75 (3,17–13,04)                                  | –1,717               | 0,086    |
| Доношенные                | 13,52 (9,10–16,79)                                 |                      |          |
| Исход                     |                                                    |                      |          |
| Все умершие               | 21,22 (13,73–47,92)                                | 1,242                | 0,214    |
| Все выжившие              | 34,32 (13,2–54,42)                                 |                      |          |
| Микробиологический анализ |                                                    |                      |          |
| Выявлен рост              | 21,54 (11,21–35,23)                                | –4,150               | <0,001   |
| Не выявлен рост           | 54,81 (44,38–67,90)                                |                      |          |

Таблица 4. Концентрация интер-альфа ингибиторного белка в зависимости от стадии НЭК, *Me* [IQR].

| Стадия | <i>n</i> | Концентрация интер-альфа ингибиторного белка, мг/л | Критерий Краскела–Уоллиса |          |
|--------|----------|----------------------------------------------------|---------------------------|----------|
|        |          |                                                    | <i>K</i>                  | <i>P</i> |
| IA     | 35       | 57,73 (44,38–67,9)                                 | 44,045                    | 0,001    |
| IB     | 17       | 25,1 (21,56–28,4)                                  |                           |          |
| IIA    | 6        | 17,98 (17,35–19,42)                                |                           |          |
| IIIB   | 10       | 13,07 (9,65–13,52)                                 |                           |          |
| IIIA   | 6        | 6,75 (4,5–7,75)                                    |                           |          |
| IIIB   | 6        | 1,03 (0,73–1,92)                                   |                           |          |

значимой разницы гемоглобина, количества эритроцитов или тромбоцитов выявлено не выявили.

Различий данных абдоминального осмотра между группами А и Б не обнаружили (табл. 2), ( $p>0,05$ ), при этом обнаружили значимые различия частоты выявления скрытой крови в кале и желудочном аспирате между двумя группами ( $p<0,001$ ).

Реакция на скрытую кровь была положительной у 38,5% пациентов группы НЭК и у 3,6% участников из группы Б ( $p<0,01$ , табл. 5, 6).

На рисунке с целью прогноза летальности в исследуемых группах показана точка отсечения для концентрации интер-альфа ингибиторного белка в зависимости от гестационного возраста.

### Обсуждение

НЭК относится к наиболее тяжелым желудочно-кишечным заболеваниям, возникающим у новорожденных детей. Летальность при данной болезни достигает 100% в наиболее тяжелых случаях, осложняющихся перфорацией, перитонитом и сепсисом. НЭК в основном поражает недоношенных, но встречается и у доношенных детей [7]. Точность диагностики заболевания повышается при использовании но-

вых маркеров, которые обладают различной ценностью [8, 9]. Интер-альфа ингибиторный белок (ИАИБ) — достаточно новый маркер с высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении неонатального сепсиса [10], но его роль в диагностике НЭК подтверждена лишь немногими исследованиями. Данное исследование спланировали с целью оценки значения ИАИБ для прогноза и повышения точности диагностики НЭК у новорожденных детей с неспецифическими абдоминальными и кишечными проявлениями.

60,7% новорожденных, у которых развился НЭК, были недоношенными, а 39,3% — доношенными. У недоношенных детей повышен риск развития НЭК вследствие незрелости слизистых, нарушений моторики и стаза желудочно-кишечного тракта, которые приводят к мальабсорбции, избыточному росту бактерий и микробному дисбиозу, что в свою очередь вызывает повреждение слизистой [11].

