

## БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (I-FABP), — НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ

Дроздов В. Н., Ли И. А., Варванина Г. Г., Ткаченко Е. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г.Москвы

### РЕЗЮМЕ

В статье приведены литературные данные о диагностическом значении нового показателя повреждения эпителия тонкой кишки — I-FABP (белка, связывающего жирные кислоты) и результаты собственного исследования данного показателя у 63 больных, имеющих функциональное заболевание кишечника, и у 20 — контрольной группы, представленных больными эрозивным гастритом. Показано диагностическое значение данного показателя и определены границы нормального значения данного показателя.

**Ключевые слова:** I-FABP; белок, связывающий жирные кислоты; повреждение эпителия тонкой кишки.

### SUMMARY

The article presents literature data on the diagnostic value of the new indicator of the epithelial damage of the small intestine — I-FABP (protein binding fatty acids) and the results of our investigation of this indicator in 63 patients with functional bowel disease, and 20 — the control group presented patients with erosive gastritis. Also presented diagnostic value of this indicator and defined the boundaries of normal values for this indicator.

**Keywords:** I-FABP; protein that binds fatty acids damage the epithelium of the small intestine.

В течение последних 10 лет активно изучается диагностическое значение нового клинико-лабораторного показателя — белка, связывающего жирные кислоты (FABP), который является одним из внутриклеточных белков и принимает участие в транспортировке и метаболизме длинноцепочечных жирных кислот. Семейство FABP-белков обладают хорошими диагностическими характеристиками: 1) растворимы в цитоплазме; 2) обладают высокой специфичностью к ткани, из которой происходят; 3) содержатся в клетке в высокой концентрации; 4) имеют низкий молекулярный вес (15 kDa) [1]. Данные характеристики позволяют использовать появление данного маркера в периферической крови как чувствительный и специфичный маркер повреждения ткани.

В настоящее время изучены сердечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), печеночная фракция (L-FABP), мозговая фракция (B-FABP) и кишечная фракция (I-FABP). Кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты, содержится в эпителиальных клетках тонкой кишки, также в эпителии тонкого кишечника содержится и фракция данного белка, аналогичная L-FABP. В иностранной литературе в настоящее время обсуждается диагностическое значение повышение I-FABP в крови [2]. По опубликованным данным,

в крови контрольных групп средняя концентрация I-FABP колеблется в различных исследованиях, она составляла 87 (41–413) [3], 106 (41–336) [4],  $69 \pm 14$  [5], 172,7 [6],  $124,72 \pm 147,81$  pg/ml [7]. Но, несмотря на разницу средних значений в контрольных группах, все авторы отмечают повышение уровня I-FABP при различной патологии тонкой кишки.

Так, при травме кишечника уровень I-FABP повышался от 231 до 1806 pg/ml, коррелируя со степенью повреждения тонкой кишки, и достигал 84 тыс. pg/ml у больного с перфорацией кишки [3]. Уровень I-FABP коррелировал с уровнем гипоперфузии кишечника во время оперативного вмешательства [4], достоверно повышался у больных с ишемией, болезнью тонкой кишки [8], увеличивался до  $140 \pm 22$  vs.  $69 \pm 14$  pg/ml в контрольной группе у больных с энтеропатией, обусловленной сахарным диабетом II типа [5]. У больных, перенесших колэктомию, достоверное повышение уровня I-FABP, по мнению авторов, было обусловлено деваскуляризацией кишечника при проведении колэктомии [9]. У больных с целиакией также отмечалось повышение уровня I-FABP до 784 vs 172,7 pg/ml в контрольной группе [6]. Повышение уровня I-FABP коррелировало с показателями гастроинтестинальной тонометрии у больных с ХИБОП при транзиторной постпрандиальной ишемии [10]. Отмечалась достоверная

разница в уровне I-FABP у больных с НЯК в зависимости от локализации и активности заболевания, у больных с левосторонним колитом средние значения составляли  $61,8 \pm 8,5$  pg/ml, а у больных с панколитом достоверно повышалась до  $260,5 \pm 606$  pg/ml [11]. Повышение уровня I-FABP отмечалось и у больных со странгуляционной непроходимостью тонкой кишки [12], и, по мнению авторов, с чувствительностью 100% и специфичностью 83% его повышение может служить признаком некроза тонкой кишки.