Средняя концентрация интер-альфа ингибиторного белка в группе с НЭК была значительно ниже (9,38 мг/л), чем в группе без НЭК (44,40 мг/л) ( $p<0,01$ ). Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенного исследования Н. Chaaban и соавт., показавших, что содержание ИАИБ у новорожденных с под-

Таблица 5. Сравнение гематологических показателей в исследуемых группах.

| Показатель              | Значение показателя |                   | Независимый критерий Стьюдента |          |
|-------------------------|---------------------|-------------------|--------------------------------|----------|
|                         | Без НЭК             | С НЭК             | <i>t</i>                       | <i>p</i> |
| Среднее $\pm$ СО        |                     |                   |                                |          |
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | 4,05 $\pm$ 1,00     | 4,08 $\pm$ 0,76   | -0,158                         | 0,875    |
| Тромбоциты, $10^9/л$    | 83,23 $\pm$ 34,89   | 81,68 $\pm$ 32,97 | 0,194                          | 0,847    |
| Гемоглобин, г/дл)       | 14,19 $\pm$ 3,09    | 14,15 $\pm$ 3,36  | 0,059                          | 0,953    |
| Критерий Манна-Уитни    |                     |                   |                                |          |
| <i>Me</i> [IQR]         |                     |                   | <i>Z</i>                       | <i>p</i> |
| Лейкоциты, $10^9/л$     | 19,25 (12,15–27,5)  | 31,2 (21,8–66,5)  | -3,657                         | <0,001   |
| Лимфоциты, %            | 28,45 (14,5–46,1)   | 25,55 (15–35,8)   | -0,042                         | 0,967    |
| Моноциты, %             | 4,3 (1,8–10,6)      | 10,45 (6,75–13,2) | -1,825                         | 0,068    |
| Эозинофилы, %           | 0 (0–0)             | 0 (0–0)           | -0,126                         | 0,900    |

Примечание. СО — стандартное отклонение.

Таблица 6. Сравнение результатов микробиологических анализов в исследуемых группах.

| Микробиологический анализ | Частота регистрации, <i>n</i> (%) |           | Критерий $\chi^2$ |          |
|---------------------------|-----------------------------------|-----------|-------------------|----------|
|                           | С НЭК                             | Без НЭК   | $\chi^2$          | <i>p</i> |
| Отсутствие роста          | 32 (61,5)                         | 27 (96,4) | 11,444            | 0,001    |
| Рост микроорганизмов      | 20 (38,5)                         | 1 (3,6)   |                   |          |

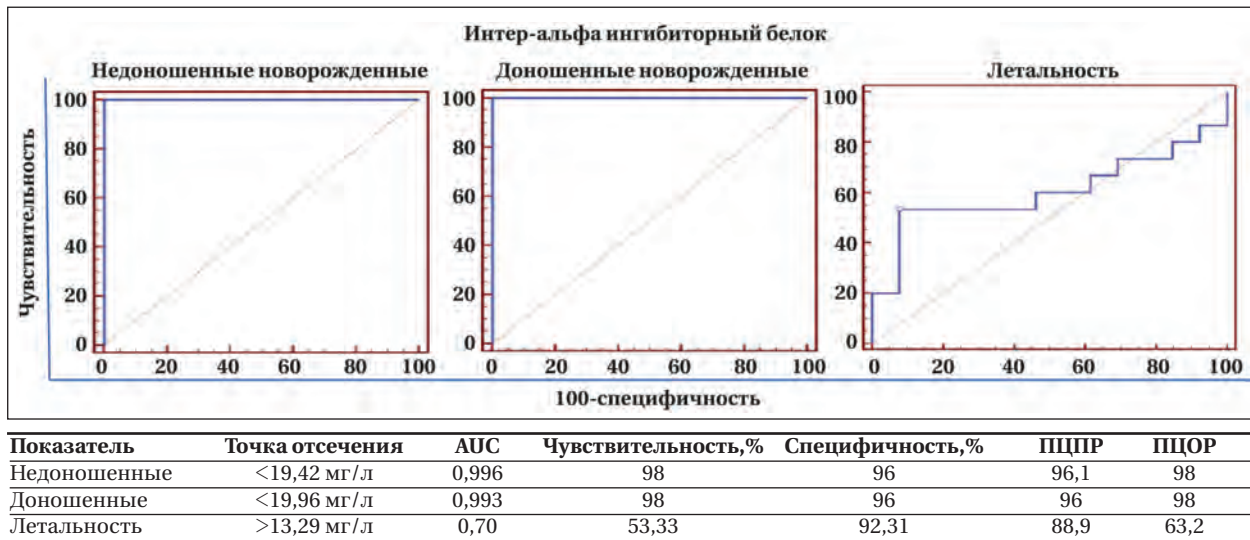


Рисунок. Кривая ROC для концентрации интер-альфа ингибиторного белка.