Опубликованные результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи между повышением уровня I-FABP и степенью повреждения тонкой кишки как воспалительного, так и ишемического характера. Безусловно, в настоящее время идет накопление клинических данных, которое позволит выработать более конкретные клинические рекомендации по оценке изменений I-FABP в крови больных с различной патологией тонкого кишечника.

В отечественной литературе мы не нашли данных об изучении данного показателя, поэтому основной целью нашего исследования было определение колебаний данного показателя в контрольной группе больных без заболеваний кишечника и в группах больных с функциональными заболеваниями кишечника.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 83 больных, находившихся на стационарном лечении, в возрасте от 23 до 83 лет (средний возраст  $58,5 \pm 15,7$  года), 55 (66%) женщин и 28 (34%) мужчин. Всем больным было проведено

клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, необходимое для установления диагноза. Среди обследованных у 16 (19%) больных был установлен диагноз СРК с запорами, у 16 (19%) — СРК с диареей, у 31 (37%) больного, перенесшего колэктомию (17 больных — левостороннюю, 14 — правостороннюю), у 20 (25%) больных был установлен диагноз эрозивного гастрита и не обнаружено, по данным клинко-инструментального и лабораторного исследования, поражения кишечника.

Уровень I-FABP был определен в крови методом иммуноферментного анализа при помощи коммерческих наборов *Human I-FABP* производства фирмы *Hycult Biotechnology*, США. Иммуноферментные исследования проводились на автоматическом иммуноферментном анализаторе *ChemWell (Awareness technology Inc., США)*.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи набора статистических программ *Statistika 6,0*. Рассчитывались среднее значение, стандартное квадратичное отклонение, медиана, значение 25% и 75% проценты и 95%-ный доверительный интервал среднего значения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У обследованной нами группы больных были зарегистрированы широкие колебания показателя I-FABP — от 34,5 до 444,9 pg/ml (см. табл.). Среднее значение значительно отличалось от медианы, что свидетельствовало об отсутствии нормального распределения, и было связано с тем, что в обследованной группе больных встречались как больные с патологией

УРОВЕНЬ БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ (I-FABP, PG/ML), У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

	Минимальное — максимальное значение	$M \pm \sigma$	95%-ный доверительный интервал средней	Медиана	25–75% проценталь
Вся группа	34,5–444,9	$86,7 \pm 68,0$	71,9–101,6	56,6	46,9–104,2
Мужчины	34,5–444,9	$78,7 \pm 84,0$	46,1–111,3	48,6	42,9–73,7
Женщины	40,7–411,8	$97,6 \pm 72,5$	78,0–117,2	59,5	50,4–125,1
Возраст до 50 лет ( $n = 23$ )	36,3–441,8	$74,5 \pm 86,0$	35,3–113,7	50,1	46,0–56,6
50–70 лет ( $n = 37$ )	34,5–265,2	$89,9 \pm 62,2$	68,9–111,0	61,1	47,3–106,4
Старше 70 лет ( $n = 23$ )	40,7–444,9	$107,6 \pm 90,6$	71,0–144,2	59,2	$52,2 \pm 137,9$
У больных СРК с диареей	42,4–411,8	$97,9 \pm 97,8$	45,8–150,0	62,0	46,9–88,1
У больных СРК с запором	44,2–183,6	$66,6 \pm 35,6$	46,8–86,3	55,5	47,7–71,2
У больных с левосторонней гемиколэктомией	46,9–444,9	$141,5 \pm 91,7$	86,6–197,4	104,2	55,7–213,5
У больных с правосторонней гемиколэктомией	40,7–191,8	$88,4 \pm 50,8$	59,0–117,7	61,1	51,1–128,9
У больных с эрозивным гастритом	34,5–191,8	$64,9 \pm 38,7$	47,2–82,5	53,3	42,5–59,2

кишечника, так и не имеющие на момент обследования клинических и инструментальных данных о заболевании тонкой кишки. Мы не обнаружили достоверной разницы в результатах исследования I-FABP между мужчинами и женщинами ни по средним данным, ни по медиане. У больных в зависимости от возрастной подгруппы средний уровень I-FABP увеличивался недостоверно, медиана достоверно не изменялась, что свидетельствует об отсутствии влияния возраста на данный показатель.

Среди больных с функциональными заболеваниями кишечника отмечалась достоверное дисперсионное распределение больных по уровню I-FABP, коэффициент дисперсии  $F = 3,18$ ;  $p = 0,018$ . Наиболее высокие показатели как по средней, так и по медиане отмечались у больных после левосторонней гемиколэктомии и СРК с диарей. У больных после левосторонней гемиколэктомии они были достоверно выше, чем у больных с правосторонней гемиколэктомией ( $p = 0,05$ ), СРК с запором ( $p = 0,004$ ) и при эрозивном гастрите ( $p = 0,003$ ). У больных с СРК диареей средние значения были выше, но статистически достоверной разницы не отмечалось. Наиболее низкие показатели I-FABP в крови отмечались у больных с эрозивным гастритом, они составляли  $64,9 \pm 38,7$  pg/ml при медиане  $53,3$  pg/ml, наиболее высокий уровень I-FABP в данной группе больных составил  $191,8$  pg/ml. Учитывая, что у данных больных не отмечалось ни клинической, ни инструментальной

симптоматики поражения тонкого кишечника, мы считаем, что данный показатель может быть использован как вариант нормального содержания I-FABP в крови, который составляет от  $47,2$  до  $82,5$  pg/ml. В общем полученные нами значения I-FABP совпадают с данными других исследований, где предел колебаний в контрольных группах больных без воспалительного, травматического или ишемического повреждения тонкой кишки составлял от  $69,0$  до  $172,7$  pg/ml.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя первое в РФ исследование данного показателя у больных с заболеваниями органов пищеварения и данные зарубежной литературы, мы пришли к заключению, что определение I-FABP в крови является перспективным методом диагностики заболеваний тонкой кишки, исследования данного параметра должны быть продолжены для определения диагностического уровня для воспалительного, ишемического или травматического поражения тонкого кишечника. До опубликования других результатов о содержании I-FABP в крови здоровых больных или контрольных группах за нормальное значение данного показателя можно принять значения от  $69,0$  до  $172,7$  pg/ml.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Schroeder F., Jolly C.A., Cho T.-H., Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms: structure and function // *Chem. and Physics of Lipids*. — 1998. — Vol. 92, № 1. — P. 1–25.
2. Pelsers M.M., Hermens W.T., Glatz J.F. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury // *Clin. Chim Acta*. — 2005. — Vol. 352, № 1–2. — P. 15–35.
3. de Haan J.J., Lubbers T., Derikx J.P. M. et al. Non-invasive markers of gut wall integrity in health and disease // *World J. Gastroenterol*. — 2010. — Vol. 16, № 42. — P. 5272–5279.
4. Derikx J.P. M., van Waardenburg D.A., Thuijls G. et al. Buurman new insight in loss of gut barrier during major non-abdominal surgery // *PLoS ONE*. — 2008. — Vol. 3, № 12. — e3954.
5. Verdam F.J., Greve J.W., Roosta S. et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2011. — Vol. 96, № 2. — E379–383.
6. Derikx J.P., Vreugdenhil A.C., Van den Neucker A.M. et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP // *J. Clin. Gastroenterol*. — 2009. — Vol. 43, № 8. — P. 727–733.
7. Vejchapipat P., Theamboonlers A., Chongsrisawat V., Poovorawan Y. An evidence of intestinal mucosal injury in dengue infection // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. — 2006. — Vol. 37, № 1. — P. 79–82.
8. Kanda T., Tsukahara A., Ueki K. et al. Diagnosis of ischemic small bowel disease by measurement of serum intestinal fatty acid-binding protein in patients with acute abdomen: a multicenter, observer-blinded validation study // *J. Gastroenterol*. — 2011 Feb 5 [Epub ahead of print].
9. Vlug M.S., Diepenhorst G.M., Van Koperen P.J. et al. Intestinal barrier function in patients undergoing colectomy // *Colorectal Dis*. — 2010 Oct 19. doi: 10.1111/j. 1463-1318.2010.02463.x [Epub ahead of print].
10. Mensink P.B., Hol L., Borghuis-Koertshuis N. et al. Transient postprandial ischemia is associated with increased intestinal fatty acid binding protein in patients with chronic gastrointestinal ischemia // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. — 2009. — Vol. 21, № 3. — P. 278–282.
11. Wiercinska-Drapalo A., Jaroszewicz J., Siwak E. et al. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a possible biomarker of ileitis in patients with ulcerative colitis // *Regul. Pept*. — 2008. — Vol. 147, № 1–3. — P. 25–28.
12. Cronk D.R., Houseworth T.P., Cuadrado D.G. Herbert GS et al. Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) for the detection of strangulated mechanical small bowel obstruction // *Curr. Surg*. — 2006. — Vol. 63, № 5. — P. 322–325.