Примечание. ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата; AUC (area under curve) — площадь под кривой.

твержденным НЭК было значительно ниже, чем в контрольной группе [12], и с выводами исследования В. А. Shah и соавт. согласно которым ИАИБ был значительно ниже у новорожденных с НЭК по сравнению с детьми со спонтанной перфорацией кишечника и соответствующими контрольными группами. Диагностическая точность для ИАИБ при НЭК была выше, чем для С-реактивного белка [13].

Анализ средних значений ИАИБ в зависимости от гестационного возраста показал, что данный показатель позволяет прогнозировать НЭК как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных. Его средние значения были ниже у новорожденных с НЭК вне зависимости от степени доношенности, чем у детей без НЭК ( $p < 0,01$ ). Кроме того, значимых различий ИАИБ между доношенными и недоношенными

новорожденными с НЭК не наблюдали. Точка отсечения для диагностики НЭК составляла  $<19,42$  мг/л у недоношенных новорожденных и  $<19,96$  мг/л у доношенных детей. Чувствительность составила 98%, а специфичность — 96% у всех категорий новорожденных. Приведенные данные показали, что ИАИБ можно использовать для прогноза наличия НЭК у новорожденных с разной степенью доношенности с абдоминальными клиническими проявлениями неясного генеза. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором показана точка отсечения как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных.

Низкие значения ИАИБ у больных НЭК могут объясняться уменьшением синтеза данного вещества, которое считается отрицательным острофазовым показателем [14] (снижается

при уменьшении выраженности воспаления). Кроме того, ИАИБ легко подвергается протеолизу многочисленными протеазами, участвующими в воспалении, в частности, плазмином, тромбином и калликреином. Плазменный ИАИБ особенно чувствителен к расщеплению нейтрофильной эластазой, а легкоцепочечный белок бикунин, высвобождаемый при разрушении ИАИБ, оказывает ингибирующее действие на сериновые протеазы [15].

Выявили связь между ИАИБ и тяжестью НЭК, поскольку концентрация ИАИБ была ниже у новорожденных со стадией ШВ, чем у детей со стадией IA, при этом наблюдали значительное снижение ИАИБ у новорожденных с асцитом и пневмоперитонеумом. При тяжелом сепсисе происходят значительное потребление системного ИАИБ и повышение секреции эластазы, которая разрушает ИАИБ [16]. Биосинтез ИАИБ в печени также уменьшается при выраженном воспалении, например, на поздних стадиях НЭК.

Также обнаружили значительное снижение ИАИБ при положительной гемокультуре по сравнению с отрицательным результатом «посева» крови, что не согласуется с результатами более раннего исследования [12]. Имеются данные о том, что защитный эффект ИАИБ может быть обусловлен его действием в качестве мощного ингибитора фурина — эндогенной сериновой эндопротеазы, связанной с клеточной мембраной, которая играет роль в неполной инициации протеолиза бактериальных токсинов [17].

Кроме того, показатели ИАИБ были незначимо снижены у новорожденных, которые впоследствии умерли. Точка отсечения в отношении летального исхода составила  $>13,29$  мг/л с чувствительностью 53,33% и специфичностью 92,31%. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором рассматриваются различия концентраций ИАИБ у детей с НЭК с благоприятным и неблагоприятным исходами. Показано, что у взрослых с сепсисом показатели содержания ИАИБ обратно пропорциональны летальности, а отсутствие восстановления ИАИБ в динамике связано с неблагоприятным исходом при сепсисе [18].

Недостаток точных клинических и лабораторных данных затрудняет раннюю диагностику НЭК и может приводить к гипердиагно-

стике с последующим агрессивным лечением. Типичные клинические диагностические признаки НЭК проявляются не сразу, а ранние проявления (например, непереносимость кормления) неспецифичны и могут быть обусловлены недоношенностью или другим заболеванием, например, сепсисом. Каких-либо конкретных и однозначных лабораторных тестов для диагностики НЭК не существует, а наблюдаемые изменения количества лейкоцитов или тромбоцитов могут быть обусловлены инфекцией. На ранних этапах данные инструментальных исследований могут быть нормальными или соответствовать незначительной кишечной непроходимости в виде неподвижных расширенных петель кишечника. Для подтверждения диагноза нередко требуются повторные исследования, которые нежелательны вследствие повышенного риска воздействия рентгеновского излучения. Признаком выраженного НЭК может быть наличие воздуха вне просвета кишечника или кишечный пневматоз. Определение ИАИБ может быть включено в список диагностических методов при НЭК благодаря высокой чувствительности, специфичности и предсказательной ценности.

Исследование биомаркеров позволяет расширить наши представления о патогенезе НЭК и, следовательно, улучшить раннюю диагностику и лечение этого заболевания [19]. В последнее время возрастает роль протеомных и метаболомных исследований, однако они требуют больших затрат и проведения междисциплинарных исследований с привлечением специалистов различного профиля [20].

## Заключение

У новорожденных с НЭК и разной степенью доношенности отмечается снижение концентрации интер-альфа ингибиторного белка, в связи с чем использование данного показателя в качестве потенциального маркера может улучшить диагностику НЭК у новорожденных с неспецифическими симптомами заболеваний брюшной полости. Интер-альфа ингибиторный белок имеет прогностическое значение, его содержание связано с тяжестью НЭК и может использоваться для предсказания неблагоприятного исхода.

## Литература

1. Yee W.H., Soraisham A.S., Shah V.S., Aziz K., Yoon W., Lee S.K. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129 (2): e298–e304. DOI: 10.1542/peds.2011-2022. PMID: 22271701.
2. ELMeneza S. Egyptian neonatal safety standards; 2014. ENSTN/Editor: ENSTN/ISBN: 14851 Available from [https://www.researchgate.net/publication/322831357\\_Egyptian\\_Neonatal\\_Safety\\_Standards](https://www.researchgate.net/publication/322831357_Egyptian_Neonatal_Safety_Standards) [accessed 15 January 2023].
3. Lim Y.P., Bendelja K., Opal S.M., Siryaporn E., Hixson D.C., Palardy J.E. Correlation between mortality and the levels of inter-alpha inhibitors in the plasma of patients with severe sepsis. *J Infect Dis*. 2003; 188 (6): 919–926. DOI: 10.1086/377642. PMID: 12964125.
4. Kingsmore S.F., Kennedy N., Halliday H.L., Van Velkinburgh J.C., Zhong S., Gabriel V., Grant J., Beavis W.D., Tchernev V.T., Perlee L., Lejnine S., Grimwade B., Sorette M., Edgar J.D.M. Identification of diagnostic biomarkers for infection in premature neonates. *Mol Cell Proteomics* 2008;

- 7 (10): 1863–1875. DOI: 10.1074/mcp.M800175-MCP200. PMID: 18622029.
5. Singh K., Zhang L.X., Bendelja K., Heath R., Murphy S., Sharma S., Padbury J. F., Lim, Y.-P. Inter-alpha inhibitor protein administration improves survival from neonatal sepsis in mice. *Pediatr Res.* 2010; 68 (3): 242–247. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181e9fd0. PMID: 20520583.
6. Walsh M.C., Kliegman R.M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33 (1): 179–201. DOI: 10.1016/s0031-3955 (16)34975-6. PMID: 3081865.
7. Ginglen J.G., Butki N. Necrotizing enterocolitis. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30020729. Bookshelf ID: NBK5133. Available from: Necrotizing Enterocolitis — PubMed (nih.gov).
8. ELMeneza S., Okasha A., Abd El-Hafez M.A., Hussein N. Ischemia-modified albumin as a novel marker for diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborn infants. *J. Pediatr Neonat Individual Med.* 2021; 10 (2): e100205. DOI: 10.7363/100205.
9. Puddu M., Marcialis M.A., De Magistris A., Irmes R., Coni E., Mascia L., Fanos V. From the «old NEC» to the «new NECs». *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014; 3 (2): e030245. DOI: 10.7363/030245.
10. Chaaban H., Singh K., Huang J., Siryaporn E., Lim Y.-P., Padbury J.F. The role of inter-alpha inhibitor proteins in the diagnosis of neonatal sepsis. *J. Pediatr.* 2009; 154 (4): 620–622. e621. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.10.008. PMID: 19324226.
11. ELMeneza S., Amin W. Study of superior mesenteric blood velocity among normal and high risk newborn infants. *Hepato-Gastroenterology.* 1999; 46: SUPPL.II: 1480. [https://www.researchgate.net/publication/324686238\\_Study\\_of\\_superior\\_mesenteric\\_blood\\_velocity\\_among\\_normal\\_and\\_high\\_risk\\_newborn\\_infants](https://www.researchgate.net/publication/324686238_Study_of_superior_mesenteric_blood_velocity_among_normal_and_high_risk_newborn_infants); [accessed 15 January 2023].
12. Chaaban H., Shin M., Sirya E., Lim Y.-P., Caplan M., Padbury J.F. Inter-alpha inhibitor protein level in neonates predicts necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2010; 157 (5): 757–761. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.04.075. PMID: 20955849.
13. Shah B.A., Migliori A., Kurihara I., Sharma S., Lim Y.-P., Padbury J. Blood level of Inter-alpha inhibitor proteins distinguishes necrotizing enterocolitis from spontaneous intestinal perforation. *J Pediatr.* 2017; 180: 135–140.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.09.016. PMID: 27745748.
14. Daveau M., Rouet P., Scotte M., Faye L., Hiron M., Lebreton J.P., Salier J.P. Human inter-a-inhibitor family in inflammation: simultaneous synthesis of positive and negative acute-phase proteins. *Biochem. J.* 1993; 292 (Pt 2): 485–492. DOI: 10.1042/bj2920485. PMID: 7684902.
15. Hirose J., Ozawa T., Miura T., Isaji M., Nagao Y., Yamashiro K., Nii A., Kato K., Uemura A. Human neutrophil elastase degrades inter-alpha-trypsin inhibitor to liberate urinary trypsin inhibitor related proteins. *Biol Pharm Bull.* 1998; 21 (7): 651–656. doi: 10.1248/bpb.21.651. PMID: 9703243.
16. Balduyck M., Albani D., Jourdain M., Mizon C., Tournays A., Drobecq H., Fourrier F., Mizon J. Inflammation-induced systemic proteolysis of inter-alpha-inhibitor in plasma from patients with sepsis. *J Lab Clin Med.* 2000; 135 (2): 188–198. DOI: 10.1067/mlc.2000.104462. PMID: 10695665.
17. Neijens J.H., Abbink J.J., Wachtfogel Y.T., Colman R.W., Eerenberg A.J., Dors D., Kamp A.J., Strack van Schijndel R.J., Thijs L.G., Hack C.E. Plasma elastase alpha 1-antitrypsin and lactoferrin in sepsis: evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis. *J Lab Clin Med.* 1992; 119 (2): 159–168. PMID: 1740629.
18. Opal S.M., Lim Y.-P., Siryaporn E., Moldawer L.L., Pribble J.P., Palardy J.E., Souza S. Longitudinal studies of inter-alpha inhibitor proteins in severely septic patients: a potential clinical marker and mediator of severe sepsis. *Crit Care Med.* 2007; 35 (2): 387–392. DOI: 10.1097/01.CCM.0000253810.08230.83. PMID: 17205024.
19. Goldstein G.P., Sylvester K.G. Biomarker discovery and utility in necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2019; 46 (1): 1–17. DOI: 10.1016/j.clp.2018.10.001. PMID: 30771811.
20. Agakidou E., Agakidis C., Gika H., Sarafidis K. Emerging biomarkers for prediction and early diagnosis of necrotizing enterocolitis in the era of metabolomics and proteomics. *Front Pediatr.* 2020; 8 (8): 602255. DOI: 10.3389/fped.2020.602255. PMID: 33425815.

**Поступила 26.12.2022**  
**Принята в печать 21.02.2023**